Neparenteralna primjena opioidnih analgetika

Morović, Jure

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:328231

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO–BIOKEMIJSKI FAKULTET

Jure Morović

NEPARENTERALNA PRIMJENA OPIOIDNIH ANALGETIKA

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij Razvoj lijekova

Mentor rada: Dr. sc. Anita Hafner, izv. prof.

Specijalistički rad obranjen je dana 19. srpnja 2018**.** na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, Domagojeva 2, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky, izv. prof., Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2. Dr. sc. Anita Hafner, izv. prof., Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

3. Dr. sc. Marjana Dürrigl, znanstv. sur., PLIVA Hrvatska d.o.o., Zagreb

Rad ima 152 lista.

PREDGOVOR

Ovaj specijalistički rad izrađen je pod mentorskim vodstvom dr. sc. Anite Hafner, izv. prof., na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju Farmaceutsko–biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvaljujem dr. sc. Aniti Hafner, izv. prof., na stručnoj potpori, vođenju i trudu tijekom izrade ovoga specijalističkog rada.

Hvala mojoj obitelji na potpori tijekom cijelog školovanja, te im posvećujem ovaj rad.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je sustavno prikazati specifičnosti neparenteralnih putova primjene opioidnih analgetika i njihov utjecaj na farmakokinetičke značajke i terapijske indikacije, te definirati načela razvoja terapijskih sustava za neparenteralnu primjenu opioidnih analgetika s ciljem poboljšanja ishoda liječenja jake akutne i kronične boli.

Hipoteze: Razvojem prikladnog terapijskog sustava moguće je optimirati farmakokinetički profil lijeka te posljedično ishod liječenja. Novi neparenteralni oblici opioidnih analgetika omogućuju bolju kontrolu analgezije, smanjenje nuspojava, bolju suradljivost, sigurniju primjenu i veće mogućnosti korištenja postojećih djelatnih tvari.

Materijal i metode

Pretražene su baze podataka MEDLINE/PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, baza Nacionalne i sveučilišne knjižnice (baze s nacionalnom licencom i licencom Sveučilišta u Zagrebu), baze podataka regulatornih agencija: Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA), Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA), Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), smjernice za liječenje boli Europske radne skupine za istraživanja palijativne skrbi (engl. *The European Palliative Care Research Collaborative,* EPCRC) i Europskog udruženja za palijativnu skrb (engl. *European Association for Palliative Care*, EAPC). Podaci o kliničkim ispitivanjima opioidnih analgetika dobiveni su pretraživanjem baze podataka kliničkih ispitivanja Nacionalnog instituta zdravlja SAD-a (engl. *National Institutes of Health,* NIH), baze kliničkih ispitivanja PubMed-a i Registra kliničkih ispitivanja Europske Unije.

U pretrazi literaturnih baza podataka korišteni su ključni pojmovi samostalno ili međusobno povezani logičkim operatorom I (engl. *AND*) čime su dobiveni podaci o putu primjene, razvoju, kliničkim ispitivanjima i registriranim pripravcima opioidnih analgetika za neparenteralnu primjenu.

Osim elektroničkih baza podataka korištena je dostupna stručna i znanstvena literatura koja obuhvaća problematiku pojedinih putova primjene opioidnih analgetika.

U radu su obrađene: osnove fiziologije boli, djelovanje opioidnih analgetika na staničnoj razini, regulatorni zahtjevi za razvoj novih neparenteralnih oblika opiodnih analgetika, smjernice o liječenju boli, povijesni i suvremeni razvoj terapijskih sustava za neparenteralnu primjenu opioidnih analgetika (vezano s fiziološkim, anatomskim i histološkim svojstvima pojedinog puta primjene) te registrirani pripravci opiodnih analgetika.

Rezultati

Razvojem inovativnih terapijskih sustava omogućena je neparenteralna primjena opioidnih analgetika. Neparenteralni putovi primjene obuhvaćaju transdermalnu, nazalnu, i oralnu transmukoznu primjenu opioidnih analgetika. Pulmonalna primjena opioidnih analgetika postoji samo kao istraživački koncept koji bi u budućnosti mogao rezultirati odobrenim pripravcima za pulmonalnu primjenu opioidnih analgetika.

Transdemalna primjena opioidnih analgetika pogodna je za dugotrajnu analgeziju kontinuirane jake boli, zamjenjuje infuziju kao glavni put primjene analgetika, te omogućuje izvanbolničko liječenje. Farmakokinetičke značajke nazalne i oralne transmukozne primjene (subligvalna i bukalna) opioidnih analgetika omogućavaju liječenje jake probijajuće boli (najčešće maligna bol). Anatomske, morfološke i histološke karakteristike pojedinog puta primjene te farmaceutski oblik definiraju farmakokinetička svojstva i time određuju indikacije za kliničku primjenu.

Zaključak

Put i način primjene te farmaceutski oblik utječu na farmakokinetički profil primijenjenog opioidnog analgetika. Inovativni neparenteralni oblici opioidnih analgetika omogućuju bolju kontrolu analgezije, smanjenje nuspojava, bolju suradljivost, sigurniju primjenu i nove kliničke indikacije postojećih djelatnih tvari. Od velike je važnosti poznavanje kritičnih svojstava inovativnih terapijskih sustava o kojima ovisi mogućnost poboljšanja ishoda liječenja boli, odnosno individualizacija liječenja boli.

SUMMARY

Objectives

The aim of this research is to systematically define non-parenteral routes of administration of opioid analgesics and their effect on the pharmacokinetic properties and therapeutic indications and to define the principles of development of delivery systems for non-parenteral usage of opioid analgesics for improved treatment of severe acute and chronic pain.

Hypothesis: Developement of appropriate drug delivery system enables the optimization of the pharmacokinetic profile and the treatment outcome. New non-parenteral drug delivery systems of opioid analgesics allow better control of analgesia, reduction of side effects, improved adherence, improved safety profile and new indications of existing active pharamaceutical ingredients.

Material and Methods

Targeted literature search was done on MEDLINE / PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, the database of the National and University Library (database with a national license and the license of the University of Zagreb), databases of regulatory agencies (EMA, FDA, HALMED). Targeted literature search was also done on guidelines for the treatment of pain of European Collaboration for Research Palliative Care (EPCRC) and the European Association for Palliative care (EAPC). Searching the database of clinical trials from the National Institutes of Health USA (NIH), PubMed database and EU clinical trials database provided an overview of the clinical trials of opioid analgesics.

In targeted literature search, key words were used independently or connected with logic operator *AND* to yield data on the route of administration, development, clinical trials and registered non-parenteral formulations of opioid analgesics.

In addition to electronic databases, the available scientific and professional literature was used for research on specific issues of particular routes of administration of opioid analgesics.

This thesis presents and analyzes the fundamental physiology of pain and the effects of opioid analgesics on a cellular level, the regulatory requirements for the development of new developing non-parenteral forms of opioid analgesics, guidelines on the treatment of pain, history and current development (R&D) of non-parenteral use of opioid analgesics (related to the physiological, anatomical and histological properties of each route of administration) and registered products of opioid analgesics.

Results

Development of innovative drug formulations and medicinal devices enabled non-parenteral administration of opioid analgesics. Non-parenteral routes of administration include transdermal, intranasal, and oral transmucosal delivery of the opioid analgesic. Pulmonary administration of opioid analgesics exists only as a research concept, and there is no approved medicinal products for pulmonary route of administration.

Transdemal delivery of opioid analgesics is suitable for long-term analgesia of baseline severe pain, and replaces the infusion as the main route of administration of analgesics. Transdermal delivery is suitable for use outside the clinic. Pharmacokinetic properties of intranasal and oral transmucosal administration (sublingual and buccal) enable treatment of severe breakthrough pain, usually malignant pain. Anatomical, morphological and histological characteristics of each route of administration and drug formulation define pharmacokinetic properties and thus determine the indications for clinical use.

Conclusion

The route of administration and the pharmaceutical formulation affect the pharmacokinetic profile of the used opioid analgesic. Innovative non-parenteral formulations of opioids and medical devices for opioid analgesic administration provide better control of analgesia, reduce side effects, enable better adherence, are safer to use and provide new clinical indications of existing active pharmaceutical substances. It is very important to recognise the critical properties of innovative drug delivery systems. The outcome of pain management and the individualization of pain management depend on the ability of improvement of critical properties of innovative drug delivery systems.

SADRŽAJ

1.UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1

1.1 Uvod 2

1.1.1 Bol-mehanizmi nastanka i liječenje 2

1.1.2 Opioidni analgetici-otkriće i razvoj 9

1.1.3 Opioidni receptori i mehanizam djelovanja opioidnih analgetika 9

1.2 Pregled područja istraživanja 13

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 15

3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI 17

3.1 Istraživanje i razvoj novih medicinskih proizvoda za liječenje boli 19

3.2 Smjernice EAPC priređene od strane EPCRC 23

3.3. Strategija FDA za procjenu i smanjenje rizika primjene opioidnih analgetika s produljenjim oslobađanjem/djelovanjem 30

3.4 Opioidni analgetici 32

3.4.1 Morfin 32

3.4.2 Hidromorfon 33

3.4.3 Buprenorfin 34

3.4.4 Fentanil 36

3.4.4.1 Farmakokinetika fentanila 41

3.4.4.2 Pripravci fentanila s brzim nastupom djelovanja za suzbijanje jake boli 41

3.4.4.3 Raspodjela fentanila 42

3.4.4.4 Farmakološki učinci i koncentracija fentanila u plazmi 46

3.4.5 Sufentanil 50

3.4.6 Remifentanil 50

3.5 Primjena opioidnih analgetika koja je djelomično kontrolirana od strane pacijenta 52

3.6 Nazalna primjena opioidnih analgetika *54*

3.6.1 Anatomija i fiziologija nosne šupljine 54

3.6.2 Značajke nazalne primjene lijekova 56

3.6.3 Nazalna primjena opioidnih analgetika 58

3.6.3.1 Nazalni sprejevi fentanila 59

3.6.3.2 Nazalna primijena morfina temeljena na tehnologiji ChiSys® 65

3.6.3.4 Dostava djelatne tvari u olfaktorno područje 68

3.6.4 Klinička ispitivanja pripravaka opioidnih analgetika za nazalnu primjenu 69

3.6.5 Odobreni nazalni pripravci opioidnih analgetika u EU i SAD-u 71

3.7 Transdermalna primjena opioidnih analgetika *72*

3.7.1 Anatomija i fiziologija kože 72

3.7.2 Značajke transdermalne primjene lijekova 76

3.7.3 Transdermalna primjena opioidnih analgetika 79

3.7.3.1 Transdermalni flasteri 79

3.7.3.2 Iontoforeza 85

3.7.3.3 Prezasićeni vehikulumi (propilenglikol/voda) 88

3.7.3.4 Elektrokemijski transdermalni sustav 88

3.7.3.4 Prolijekovi opioidnih analgetika 88

3.7.3.5 Sonoforeza 88

3.7.4 Klinička ispitivanja pripravaka opioidnih analgetika za transdermalnu primjenu 89

3.7.5 Odobreni transdermalni pripravci opioidnih analgetika u EU i SAD-u 91

3.8 Pulmonalna primjena opioidnih analgetika *93*

3.8.1 Anatomija i fiziologija dišnog sustava 93

3.8.2 Značajke pulmonalne primjene lijekova 95

3.8.3. Istraživanja mogućnosti pulmonalne primjene opioidnih analgetika 97

3.8.3.1 Sustav AerX® Pain Management System 98

3.8.3.2 Sustav Fentanil TAIFUN® 101

3.8.3.3 Sustav AeroLEF® 102

3.8.4 Klinička ispitivanja pripravaka opioidnih analgetika za pulmonalnu primjenu 103

3.8.5 Odobreni pulmonalni pripravci opioidnih analgetika u EU i SAD-u 103

3.9 Oralna transmukozna primjena opiodnih analgetika 104

3.9.1 Anatomija i fiziologija usne šupljine 104

3.9.2 Značajke oralne transmukozne primjene lijekova 106

3.9.3 Oralna transmukozna primjena opioidnih analgetika 108

3.9.3.1 Oralni mukoadhezivni filmovi 111

3.9.3.2 Sublingvalni sprej Subsys™ 113

3.9.3.3 Sublingvalna primjena opioidnih analgetika djelomično kontrolirana od strane pacijenta 115

3.9.4 Klinička ispitivanja pripravaka opioidnih analgetika za sublingvalnu primjenu 116

3.9.5 Klinička ispitivanja pripravaka opioidnih analgetika za bukalnu primjenu 118

3.9.6 Odobreni oralni transmukozni pripravci opioidnih analgetika u EU i SAD-u 119

4. RASPRAVA 121

5. ZAKLJUČCI 130

6. LITERATURA 133

7. ŽIVOTOPIS 150

1.UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1 Uvod

Opioidni analgetici su lijekovi koji, vezanjem na specifične opioidne receptore u središnjem živčanom sustavu (CNS), sprječavaju prijenos bolnih impulsa te smanjuju i kvalitativno mijenjaju percepciju boli. Koriste se u liječenju srednje i jake akutne boli visceralnog podrijetla, karcinomske boli i kronične boli koja ne reagira na drugu terapiju (1).

Uz klasičnu oralnu i parenteralnu primjenu opioidnih analgetika, suvremeni terapijski sustavi omogućuju i neparenteralnu primjenu opioidnih analgetika, tj. neinvazivnu primjenu putem različitih sluznica i kože. Neparenteralni putovi primjene opioidnih analgetika danas obuhvaćaju nazalnu, bukalnu, sublingvalnu i transdermalnu primjenu, a istražuju se i mogućnosti pulmonalne primjene (2-10). Zahvaljujući razvoju prikladnih terapijskih sustava, fentanil je postao jedan od najučinkovitijih opioidnih analgetika, te je primjer uspješnog reformuliranja lijeka koje je rezultiralo proširenjem terapijskih indikacija. Danas se među odobrenim pripravcima fentanila nalaze transdermalni flasteri, nazalni sprejevi, oralni transmukozni filmovi, lizala, sublingvalne tablete i sprejevi. Neinvazivnom nazalnom ili bukalnom primjenom fentanila postiže se brz i snažan učinak neophodan za suzbijanje probijajuće jake boli. Istodobno, transdermalna primjena fentanila osigurava produljeni analgetski učinak neophodan u liječenju kronične jake boli (2-12).

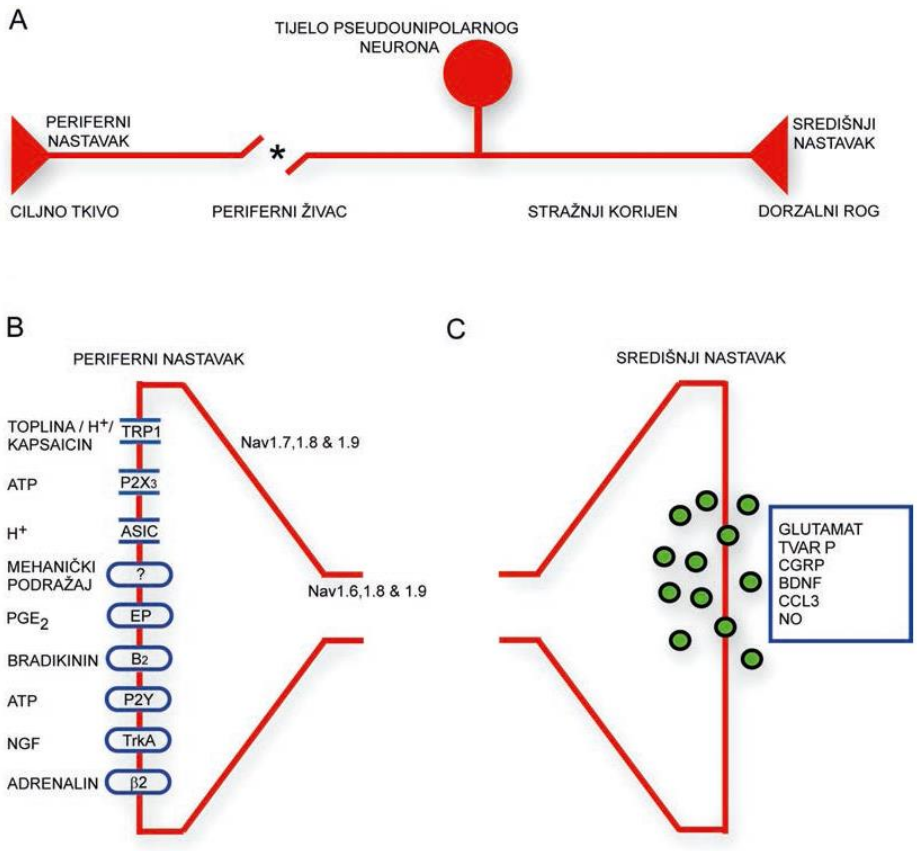
Farmakokinetičke značajke opioidnih analgetika i ishod liječenja boli ovise o fizičko-kemijskim i biofarmaceutskim svojstvima terapijskog sustava u koji je lijek uklopljen. Terapijski sustav opioidnog analgetika važan je i s aspekta sigurnosti njihove primjene i potencijalne zlouporabe. Za daljnje unapređenje neparenteralne primjene opioidnih analgetika nužno je istražiti i poznavati kritična svojstva terapijskih sustava o kojima ovisi potencijal poboljšanja ishoda liječenja i mogućnost individualiziranog liječenja boli (2-12).

1.1.1 Bol-mehanizmi nastanka i liječenje

Prvotne metode ublažavanja boli bile su fizičke; od hladnih obloga, zagrijavanja omatanjem oboljelog dijela tijela, oblaganjem raznim glinama. Uz njih razvijani su biljni pripravci te se već od doba Sumerana koriste razni ekstrakti kore vrbe koja sadržava salicilnu kiselinu i to predstavlja začetke suvremenog

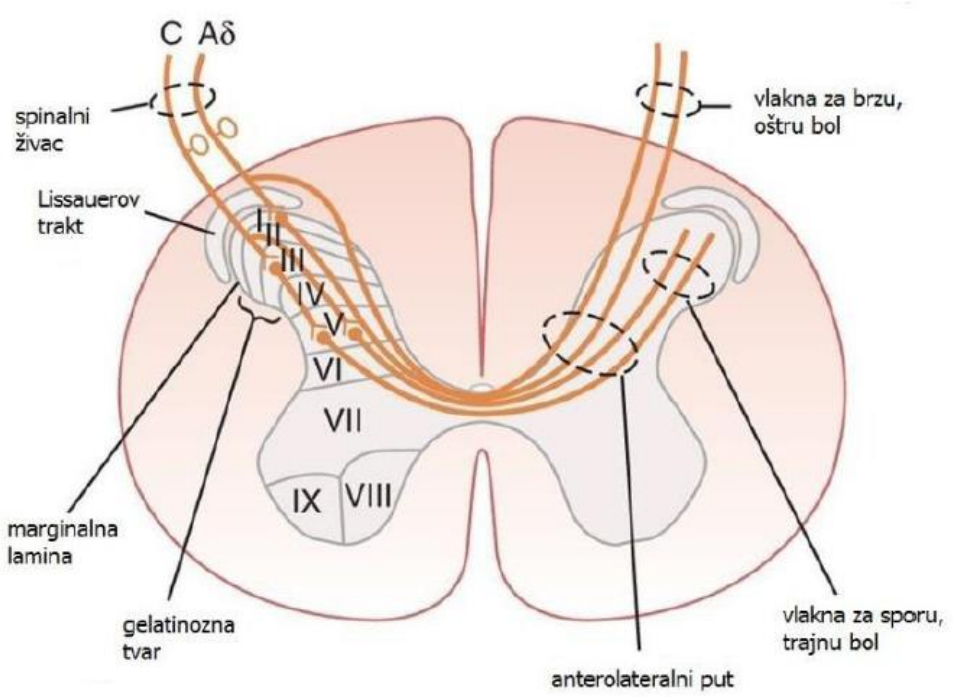
liječenja boli lijekovima (13). Bol je neugodan subjektivni osjetilni doživljaj koji je povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Patofiziološki mehanizmi nastanka boli su kompleksni. Načelno bolni impuls nastaje na periferiji, te se prenosi u središnji živčani sustav (Centralni nervni sustav, CNS). Sam signal boli s periferije je jednostavan (niz akcijskih potencijala), dok se u CNS-u formira doživljaj osjeta boli koji je kompleksan (14, 15).

Receptori za bol se nazivaju nociceptori. Reagiraju na mehanička oštećenja, kemijska oštećenja, promjenu tlaka, visoke i niske temperature, nefiziološki pH i druge podražaje koji mogu oštetiti tkivo. Primarna aferentna živčana vlakna (neuroni) su prijenosnici bolnih impulsa. Tijela aferentnih neurona smještena su u trigeminalnim i spinalnim ganglijima, dok se periferni nastavci pružaju do ciljnog organa, a središnji nastavak se pruža do CNS-a. Dužina neurona može biti veća od metra (Slika 1.) (16).



Slika 1. A-shematski prikaz aferentnog nocicepcijskog neurona (* označava da je akson vrlo dug, do metra), B-periferni nastavak aferentnog nocicepcijskog neurona na kojem se nalaze recptori koji registriraju fizičke i kemijske podražaje koji uzrokuju bolne impulse, C-središnji nastavk aferentnog nocicepcijskog neurona koji oslobađa neurotransmitore u sinpasu s daljnjim neuronima (16).

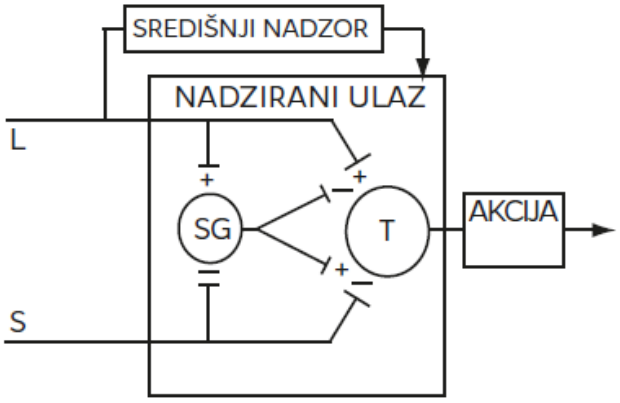
Prema brzini provođenja impulsa boli neuroni se dijele na mijelizirane (Aα/β i Aδ vlakna) koji brzo provode bol i nemijelizirane (C-vlakna) koji sporo provode bol. U kralježničnoj moždini neuroni završavaju u dorzalnom rogu na sekundarnim osjetnim neuronima i interneuronima koji su smješteni u nekoliko Redexovih slojeva. Redexovi slojevi se sastoje od deset citohistološki homogenih slojeva sive moždane tvari. Bolni impulsi počinju na završetku perifernog aferentnog živčanog vlakna, prolaze kraj tijela neurona u spinalnim bazalnim ganglijima, te završavaju u dorzalnom rogu kralježnične moždine. Nakon ulaska u kralježničnu moždinu bolni impulsi prema mozgu kreću dvama putovima: neospinotalamičkim i paleospinotalamičkim putem (Slika 2) (16).



Slika 2. Prijenos bolnih impulsa u i kroz kralježničnu moždinu na putu prema moždanom deblu (17).

Primarna aferentna vlakna koriste glutamat kao glavni ekscitacijski neurotransmitor. Glutamat aktivira AMPA-glutamatne receptore. Primarni nocicepcijski neuroni djeluju na projekcijske sekundarne osjetne neurone, ekscitacijske interneurone i inhibicijske interneurone. Prema teoriji nadziranog ulaza (engl. *gate control theory*) glavnina modulacije boli (Slika **3.**) odvija se u dorzalnom rogu leđne moždine u

želatinoznoj tvari (lat. *substantita gelatinosa*). Silazni neuronski putovi iz leđne moždine, te supraspinalni neuronski putovi proizvode enkefaline i druge inhibitorne neurotransmitore koji inhibiraju prijenos signala boli u više centre CNS-a. Ovaj učinak se ostvaruje putem silaznih Aβ-vlakna perifernih neurona koji mijenjaju osjetljivost postsinaptičkih neuronskih stanica na bolne signale koji putuju kroz Aδ vlakana i C vlakana (16). Endogene tvari koje sudjeluju u moduliranju boli su enkefalini, serotonin, endorfini, tvar P i drugi inhibitorni i ekscitacijski neurotransmitori, te na njihova receptorska mjesta u ovom fiziološkom i funkcionalnom djelu živčanog sustava djeluju opioidni analgetici stvarajući analgetski učinak oponašajući učinak enkefalina (16, 18).

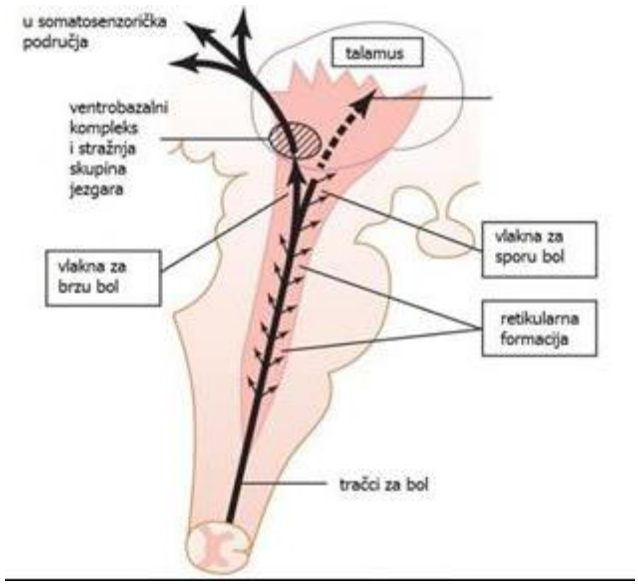


Slika 3. Shematski prikaz teorije nadziranog ulaza. Neuronska vlakna ulaze u želatinoznu tvar (lat. *substantia gelatinosa*, SG) i prespajaju se na direktni neuron za prijenos podražaja prema mozgu (T). Inhibicijski učinak neurona želatinozne tvari prema aferentnim završetcima pojačava se aktivnošću L--vlakana, a smanjuje se aktivnošcu S-vlakana. Sustav povratne sprege središnjeg kontrolnog mehanizma predstavljen je crtom koja polazi od L-vlakna do središnjega kontrolnog mehanizma, te se ponovno projicira u centar za nadzor ulaza. T-neuroni projiciraju signale u više centre CNS-a (+ označava ekscitaciju; – označava inhibiciju) (16).

U CNS-u se odvija završna modulacija signala boli, te se stvara percepcija mjesta i jakosti boli (Slika 4.) Prijenos bolnih perifernih impulsa Aδ vlaknima, odvija se kroz marginalnu laminu (lamina I) stražnjih rogova leđne moždine, te se nastavlja neospinotalamičkim putom do talamusa, odnosno ventrobazalnog kompleksa. Manji broj impulsa završava u retikularnim područjima moždanog debla.

Neka neuronska vlakna završavaju u stražnjoj skupini talamičkih jezgara, otkuda se signali prenose dalje prema somatosenzoričkoj kori i drugim bazalnim dijelovima mozga. Živčani impulsi koji se prenose Aδ vlaknima uzrokuju brzu, oštru i dobro lokaliziranu bol (17). Prijenos bolnih perifernih impulsa C vlaknima odvija se kroz želatinoznu tvar (koju sačinjavaju lamina II. i III. stražnjih rogova leđne moždine) (Slika 2), zatim se impulsi prenose paleospinotalamičkim putom do CNS-a. Unutar stražnjeg roga kralježnične moždine signali putuju jednim ili kroz više neurona kratkih aksona, do posljednjeg neurona u slijedu koji ima dugi akson kojim bolni impulsi dolaze u talamus; retikularne formacije produžene moždine, ponsa i mezencefalona; tektalno područje mezencefalona; i u područje oko Silvijevog akvedukta. Živčani impulsi koji se prenose C vlaknima uzrokuju sporu, tupu i slabo lokaliziranu bol (17).

Jakost boli se modulira ovisno o raznim čimbenicima, unutarnjim: emocionalni, kulturološki i dr. i vanjskim: stresna situacija, okolina i dr. Stoga se bol može osjetiti jačom ili slabijom (14, 15).



Slika 4. Prijenos bolnih signala prema moždanom deblu, talamusu i moždanoj kori (17)

Prema mehanizmu nastanka, bol se može podijeliti na nociceptivnu i neuropatsku, iako ponekad nije lako razlikovati o kojoj se vrsti boli radi, a često su prisutni elementi obiju vrsta boli. Po duljini trajanja postoji akutna-kratka bol i kronična-perzistirajuća bol (14, 18). Kod dugotrajne boli dolazi do središnje

i periferne senzitizacije, odnosno smanjuje se prag podražljivosti boli, te bol s vremenom postaje jača i dugotrajnija (16).

Nociceptivna bol nastaje kao posljedica stimulacije recepora za bol koji su slobodni živčani završetci- u koži i dubokim tkivima (14, 18). Na slobodnim živčanim završetcima nalaze se ionski kanali iz porodica TRPA (engl. *transient receptor potential, subfamily A*), TRPM (engl. *transient receptor potential melastatin*), TRPV (engl. *transient receptor potential vanilloid*), i ASIC (engl. *acid-sensing ion channels*), koji uzrokuju depolarizaciju perifernih završetaka neurona aktivacijom natrijevih ionskih kanala ovisnih o naponu (19). Stimulacija nociceptora može biti uzrokovana mehaničkim, toplinskim (hladnoća ili vrućina) i kemijskim podražajima. Kemijsku stimulaciju uzrokuju proupalne tvari (npr. histamin, bradikinin, prostaglandini) koje najčešće nastaju kao posljedica oštećenja stanica i tkiva, odnosno posljedica je upale (14, 18). Ovisno o ishodištu nociceptivnog stimulansa nociceptivna bol se može podijeliti na površinsku i dubinsku, te somatsku i visceralnu.

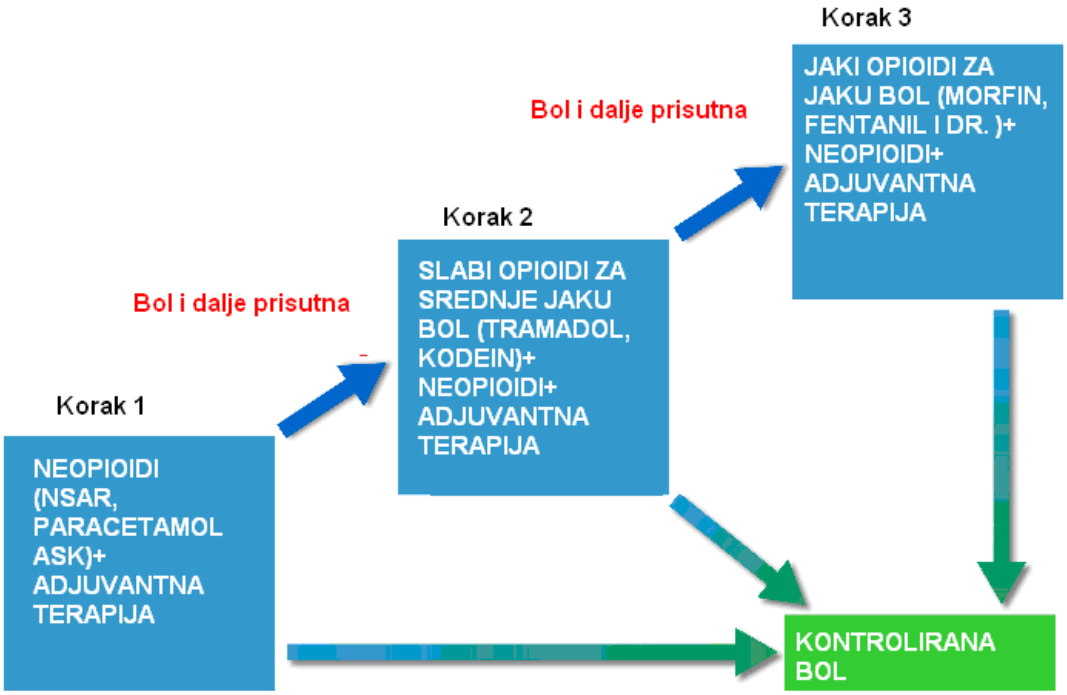
Neuropatska bol je posljedica oštećenja živaca i ima specifičan karakter boli koji uključuje žarenje, trnjenje, probadanje, neurološke ispade osjeta, te slabo odgovara na NSAR. Periferna neuropatska bol nastaje zbog oštećenja perifernih živčanih struktura (kompresija, tumor, traume, dijabetes i dr.), dok je centralna neuropatska bol posljedica oštećenja CNS-a i kralježnične moždine. U centralnu neuropatsku bol se ubraja i fantomska bol, koja se javlja nakon amputacije udova i često je jakog intenziteta (14).

Maligna (karcinomska) bol je poseban oblik boli koja prati različite maligne bolesti. Po intenzitetu je jaka i vrlo jaka. Po nastanku i vrsti boli mješovitog je mehanizma nastanka. Sadrži elemente i nociceptivne i neuropatske boli, ovisno o oštećenjima tkiva i organa koje karcinom uzrokuje. S napredovanjem maligne bolesti i bol se pojačava. Uz kontinuiranu karcinomsku bol koja je stalna i dugotrajna, javljaja se i iznenadna „probijajuća“ vrlo jaka bol, trajanja od nekoliko minuta do sat vremena koja zahtjeva posebno liječenje analgetskim pripravcima brzog djelovanja, od kojih su glavni obrađeni u ovom radu (14).

Mjerenje boli je zahtjevan zadatak zbog subjektivnog doživljaja jakosti boli. Danas se za mjerenje boli koriste jednodimenzionalne skale, vizualna analogna skala (engl. *visual analogue scale*, VAS) i

numerička skala razine boli (engl. *numerical rating scale*, NRS). Postoje i multidimenzionalni alati za računanje boli koji uzimaju u obzir više faktora, ovisno o vrsti boli ili njenoj etiologiji (20).

Liječenje boli odvija se po trostupanjskoj ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) (Slika 5.) Prvi stupanj su blagi neopioidni analgetici (paracetamol i NSAR); drugi stupanj čine slabi opioidni analgetici (tramadol, kodein, oksikodon)+adjuvantna terapija; a treći stupanj čine jaki opioidni anagetici (morfin, fentanil i buprenorfin) (14).



Slika 5. Shema trostupanjske ljestvice liječenja boli prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji. Počinje se od nižeg koraka prema višem, s time da se s višim korakom mogu kombinirati niži koraci. NSAR-nesteroidni protuupalni lijekovi, ASK-acetilsalicilna kiselina (21)

Liječenje počinje od nižeg stupnja prema višem stupnju, s tim da se svaki viši stupanj može kombinirati s nižim stupnjem (14). Također bitno je koristiti put primjene koji najviše odgovara potrebama pacijenta, što je obrađeno u smjernicama EAPC, ali i u novim smjernicama EPCRC. Te smjernice uključuju novorazvijene terapijske sustave za liječenje jake boli ovisno o njenoj vrsti (11, 12). Uz analgetike

koriste se i druge skupine lijekova posebice za liječenje neuropatske boli, a to su antiepileptici te triciklički antidepresivi (14, 15).

1.1.2 Opioidni analgetici-otkriće i razvoj

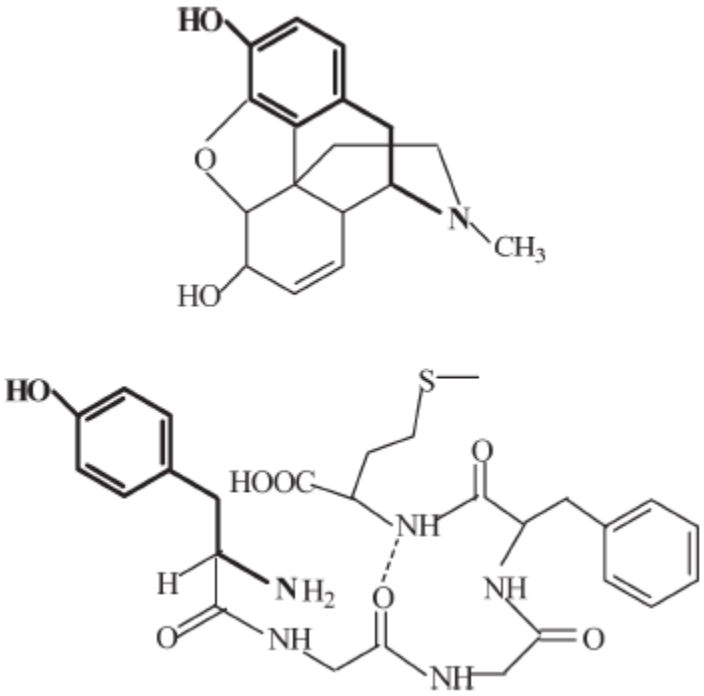
Opijum je zgusnuti i na zraku osušen sok zarezanih glavica nezrelog maka (lat. *Papaver somniferum*). Koristio se kao sredstvo protiv bolova i za umirenje još od antičkih vremena diljem svijeta (1).

Morfin iz opijuma je otkrio i izolirao Friedrich Sertuerner 1803. godine (22). Morfin je glavni alkaloid opijuma. Uz mofin u opijumu je prisutan kodein, i niz drugih alkaloida (1). Parenteralnom primjenom dobiva sve važniju ulogu u liječenju boli i umirenju pacijenata (23). Za oralnu primjenu danas se koriste acidorezistentni oblici s produljenim oslobađanjem, ali unatoč tome bioraspoloživost je i dalje niska pri oralnoj primjeni (24). Najveća bioraspoloživost postiže se intravenskom primjenom, koja je trenutno najučestalija. Unaprijeđenu intravensku primjenu omogućuju sustavi s djelomičnom kontrolom od strane pacijenta (engl. *intravenous pacient controlled analgesia*, IV PCA), kojima pacijent sudjeluje u regulaciji doze analgetika koja mu je potrebna. Suvremeni neparenteralni oblici rješavaju mnoge nedostatke parenteralne i oralne primjene te proširuju indikacije opioidnih analgetika (6).

1.1.3 Opioidni receptori i mehanizam djelovanja opioidnih analgetika

Opioidni analgetici djeluju na opioidne receptore. Do danas su otkrivene i potvrđene podvrste receptora μ, κ i δ (1). Agonisti ovih receptora su mofin, kodein, metadon, petidin, heroin i tramadol, s pretežitim vezanjem na μ-receptore i djelomičnim na κ-receptore. Nalokson je antagonist opioidnih receptora, a pentazocin i buprenorfin su anatgonisti μ-receptora, a agonisti ili parcijalni agonisti κ-receptora (15).

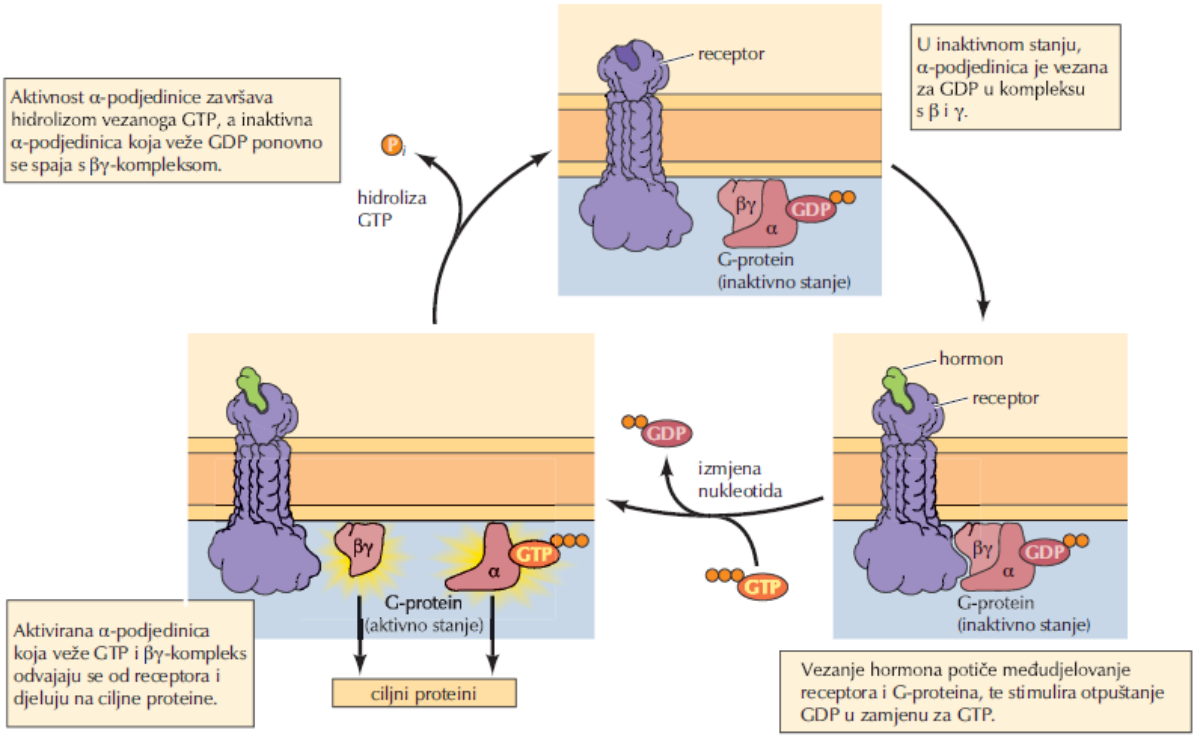
Smatra se da su glavni opioidni receptori odgovorni za analgetski učinak receptori tipa μ (Slika 6. i Slika 7.) (1).



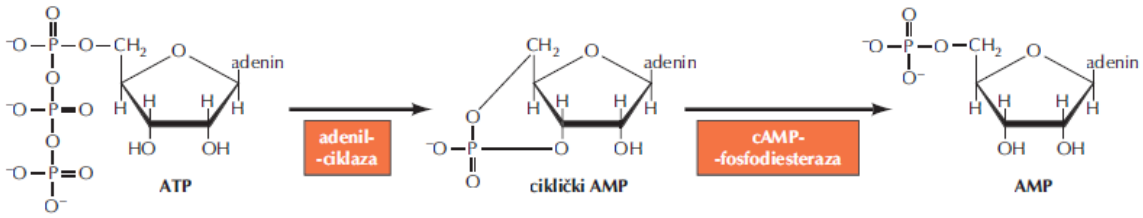
Slika 6. Strukture morfina (gore) i met-enkefalina (dolje) u kojima je istaknut tirozinski ostatak, koji je odgovoran za farmakodinamički učinak (1).

Opiodini receptori (μ, κ, δ) spadaju u porodicu receptora spregnutih s G-proteinima koji prenose signale od površine stanice do unutarstaničnih ciljeva posredstvom proteina koji vežu gvanin-nukleotid, nazvanih G-proteinima (2, 25). Identificirano je više od tisuću receptora povezanih s G-proteinima, uključujući receptore za eikozanoide, mnoge neurotransmitore, neuropeptide i peptidne hormone. Receptori spregnuti s G-proteinima strukturno su i funkcionalno srodni proteini, čija je zajednička osobina sedam transmembranskih α-uzvojnica. Vezanjem liganada (endogenih opioidnih supstanci ili egzogenih opioidnih analgetika) za izvanstaničnu domenu receptora (Slika 6.) započinje konformacijska promjena koja omogućuje vezanje citosolne domene receptora za G-protein koji je povezan s unutrašnjom stranom stanične membrane. Ovo međudjelovanje aktivira G-protein (Slika 7.), koji se potom odvaja od receptora i prenosi signal do unutarstaničnoga cilja, koji može biti enzim ili ionski kanal. U neuronima unutarstanični cilj su ionski kanali. G_i-protein je protein koji blokira adenil-ciklazu i time smanjuje koncentraciju cAMP-a (Slika 8.), što ima za posljedicu blokadu Ca^{2+} kanala i K^+ kanala,

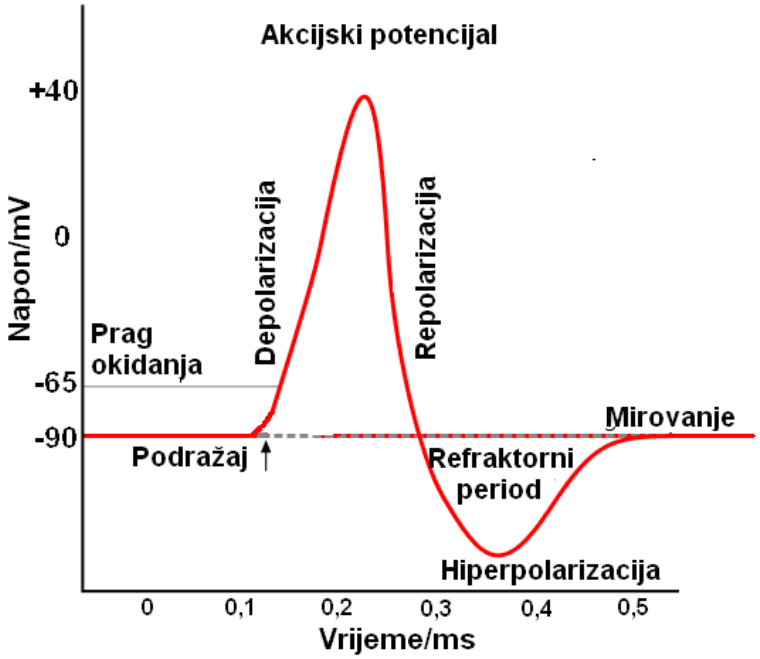
te dolazi do hiperpolarizacije neuronske stanice (Slika 9.) i posljedično smanjenja frekvencije impulsa (Slika 10.) (25).



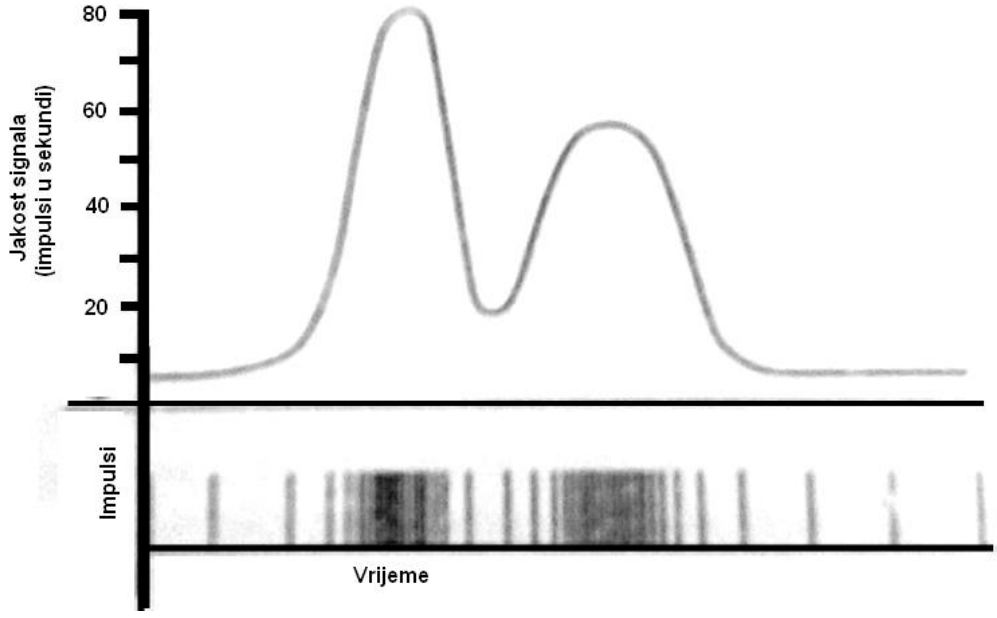
Slika 7. Prikaz djelovanja receptora spregnutog s G-proteinom, naveden je općeniti prikaz funkcioniranja receptora (25).



Slika 8. Sinteza i razgradnja cAMP-a. Podjedinica α iz G_i proteina μ-receptora blokira adenil-ciklazu i time smanjuje koncentraciju cAMP-a, što ima za posljedicu blokadu Ca^{2+} kanala i K^+ kanala, te dolazi do hiperpolarizacije neuronske stanice (25).



Slika 9. Faze akcijskog potencijala u živčanom vlaknu koje provodi bolni osjet. Opioidni analgetici uzrokuju hiperpolarizaciju živčanog vlakna, i time smanjuju pojavnost akcijskih potencijala (Slika 10.), odnosno smanjuju frekvenciju živčanih impulsa koji prenose signale za bol (18).



Slika 10. Pretvaranje jakosti signala boli u niz živčanih impulsa nejednake frekvencije. U gornjem dijelu prikazana je jakost signala, a u donjem pojedini živčani impulsi. Ovo je primjer vremenske sumacije signala. Opioidni analgetici smanjuju frekvenciju implusa i time se smanjuje jakost boli (18).

1.2 Pregled područja istraživanja

Neparenteralna primjena opioidnih analgetika putem različitih sluznica i kože predstavlja alternativu njihovoj intravenskoj i oralnoj primjeni. Neparenteralna primjena opioidnih analgetika osigurava učinkovitu kontrolu jake boli (kronične i „probijajuće“ akutne boli) izbjegavajući tegobe i ograničenja vezana za intravensku primjenu. Za razliku od oralno primijenjenog lijeka, parenteralno primijenjen lijek zaobilazi probavni sustav i time prvi prolazak kroz jetru, što je od velikog značaja za opioidne analgetike koji se uglavnom opsežno metaboliziraju u jetri prije nego dospiju u sistemsku cirkulaciju (2-10).

Nazalna primjena opioidnih analgetika omogućuje brzu analgeziju u slučajevima „probijajuće“ karcinomske boli. Prednost nazalne primjene je izravan prijenos lijeka olfaktornim i trigeminalnim živcem iz nosne šupljine u mozak čime se zaobilazi krvno-moždana barijera i osigurava brza analgezija. Trenutno je na području jasno reguliranih tržišta lijekova (EU, SAD i Japan) odobreno nekoliko pripravaka opioidnih analgetika za nazalnu primjenu (5, 26).

Transdermalna primjena opioidnih analgetika omogućuje kontinuiranu terapiju kronične boli (karcinomska bol, neuropatska bol), te predstavlja najčešći oblik izvanbolničke primjene opioidnih analgetika. O tome svjedoči i broj odobrenih pripravaka za transdermalnu primjenu opioida (2, 3, 4, 26).

Sublingualna i bukalna primjena opioidnih analgetika osiguravaju brz analgetski učinak neophodan za liječenje „probijajuće boli“. Uz nekoliko odobrenih pripravaka, odobren je i inovativni medicinski proizvod za sublingvalnu primjenu opioida u obliku sublingvalnih tableta (6, 26).

Pulmonalna primjena opioidnih analgetika u fokusu je novijih istraživanja i predstavlja veliki izazov. Iako je sama apsorpcija opioida preko alveolarnog epitela dobra i brza, istraživanja su usmjerena na razvoj terapijskih sustava i medicinskih proizvoda koji bi omogućili dostavu opioida duboko u pluća, i posljedično njihovu dostatnu sistemsku bioraspoloživost (7).

EMA je izdala smjernice za klinički razvoj lijekova namijenjenih za liječenje boli (EMA/CHMP/970057/2011). U okvire tih smjernica ulaze i neparenteralni oblici opioidnih analgetika, čije je ispitivanje posebno naglašeno (20).

EAPC je 2012. prihvatilo prijedlog EPCRC, za definiranje novih smjernica u liječenju boli uzrokovane karcinomom. Pri izradi navedenih smjernica provedena je i međusobna usporedba različitih putova primjene (transdermalna, parenteralna, rektalna, subkutana, intravenska, oralna transmukozna, i nazalna) opioidnih analgetika (11).

Razvojem palijativne skrbi i pretvaranjem karcinoma uspješnim liječenjem u kroničnu bolest, rastu i zahtjevi za unaprjeđenjem liječenja boli. Veliki potencijal leži u razvoju novih terapijskih sustava koji bi unaprijedili neparenteralnu primjenu opioida koristeći prednosti svakog pojedinog puta primjene, te istodobno umanjili fiziološke, anatomske i histološke prepreke apsorpciji neparenteralno primijenjenih opioida (10, 12, 27).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je sustavno prikazati specifičnosti neparenteralnih putova primjene opioidnih analgetika i njihov utjecaj na farmakokinetičke značajke i terapijske indikacije, te definirati načela razvoja terapijskih sustava za neparenteralnu primjenu opioidnih analgetika s ciljem poboljšanja ishoda liječenja jake akutne i kronične boli.

Hipoteze: Razvojem prikladnog terapijskog sustava moguće je optimirati farmakokinetički profil lijeka te posljedično, ishod liječenja. Novi neparenteralni oblici opioidnih analgetika omogućuju bolju kontrolu analgezije, smanjenje nuspojava, bolju suradljivost, sigurniju primjenu i veće mogućnosti korištenja postojećih djelatnih tvari.

3. MATERIJAL I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Osnovu ovoga rada čine znanstveni radovi dostupni putem baza podataka MEDLINE/PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, znanstveni radovi dobiveni pretragom dostupnih baza Nacionalne i sveučilišne knjižnice (baze s nacionalnom licencom i licencom Sveučilišta u Zagrebu), baze podataka regulatornih agencija (EMA, FDA, HALMED). Osim navedenih izvora pretražene su smjernice EPCRC i EAPC koje obrađuju i tematiku opioidnih analgetika i načine njihove primjene. Pretragom baze kliničkih ispitivanja Nacionalnog instituta zdravlja (engl. *National Institutes of Health*, NIH) dobiven je pregled kliničkih ispitivanja opioidnih analgetika koja obuhvaćaju njihovu neparenteralnu primjenu.

U pretragama baza podataka korišteni su jednosložni pojmovi-ključne riječi i njihove kombinacije povezane logičkim operatorom I (engl. *AND*). Ključne riječi korištene u pretraživanju na engleskom jeziku su: opioidni anagetici, transdermalna dostava, nazalna/intranazalna dostava, sublingvalna dostava, bukalna dostava, pulmonalna dostava, neparenteralna dostava opioidnih analgetika, „probijajuća“ bol, karcinomska bol, jaka i umjerena bol, fentanil, buprenorfin, sufentanil, morfin i hidromorfon.

Osim baza podataka korištena je dostupna stručna i znanstvena literatura koja obuhvaća problematiku pojedinih putova primjene opioidnih analgetika, koja uključuje anatomske, fiziološke i histološke karakteristike pojedinog puta primjene. U radu su osim navedenoga obrađene i osnove fiziologije boli na staničnoj razini, te zahtjevi u razvoju novih analgetika.

3.1 Istraživanje i razvoj novih medicinskih proizvoda za liječenje boli

U smjernice Povjerenstva za humane lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) pri Europskoj agenciji za lijekove, sastavljenima 2011. godine, uključena je problematika razvoja novih medicinskih proizvoda za liječenje neuropatske, nociceptivne i mješovite boli. U taj okvir ulaze i neparenteralni oblici opioidnih analgetika. Smjernice su sastavljene prema zahtjevima EMA-e i Međunarodne konferencije o harmonizaciji (engl. *International Conference on Harmonisation*, ICH) (28).

Klinički razvoj lijekova i medicinskih proizvoda za liječenje boli provodi se prema smjernicama CHMP. One navode više vrsta ispitivanja:

1. Farmakokinetička ispitivanja (engl. *pharmacokinetic studies*)

Ispitivanja farmakokinetike lijeka provode se u ovisnosti o indikacijama, trajanju liječenja boli, putu primjene, sustavu za dostavu lijeka i ciljanoj populaciji bolesnika. Za transdermalne pripravke i oralne pripravke s modificiranim oslobađanjem opioidnih analgetika nužna je pažljiva procjena rizika od prekoračenja doze opioidnih analgetika, zbog mogućih opasnih nuspojava. Navedeni zahtjevi ispitivanja propisani su detaljno u smjernicama EMA-e za farmakokinetiku i kliničku evaluaciju pripravaka modificiranog oslobađanja (28).

2. Farmakodinamička ispitivanja (engl. *pharmacodynamic studies*)

Ispitivanja koja razjašnjavaju mehanizme djelovanja analgetika. Uz direktne analgetske učinke, također je potrebno otkriti i sekundarne učinke na CNS koji mogu ometati povratne informacije od strane pacijenta o smanjenju boli. Sedacija ili antidepresivni učinak ispitivanog lijeka mogu promijeniti i smanjiti jakost boli, ali to nisu direktni analgetski učinci (28).

3. Ispitivanja interakcija (engl. *interaction studies*)

Ispitivanja koja analiziraju farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije, sigurnost primjene, učinak lijeka kod oštećene bubrežne funkcije, učinke na CNS (respiratorna depresija, sedacija i dr.) i interakcije u starijih osoba (28).

4. Ispitivanja dokaza koncepta (engl. *exploratory studies*)

Ispitivanja koja potvrđuju učinkovitost lijeka. Mogu se provoditi na zdravim pojedincima, ali samo u slučaju slabe i umjerene boli, zbog neetičnosti izazivanja boli u dobrovoljaca i nepostojećih modela za kroničnu bol. Stoga se ova ispitivanja provode većinom u pacijenata s boli. Dizajn ovih ispitivanja je paralelan ili križni (engl. *cross over*). U paralelnom dizajnu ispitivanja se provode u dvije grupe pacijenata praralelno. Jedna grupa dobiva istraživani pripravak ,a druga referentni pripravak ili placebo. U križnom dizajnu, jedna skupina dobiva istraživani pripravak, a druga referentni pripravak ili placebo. Nakon definiranog vremena bez primjene lijeka (engl. *wash out* period) dolazi do zamjene pripravaka između dviju skupina. Križni dizajn ispitivanja je načelno pogodniji jer je pacijent sam sebi kontrola. Ograničenje križnog dizajna je da se može primjeniti samo na dugotrajnu (kroničnu) bol. Oba načina ispitivanja su randomizirana (28).

5. Ispitivanja međuovisnosti doze i terapijskog učinka (engl. *dose-response studies*)

Navedena ispitivanja potvrđuju efikasnost, sigurnost te pojavu neželjenih učinaka. Utvrđuje se potrebna doza i vrijeme upotrebe pojedinog terapijskog sustava za postizanje optimalnog učinka analgezije (28). Klinička ispitivanja tog tipa provode se s minimalno tri doze lijeka, te se učinak svake doze lijeka uspoređuje s placebom (28).

6. Ispitivanja učinkovitosti (engl. *pivotal efficacy studies*)

Randomizirani paralelni kontrolirani dizajn kliničkih ispitivanja nužan je uvjet za dokaz učinkovitosti analgetika. Križni dizajn ispitivanja (engl. *cross over*) dozvoljen je kod ispitivanja gdje pacijent sam sebi može biti kontrola, primjerice u slučaju dismenoreje. Općenito je dovoljno dokazati superiornost analgetika nad placebom, dok je iznimka kod analgetika za liječenje kronične boli gdje to nije dovoljno za pozitivan rezultat u ispitivanjima. U tom slučaju provode se trostruka usporedna ispitivanja između istraživanog analgetika, komparatora (standardni lijek u primjeni) i placeba. Pri ovakvom trojnom ispitivanju može se izvršiti usporedba relativne i apsolutne učinkovitosti lijeka. Također nužno je uzeti u obzir prethodnu terapiju i sekundarne farmakodinamičke učinke (npr. učinak na raspoloženje, mučnina, anksioznost i dr.) koji moduliraju percepciju boli (28).

7. Izbor komparatora (engl. *choice of active comparator*)

Komparator se odabire prema vrsti boli, terapijskim indikacijama, doziranju, farmakokinetici, farmakodinamici, sigurnosti primjene, i drugim eventualnim faktorima pojedinog ispitivanja. Odabir komparatora treba biti obrazložen u dokumentaciji ispitivanja, jer o njemu direktno ovise rezultati o učinkovitosti istraživanog lijeka (28).

8. Lijek za brzo ublažavanje simptoma (engl. *rescue medication*)

Upotreba tog lijeka treba biti definirana u programu ispitivanja, prema potrebama bolesnika. Lijek za brzo ublažavanje simptoma je nužan u nekim ispitivanjima za sprječavanje rizika nepotrebnog izlaganja pacijenta jakoj boli u slučaju neučinkovitosti ispitivane terapije boli. Načelna je preporuka izbjegavati korištenje više od jednog lijeka za ublažavanje simptoma. U analizi kliničkih ispitivanja nužno je provesti rasčlambu učinka ispitivanog lijeka prema placebu i odnos prema lijeku za ublažavanje simptoma (28).

9. Dodatna terapija (engl. *concomitant therapy*)

Dodatna terapija boli (psihoterapija, fizikalna terapija i dr.) treba se izbjegavati kad god je to moguće. Kada se ne može izbjeći primjena dodatne terapije, potrebno je uzeti u obzir njezin učinak u analizi djelovanja (npr. korištenjem skale (Ramsayev zbroj) za procjenu sedacije pacijenta) (28).

10. Kombinirana terapija (engl. *combination treatments*)

Kod kombinacije više djelatnih tvari nužno je dokazati učinkovitost, sigurnost i optimalnu dozu kombiniranih djelatnih tvari. Takvi lijekovi potpadaju pod posebnu regulativu EMA-e za lijekove fiksnih kombinacija (engl. *Note for guidance on fixed combination products*) (28).

Procjena učinkovitosti liječenja boli vrši se pomoću više vrsta skala boli, jednodimenzionalnih (vizualna analogna skala ili numerička skala) ili složenijih alata za mjerenje boli (razne višedimenzionale skale). Na rezultate utječe dodatna terapija i psihološko stanje bolesnika. U procjeni učinkovitosti analgetika bitan faktor je vremensko praćenje boli. Analgetski učinak ovisi o koncentraciji djelatne tvari u krvi, stoga je nužno provoditi mjerenja boli u određenim vremenskim intervalima, kako bi se dobio vremenski profil djelovanja opioidnog analgetika (28).

U smjernicama EMA-e definiran je dizajn ispitivanja učinkovitosti liječenja nociceptivne boli s podjelom nociceptivne boli na umjerenu, akutnu jaku i kroničnu jaku bol. Također definirana su ispitivanja učinkovitosti liječenja neuropatske boli (koja uključuju ciljanu populaciju i model neuroptske boli) (28).

Primarni ishod liječenja boli (analgezije) određuje se pomoću skala boli (jednodimenzionalnih ili višedimenzionalnih) (28).

Sekundarni ishod definiran je dodatnim faktorima kao sekundarnim mjerama učinkovitosti analgezije. To su evalucija učinaka analgetika na simptome: hiperalgeziju, dizesteziju, alodiniju; učinak na raspoloženje, spavanje, funkcionalnost u socijalnom životu, te kvalitetu života. Kao mjera sekundarnog ishoda koristi se CGI skala (engl. *Clinical global impression*) koju primjenjuje bolesnik samostalno (ako je bolesnik sposoban, provodi samoprocjenu učinaka analgetika na sekundarne ishode), ili medicinsko osoblje u slučaju nesposobnosti bolesnika za samoprocjenu sekundarnih ishoda (28, 29).

Posebno su istaknuta ispitivanja lijekova za liječenje boli u pedijatrijskih bolesnika (djece, nedonoščadi) i strarijih osoba. Smjernice ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika uključuju način procjene boli te dizajn ispitivanja ovisno o tipu boli (nociceptivna, neuropatska i kronična bol) (28).

U završnom dijelu smjernica obrađena je klinička sigurnost primjene u skladu sa zahtjevima ICH. Obrađena su pitanja sigurnosti pri dugotrajnoj primjeni, pri liječenju nociceptivne i neuropatske boli i pri primjeni u djece i starijih osoba (28).

3.2 Smjernice EAPC priređene od strane EPCRC

EAPC je priredilo prve smjernice za primjenu opioidnih analgetika u liječenju karcinomske boli 1996. godine. 2001. godine izdane su revidirane smjernice EAPC. Navedene smjernice su nastavak preporuka Svjetske zdravstvene organizacije (30).

EPCRC je međunarodna radna skupina Europske Unije koja je unaprijedila smjernice EAPC za primjenu opioidnih analgetika u liječenju karcinomske boli iz 2001. godine. Smjernice EAPC-a iz 2001. nisu obuhvaćale nove terapijske sustave za neparenteralnu primjenu opioidnih analgetika, a također su vrlo oskudne i po pitanju odabira samog analgetika, obrađujući uglavnom primjenu morfina (11, 12, 30). Također prilikom razvoja smjernica iz 2001. korištena je nedovoljno statistički utemeljena metodologija za obradu preporuka utemeljenih na dokazima, te je maleni broj verificiranih stručnjaka radio na razvoju smjernica (30).

Smjernice EPCRC (njih ukupno 16) izrađene su pregledom i analizom stručne literature (znanstvenih istraživanja, kliničkih istraživanja, preglednih radova i metaanaliza) kroz postignuti formalni konsenzus stručnjaka (11, 12). Smjernice su razvijene u skladu s GRADE sustavom (engl. *Grading of recommendations, assessment, development and evaluation system,* GRADE), te je primijenjena binarna klasifikacija, u obliku slabe ili jake preporuke. Jaka preporuka označava smjernicu visoke statističke razine dokaza, a slaba preporuka označava smjernicu niske statističke razine dokaza (11, 31, 32). Smjernice obrađuju pitanja primjene neparenteralnih opioidnih analgetika. Preporučuju primjenu neparenteralnih oblika brzog djelovanja kod probijajuće karcinomske boli (smjernica 9.), te naglašavaju prednosti transdermalne primjene opioidnih analgetika u liječenju kronične boli (smjernica 4.). Osim smjernica br. 4 i br. 9, na neparenteralne putove primjene opioidnih analgetika posredno se odnose i druge smjernice, kroz naputke o zamjeni vrste opioidnog analgetika, načinu provedbe zamjene opioida i titraciji doze opiodnog analgetika (33).

1. Smjernica: Opioidni analgetici II. stupnja trostupanjske ljestvice boli SZO-a

Za pacijente s blagom do umjerenom boli ili čija se bol ne može učinkovito liječiti paracetamolom ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAR), oralnom primjenom opioidnog analgetika II. stupnja (npr kodein ili tramadol) može se postići kvalitetno smanjenje bolova bez ozbiljnih nuspojava. Kao alternativa, male doze opioida III. stupnja (npr. morfin ili oksikodon), mogu se koristiti umjesto kodeina ili tramadola. Iz podataka dobivenih kliničkim ispitivanjima, (a u skladu s GRADE kategorizacijom) daje se preporuka slabe značajnosti dokaza za početak korištenja opioidnih analgetika u koraku II. trostupanjske ljestvice boli SZO-a (33).

2. Smjernica: Prvi izbor opioidnog analgetika III. stupnja trostupanjske ljestvice boli SZO-a

Podaci kliničkih ispitivanja pokazuju značajne razlike između morfina, oksikodona i hidromorfona koji se primjenjuju oralno i temelj su za preporuku slabe značajnosti dokaza da se bilo koji od ova tri lijeka može koristiti kao prvi izbor koraka III. opioidnog analgetika kod umjerene do jake maligne boli (33).

3. Smjernica: Titracija učinkovite doze opioidnog analgetika pripravaka trenutnog i produljenog oslobađanja

Podaci kliničkih ispitivanja temelj su za preporuku slabe značajnosti dokaza da se u titraciji doze opioidnog analgetika mogu koristiti i oblici trenutnog oslobađanja i produljenog oslobađanja. Titracija doze pripravkom trenutnog oslobađanja je prikladnija, radi bržeg postizanja djelotvorne koncentracije opioida u krvi. Tijekom faze titracije doze farmaceutskog oblika opioidnog analgetika trenutnog ili produljenog oslobađanja potrebno je osigurati nadopunu terapije oralnim opioidinim analgeticima trenutnog oslobađanja koji se daju u slučaju nedostatne analgezije farmaceutskim oblikom kojem se titrira doza (33).

4. Smjernica: Transdermalna primjena opioidnih analgetika

Transdermalna primjena fentanila i buprenorfina alternativa su oralnoj primjeni opioidnih analgetika. Podaci kliničkih ispitivanja temelj su za preporuku slabe značajnosti dokaza da oba navedena analgetika mogu biti lijekom izbora u III. koraku trostupanjske ljestvice boli. Za pacijente koji nisu u mogućnosti gutati, transdermalna primjena je djelotvoran, neinvazivan način primjene opioidnih analgetika (33).

5. Smjernica: Metadon

Metadon ima složen farmakokinetički profil s nepredvidljivim vremenom poluživota. Podaci kliničkih ispitivanja temelj su za preporuku slabe značajnosti dokaza da ga se može koristiti kao opioidni analgetik III. koraka kao prvi ili kasniji izbor za liječenje umjerene do jake karcinomske boli. Metadon bi se trebao koristiti samo uz nadzor medicinskog osoblja (33).

6. Smjernica: Zamjena opioidnog analgetika

Podaci kliničkih ispitivanja temelj su za preporuku slabe značajnosti dokaza da pacijenti koji su primali opioidni analgetik III. koraka trostupanjske ljestvice boli i koji ne ostvaruje odgovarajuću analgeziju, ili uzrokuje nuspojave koje su teške, ili je lijek neprikladan za primjenu, mogu prijeći na alternativni opioidni analgetik (33).

7. Smjernica: Relativna potentnost opioidnog analgetika

Prilikom zamjene jednog opioidnog analgetika drugim, omjeri doza se mogu preporučiti s različitom razinom značajnosti dokaza. Ovi omjeri pretvorbi su definirani za pacijente kod kojih je analgezija prvim opioidnim analgetikom u potpunosti postignuta. Stoga, kada je riječ o zamjeni opioidnog analgetika zbog nezadovoljavajuće analgezije ili pretjeranih nuspojava, klinički dokazi sugeriraju da bi početna doza trebala biti niža nego što je izračunato iz objavljenih ekvianalgetskih omjera u tablicama. U svakom kliničkom slučaju, dozu opioidnog analgetika treba titrirati u skladu s analgetskim učinkom (33).

8. Smjernica: Alternativni putovi primjene opioidnih analgetika

Podaci kliničkih ispitivanja temelj su za tri preporuke jake značajnosti dokaza (33):

1. Subkutana primjena je jednostavana i učinkovita kod primjene morfina, diamorfina i hidromorfona; to bi trebao biti prvi izbor alternativnog puta primjene za pacijente koji nisu u mogućnosti primiti opioidni analgetik oralnim ili transdermalnim putem;
2. Intravensku infuziju treba uzeti u obzir kada je subkutana primjena kontraindicirana (primjerice zbog perifernog edema, poremećaja koagulacije, loše periferne cirkulacije), a postoji potreba za visokim dozama opioidnog analgetika;
3. Intravensku primjenu treba koristiti za titraciju doze opioidnog analgetika kada je potrebna brza kontrola boli.

Podaci kliničkih ispitivanja temelj su za četiri preporuke slabe značajnosti dokaza (33):

1. Intravenska i subkutana primjena opioidnih analgetika izbor su za postizanje optimalne kontrole boli u pacijenata u kojih se ne može postići odgovarajuća analgezija oralnim ili transdermalnim putem primjene;
2. Subkutana i intravenska primjena opioidnih analgetika mogu biti uključene u tehnike djelomično kontrolirane analgezije od strane pacijenta (PCA), u pacijenata koji su sposobni ili voljni sudjelovati u kontroli analgezije
3. Prilikom zamjene puta primjene iz oralne primjene u subkutanu primjenu ili intravensku primjenu morfina, relativni analgetski potencijal oralno primjenjene doze je isti za subkutani i intravenski načina primjene te je između 3:1 i 2: 1.
4. Iako je rektalni put primjene opioidnih analgetika učinkovit, čepići kao farmaceutski oblik nisu uvijek primjenjivi i za mnoge pacijente nisu prihvatljivi, stoga rektalni put primjene opioidnih analgetika treba koristiti samo kao drugi izbor. Također napadaji probijajuće boli su iznenadni, te čepići nisu odgovarajući farmaceutski oblik za liječenje probijajuće boli.

9. Smjernica: Opioidni analgetici za probijajuću bol

Podaci kliničkih ispitivanja daju preporuku jake značajnosti dokaza da egzacerbacije nekontrolirane jake boli treba liječiti dodatnim dozama opioidnog analgetika, te da titrirana doza bazične opioidne analgetske terapije uvijek treba prethoditi primjeni opioidnih analgetika za probijajuću bol. Probijajuća bol (npr. karcinomska) može se učinkovito liječiti oralnom primjenom opioidnih analgetika u oblicima trenutnog oslobađanja, bukalnom, sublingvalnom ili nazalnom primjenom fentanila. U nekim slučajevima bukalna ili nazalna primjena fentanila prikladnija je od oralnih oblika trenutnog oslobađanja opioidnih analgetika zbog bržeg početka djelovanja te kraćeg trajanja učinka. Podaci kliničkih ispitivanja temelj su za preporuku slabe značajnosti dokaza da pripravke trenutnog oslobađanja opioidnih analgetika kratkog vremena polueliminacije treba koristiti u preventivnom liječenju boli, u slučaju predvidive epizode boli unutar 20-30 minuta prije očekivanog početka boli (33).

10. Smjernica: Terapija mučnine uzrokovane opioidnim analgeticima

Podaci kliničkih ispitivanja temelj su za preporuku slabe zančajnosti dokaza da se neki antidopaminergici (npr. haloperidol) i drugi lijekovi s antidopaminergičkim i dodatnim mehanizmom djelovanja (npr. metoklopramid) mogu primjenjivati u bolesnika s mučninom uzrokovanom opioidnim analgeticima (33).

11. Smjernica: Terapija konstipacije uzrokovane opioidnim analgeticima

Podaci kliničkih ispitivanja temelj su za preporuku jake značajnosti dokaza da se laksativi rutinski propisuju u liječenju akutne konstipacije inducirane opioidnim analgeticima ili u profilaksi konstipacije. Nema dokaza koji sugeriraju da je pojedina vrsta laksativa u prednosti nad drugim vrstama. Kombinacija laksativa s različitim mehanizmima djelovanja će vjerojatno biti učinkovitija kod jake konstipacije. Metilnaltrekson primijenjen subkutano može se uzeti u obzir u liječenju opstipacije uzrokovane opioidnim analgeticima u slučajevima kada tradicionalni laksativi nisu učinkoviti (33).

12. Smjernica: Terapija nuspojava središnjeg živčanog sustava uzrokovana opioidnim analgeticima

Podaci kliničkih ispitivanja temelj su za preporuku slabe značajnosti dokaza da se metilfenidat može koristiti kako bi umanjio opioidima izazvanu sedaciju, ali je raspon između poželjnih i nepoželjnih učinaka uzak. Podaci kliničkih ispitivanja temelj su za preporuku niske razine dokaza da u bolesnika s neurotoksičnim učincima uzrokovanim opioidnim analgeticima (delirij, halucinacije, mioklonus i hiperalgezija), treba uzeti u obzir smanjenje doze ili zamjenu opioidnog analgetika (33).

13. Smjernica: Korištenje opioidnih analgetika u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom

Podaci kliničkih ispitivanja temelj su za preporuku slabe značajnosti dokaza da se u bolesnika s težim oštećenjem funkcije bubrega (glomerularna filtracija <30 ml/min), opioidni analgetici trebaju koristiti s oprezom. Opioidni analgetik prvog izbora trebao bi biti fentanil ili buprenorfin primijenjeni subkutano ili intravenski s niskim početnim dozama i s naknadnom pažljivom titracijom. Korekcija doze opioidnog analgetika provodi se smanjenjem doze ili smanjenjem učestalosti doziranja opioidnog analgetika (33).

14. Smjernica: Primjena paracetamola i nesteroidnih protuupalnih lijekova s opioidnim analgeticima III. stupnja

Podaci kliničkih ispitivanja temelj su za preporuku slabe značajnosti dokaza za kombinirano liječenje opioidima III. stupnja i nesteroidnim protuupalnim lijekovima (nesteroidni antireumatski lijekovi, NSAR) u potrebi pojačanja analgezije ili smanjenja doze opioida potrebnih za postizanje analgezije. Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova treba biti ograničena zbog rizika od ozbiljnih štetnih učinaka, osobito u starijih bolesnika i onih sa zatajenjem bubrega, jetre ili srca. Podaci kliničkih ispitivanja temelj su za preporuku niske razine dokaza da je paracetamol prikladnji nego ostali NSAR u kombinaciji s opioidnim analgeticima III. stupnja zbog povoljnijeg profila nuspojava, ali njegova učinkovitost nije dobro dokumentirana (33).

15. Smjernica: Uloga adjuvantne terapije neuropatske boli (primjena antidepresiva i antikonvulziva)

Podaci kliničkih ispitivanja temelj su za preporuku jake značajnosti dokaza da amitriptilin ili gabapentin treba uzeti u obzir u bolesnika s neuropatskom karcinomskom boli koja samo djelomično reagira na opioidne analgetike. Kombinacija opioidnih analgetika s ovim lijekovima može izazvati više nuspojava CNS-a, u slučaju kada doze obaju lijekova nisu dobro titrirane (33).

16. Smjernica: Spinalna primjena opioidnih analgetika

Podaci kliničkih ispitivanja temelj su za preporuku slabe značajnosti dokaza da spinalnu (epiduralnu ili intratekalnu) primjenu opioidnih analgetika u kombinaciji s lokalnim anesteticima ili klonidinom treba uzeti u obzir u bolesnika u kojih analgezija nije dovoljna ili su neželjni učinci prisutni unatoč ispravnoj primjeni oralnih i parenteralnih opiodnih i neopioidnih analgetika (33).

3.3. Strategija FDA za procjenu i smanjenje rizika primjene opioidnih analgetika s produljenjim oslobađanjem/djelovanjem

FDA je priredila posebne smjernice za smanjenje rizika primjene opiodnih analgetika s produljenim oslobađanjem/djelovanjem (engl. *Extended-release and long acting opioid analgesics risk evaluation and mitigation strategy, ER and LA opioid analgesics REMS,* ERLA REMS). Smjernice sadrže nekoliko cjelina: edukacija medicinskog osoblja, edukacija pacijenta ili skrbnika o opiodinim analgeticima, upoznavanje pacijenta ili skrbnika s uputama o pravilnom korištenju lijeka, korištenje ostalih materijala (prezentacije, predavanja) u edukaciji pacijenta ili skrbnika (34):

Smjernice propisuju da se prilikom svakog izdavanja opioidnog analgetika izdaje uputa o sigurnom korištenju, skladištenju i odlaganju pripravka (engl. *Pacient counseling document,* PCD). Također propisan je način edukacije medicinskog osoblja koje je uključeno u proces propisivanja i izdavanja opioidnih analgetika (34).

Razlog uvođenja smjernica ERLA REMS za opioidne analgetike je povećanje zlouporabe opiodnih analgetika i povećanje pojavnosti nuspojava u periodu od kraja 1990.tih do 2007. godine, s obzirom da je primjena neparenteralnih opioidnih analgetika rasla kroz navedene godine. Potrošnja opioidnih analgetika je u porastu i u Hrvatskoj. Prema podatcima HALMED-a, 2007. godine u Hrvatskoj je potrošeno 1,3 milijuna pakiranja raznih opioidnih analgetika, vrijednosti 59,3 milijuna kuna, a 2012. godine potrošeno je 1,9 milijuna pakiranja opioidnih analgetika, vrijednosti 74,6 milijuna kuna (34, 35). Nuspojave opioidnih analgetika su razvoj ovisnosti, tolerancije i respiratorna depresija. Također javljaju se interakcije između opioidnih analgetika i drugih lijekova. Rizici u primjeni opiodnih analgetika obuhvaćaju zlouporabu, nehotičnu intoksikaciju pacijenta ili ukućana. Poseban rizik predstavlja neonatalna apsorpcija opioidnih analagetika u trudnica, koja rezultira razvojem ovisnosti u nerođenog djeteta (34).

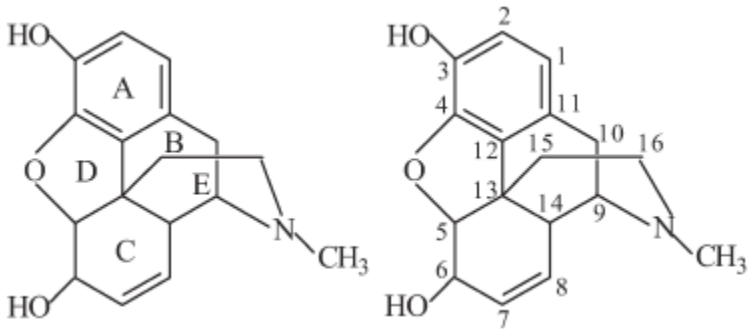
Smjernice obrađuju kako pristupiti navedenim nuspojavama i rizicima, te propisuju validaciju procesa provođenja smjernica, odnosno osiguravaju li upute i edukacija nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet smanjenje rizika primjene. Naglašena je titracija doze, te praćenje rizika mogućeg predoziranja

tijekom prelaska na pripravke produljenog oslobađanja ili kod povećanja doze. U trudnoći poseban rizik predstavlja pojava sindroma ustezanja u djeteta koje može rezultirati i smrću djeteta. Stoga je nužno pravovremeno prepoznati simptome ustezanja u nerođenog djeteta i postupno ga odvikavati od opioidnog analgetika, ukoliko je došlo do razvoja ovisnosti (34).

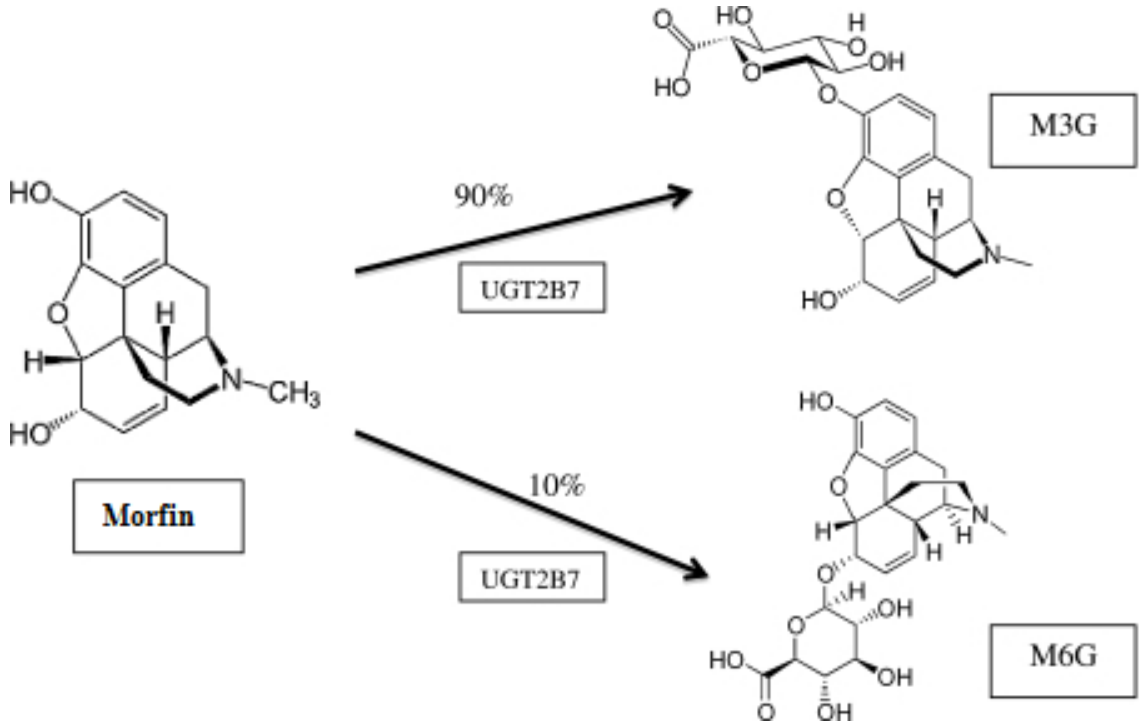
3.4 Opioidni analgetici

3.4.1 Morfin

Morfin (Slika 11. i Slika 12.) je zlatni standard u analgeziji i koristi se desetljećima. Prirodni je alkaloid izoliran iz opijuma. Molekulska masa morfina iznosi 285,343; talište iznosi 255°C, log P=0,89; a topljivost u vodi je vrlo slaba (149 mg/L) (36). Farmakološki učinci morfina su analgezija, anksiolitički učinak, euforija, sedacija, respiratorna depresija, i kontrakcije glatkih mišića probavnog sustava (37). Morfin se metabolizira uglavnom u jetri, a metaboliti se eliminiraju bubregom. Akumulacija aktivnih metabolita morfin-3-glukuronida (M3G) i morfin-6-glukuronida (M6G) može uzrokovati produljeno djelovanje i opasne reakcije. Naknadno djelovanje koje uzrokuju ovi metaboliti je depresija respiracije, zbog njihovog nakupljanja u tkivima. Morfin-3-glukuronid može doseći visoke razine u pacijenata s renalnom insufucijencijom, što uzrokuje disforiju i agitaciju, koja se može pogrešno shvatiti kao pojačanje boli u pacijenata koji ne mogu komunicirati i posljedičnu primjenu još veće doze. Nedostatak morfina je to što su farmakološki aktivni njegovi metaboliti, a ne sam morfin, stoga farmakološka aktivnost ovisi o enzimima koji vrše glukoronidaciju, a koji podliježu genskom polimorfizmu (postoje razlike u djelotvornosti morfina kod opće populacije). Nizak terapijski indeks i sporo postizanje vršne koncentracije morfina u CNS-u su glavni nedostaci morfina. Da bi se izbjegli spomenuti nedostaci krenulo se u istraživanje i razvoj novih opioidnih analgetika s prikladnijim farmakodinamičkim i farmakokinetičkim svojstvima (6, 37).



Slika 11. Struktura morfina s oznakom prstenova i numeracijom atoma (1)



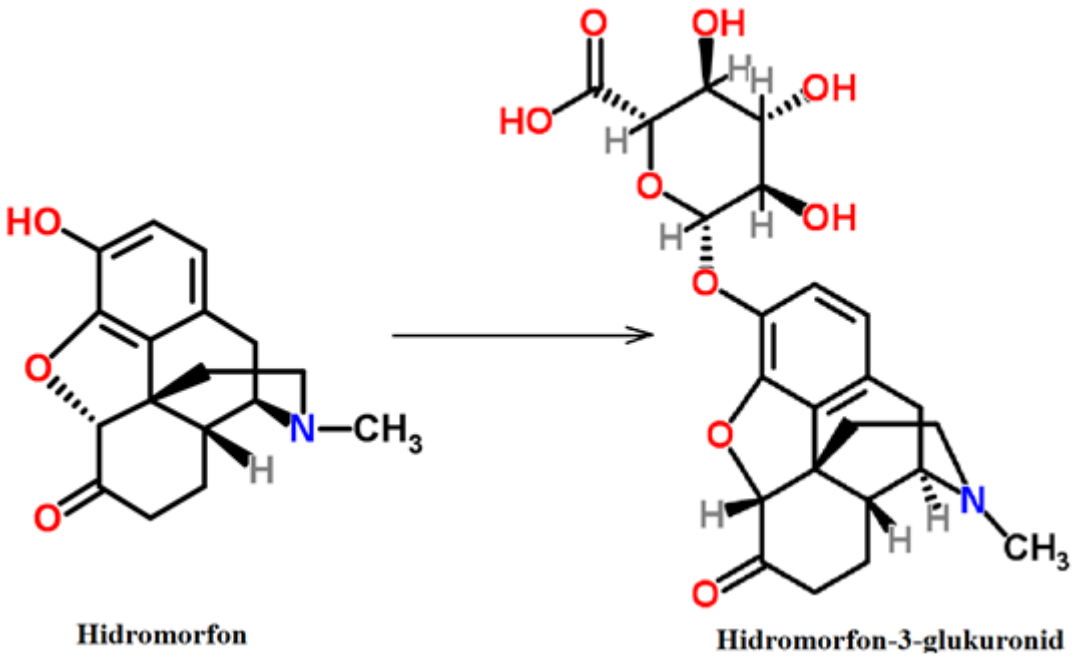
Slika 12. Glavni metabolički putovi morfina. Metaboliti morfina su morfin-6-glukuronid (M6G) i morfin-3-glukukornid (M3G). UDP-glukuronil transferaza 2B7 (UGT2B7) je glavni enzim u procesu glukuronidacije morfina (38).

3.4.2 Hidromorfon

Hidromorfon (Slika 13.) je polusintetski opioidni analgetik. Molekulska masa iznosi 285,343 g/mol; talište 267 °C; topljivost iznosi 1,931 mg/L; logP=0,11 (39).

Hidromorfon se često daje pacijentima koji imaju renalnu insuficijenciju ili su ranije imali izražene nuspojave morfina. Hidromorfon se primarno metabolizira u jetri i pet puta je potentniji od morfina (6). Izlučuje se većinom urinom u obliku konjugiranog hidromorfona, te manjim dijelom nepromijenjen i u obliku dihidroizomorfina i dihidromorfina (40). Profil nuspojava je sličan nuspojavama morfina, a djelovanje hidromorfona je ovisno o koncentraciji lijeka. Hidromorfon je lijek s velikom stopom pojavnosti nuspojava CNS-a (6). Uzrokuje jaku sedaciju i usporenost. Njegov glavni metabolit morfon-3-glukuronid nema analgetski učinak, već uzrokuje ekscitaciju u velikim dozama (41). Zbog sličnosti imena morfina i hidromorfona postoji rizik medikacijske pogreške zbog zamjene navedenih lijekova odnosno pogrešnog doziranja ili programiranja sustava, npr. kod sustava IV PCA. Hidromorfon postiže

vršnu koncentraciju u CNS-u brže od morfina i morfina-6-glukuronida, a u odnosu na lipofilne opioide (npr. fentanil) sporije postiže vršnu koncentraciju u CNS-u. Posljedično može uzrokovati početno nedostatnu analgeziju, a nakon primjene velike doze uslijed inicijalne nedovoljne analgezije, fatalne neželjene događaje (6).



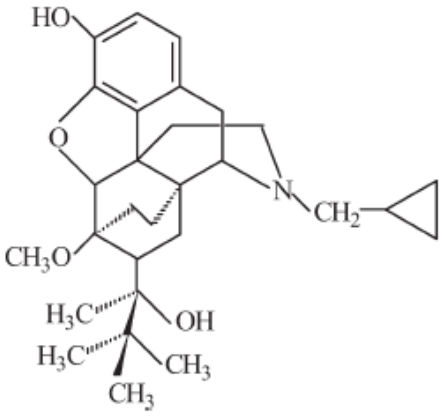
Slika 13. Struktura hidromorfona i njegovog metabolita hidromorfon-3-glukuronida (42).

3.4.3 Buprenorfin

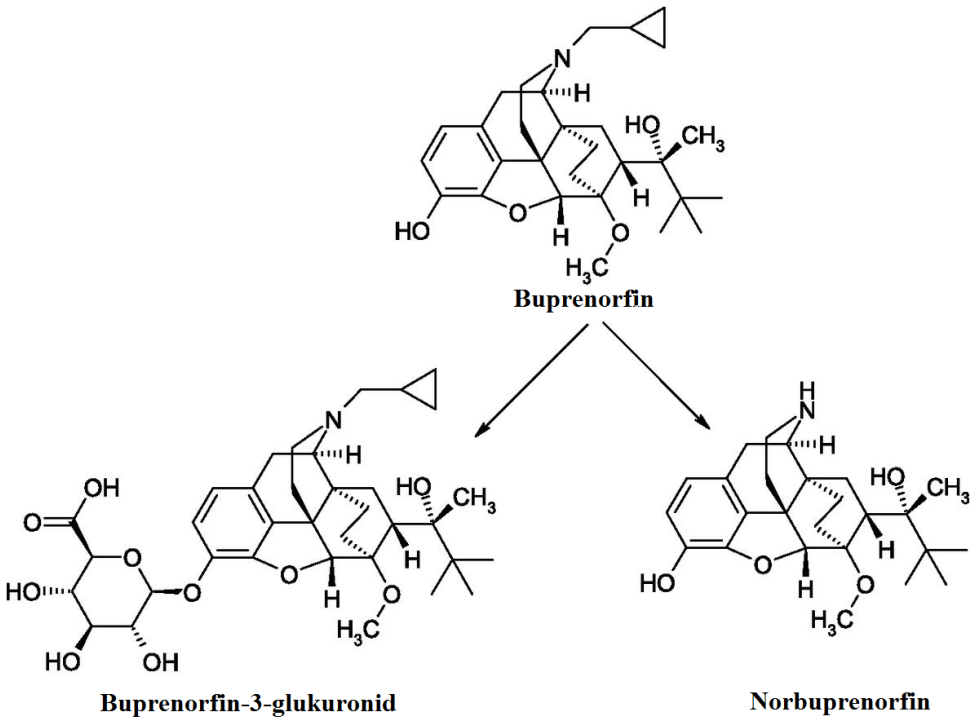
Buprenorfin (Slika 14. i Slika 15.) je polusintetski opioidni analgetik, te je derivat oripavina. Molekulska masa iznosi 467,65 g/mol, talište iznosi 262°C, topljivost iznosi 16,8 mg/L, log P=4,98. Vezanje buprenorfina na proteine plazme iznosi 96% (1, 43, 44).

Brzo prelazi krvno-moždanu barijeru, ali se sporo i čvrsto veže na receptore. Agonist je μ-opioidnih receptora, a antagonist κ-opioidnih receptora. Stoga ima slabije analgetsko djelovanje od morfina, ali značajno manje nuspojava od morfina, te dulje djeluje nego morfin (1, 45). Buprenorfin se metabolizira u jetri u N-dealkilbuprenorfin (norbuprenorfin) i u konjugate metabolita glukuronida. Dvije trećine lijeka eliminiraju se u nepromijenjenom obliku fecesom, a jedna trećina se eliminira kao konjugat nepromijenjenog ili dealkiliranog buprenofina mokraćom. Postoje dokazi o enterohepatičnoj recirkulaciji buprenorfina (43).

Buprenofin se koristi u obliku transdermalnih flastera za liječenje umjerene i jake boli, dok u sublingvalnom obliku i oralnim mukoadhezivnim filmovima služi u terapiji ovisnosti o opioidnim narkoticima (46).



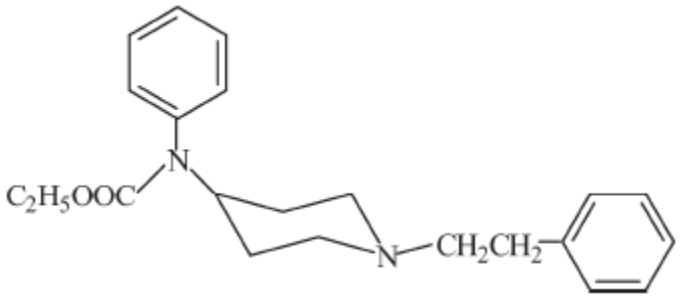
Slika 14. Struktura buprenorfina (1).



Slika 15. Metabolizam buprenorfina, glavni metaboliti su buprenorfin-3-glukuronid i norbuprenorfin (47)

3.4.4 Fentanil

Fentanil (Slika 16.,Slika 17., Tablica 1.) je potentan opioidni analgetik kojeg je sintetizirao Paul Janssen 1960. Strukturno je sličan petidinu ali nije derivat petidina. Molekulska masa fentanila je 336,5 g/mol, a talište 84°C. Slabo je topljiv u vodi, topljivost iznosi 200 mg/L (48). Razvoj fentanila je posljedica potrage za alternativnim intravenskim analgetikom koji bi zamijenio morfin. Kao agonist μ-opioidnih receptora fentanil je oko 80 puta potentniji od morfina. Početna upotreba fentanila bila je u kombinaciji s butirofenonom u neuroleptičnoj analgeziji. Poslije je fentanil davan samostalno ili u kombinaciji s drugim anesteticima kod anestezije. 1970-tih u začecima transdermalne terapije otkriven je potencijal za njegovu transdermalnu upotrebu, a kasnije i za druge načine primjene, posebice s ciljem postizanja brzog djelovanja (Tablica 2.) (3).



Slika 16. Struktura fentanila (1)

Fentanil je potpuni agonist μ-opioidnih receptora, te je vrlo lipofilan s koeficijentom razdjeljenja okatnol:voda 700:1. To mu omogućuje brzi prijelaz krvno-moždane barijere (poluvrijeme transfera iznosi 4,7-6,6 minuta). Nakon oralne primjene opsežno se metabolizira prvim prolaskom kroz jetru putem citokroma P450 3A (bioraspoloživost nakon oralne primjene iznosi 30%). Neparenteralnom primjenom fentanila, primjerice u obliku oralnih transmukoznih ili nazalnih pripravaka, može se postići biorasploživost od 50-90%. Pasivni transdermalni flasteri osiguravaju oslobađanje fentanila kinetikom 0-tog reda u vremenu od 2-3 dana, što ih čini prikladnim za liječenje jake kronične boli. Oralna transmukozna i nazalna primjena omogućuju brzi nastup djelovanja, te se vršna koncentracija postiže unutar 12-20 minuta. Takav način primjene prikladan je za suzbijanje akutne jake „probijajuće“ boli

gdje se analgezija postiže već nakon 2-5 minuta. Nazalnom primjenom fentanila dijelom se zaobilazi krvno-moždana barijera te dio lijeka direktno dospijeva u mozak omogućujući iznimno brzo djelovanje. Ciljanim razvojem proširen je krug indikacija fentanila od anestetika i analgetika u isključivo bolničkoj upotrebi do analgetika u izvankliničkoj upotrebi. Naime, u početku se fentanil primjenjivao isključivo intravenski i to u anesteziji. Od 1990.-tih razvojem neinjekcijskih oblika fentanila počinje njegova šira upotreba. Fentanil u transdermalnom obliku danas je najčešće primjenjivani jaki opioid.

Ovisno o namjeni, pomoću farmakokinetičkih parametara modelirani su farmaceutski oblici fentanila koji najbolje odgovaraju svrsi, odnosno terapiji akutne ili kronične boli (2).

Fentanil je postao spoj uzor čitave porodice lijekova kojoj pripadaju sufentanil, karfentanil, lofentanil, alfentanil, trefentanil. Ti lijekovi se od svoga uzora razlikuju ponajviše po N-alkilnom supstituentu piperidinskog prstena. U većini današnjih formulacija fentanil je u obliku citratne soli (2).

Tablica 1. Glavna svojstva fentanila (2).

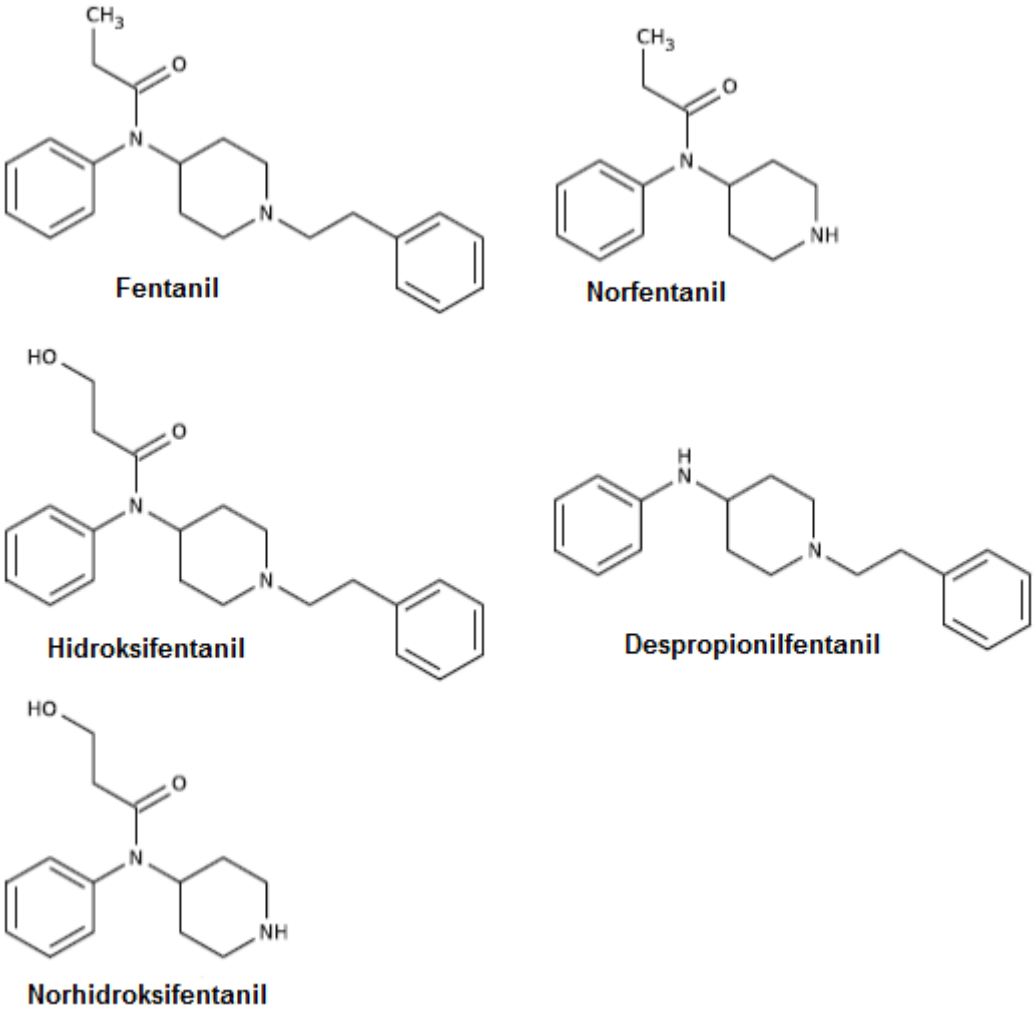
Svojstva	**Vrijednost**
Fizičko-kemijska svojstva	
Molekulska masa	336,5 g/mol
pKa	7,9 i 8,6 pri 15 i 47,5^{0}C
Koeficijent razdjeljenja oktanol:voda	717:1
Farmakokinetička svojstva	
Vezanje na proteine plazme	79%, na albumine 42%
$t_{½}$ (vrijeme polueliminacije)	1,5-7 sati
$t_{½ke0}$ (vrijeme postizanja vršne koncentracije u CNS-u)	4,7-6,6 minuta
Volumen raspodjele	60-300 L
Bioraspoloživost	32% (oralna primjena)

Tablica 1. (nastavak) Glavna svojstva fentanila (2).

Svojstva	**Vrijednost**
Farmakokinetička svojstva	
Interakcije sa CYP 3A	supstrat i inhibitor
Interakcije sa P-glikoproteinima	supstrat
Afinitet za μ-opioidne receptore	0,7±0,25 nmol/L
Afinitet za δ-opioidne receptore	153±38 nmol/L
Afinitet za κ-opioidne receptore	85±19 nmol/L
Afinitet za orphan-opioidne receptore	>10 000 nmol/L
Inhibicija sinteze cAMP-a pomoću μ-opioidnihreceptora	69±4%
Inhibicija sinteze cAMP-a pomoću δ-opioidnih receptora	71±7%
Inhibicija sinteze cAMP-a pomoću κ-opioidnih receptora	58±9%
Inhibicija sinteze cAMP-a pomoću orphan-opioidnih receptora	58±9%
Vezanje $^{[35S]}$GTPγS na orphan receptor (receptor spregnut s G-proteinom)	0,7±0,25 nmol/L

Fentanil djeluje kao agonist μ-opioidnih receptora. Na molekularnoj razini stimulirajući opioidne receptore, blokira sintezu cikličkog AMP-a (Slika 8.) i time blokira ulaz Ca^{2+} iona u presinaptički neuron i izlazak K^+ iona iz postsinaptičkog neurona, te posljedično dolazi do blokade transporta neurotransmitera iz presinaptičkog neurona i hiperpolarizacije postsinaptičkog neurona. Time se zaustavlja prijenos impulsa boli kroz neurone (2, 18, 25).

Klinički učinci fentanila su analgezija, respiratorna depresija, opijenost, mučnina, povraćanje i smanjena pokretljivost crijeva. Postoji genski uvjetovano smanjenje analgetske učinkovitosti fentanila. Zbog mutacije smanjena je ekspresija gena OPRM1 koji kodira sintezu N40D μ-opioidnih receptora. S obzirom da je zato broj μ-opioidnih receptora manji, manje je veznih mjesta na koje se veže fentanil, stoga je analgetski učinak fentanila smanjen. Također dokazano je da farmakogenetičke varijacije kalijevih kanala Kir3,3 uzrokuju smanjenu učinkovitost fentanila. Fentanil se opsežno metabolizira u jetri i renalna ekskrecija iznosi samo 10% doze. Većina metabolizma događa se u jetri i sluznici tankog crijeva, piperidinskom N-dealkilacijom u norfentanil. Osim te reakcije metabolizira se pomoću amidne hidrolaze u despropionilfentanil i alkilne hidroksilacije u hidroksifentanil koji se dalje metabolizira u hidroksinorfentanil (Slika 17.). Ukupna bioraspoloživost nakon oralne primjene iznosi oko 32%. Metabolizam se odvija uglavnom preko CYP 3A4 enzima, uz još dodatne udjele enzima CYP 3A5 i CYP 3A7. Metaboliti nemaju bitan farmakodinamički učinak. CYP 3A7 ima glavnu ulogu u metabolizmu u novorođenčadi, ali ubrzo metabolizam preuzima CYP 3A4. Zbog ovakvog metabolizma inhibitori CYP enzima inhibiraju i metabolizam fentanila čime raste njegova koncentracija u organizmu, dok induktori CYP enzima smanjuju učinkovitost fentanila smanjujući njegovu koncentraciju u organizmu. Inhibitori CYP enzima su ritonavir i diltiazem, dok je induktor CYP enzima fenobarbital. Fentanil također djeluje kao inhibitor enzima CYP-a, te smanjuje metabolizam drugih lijekova kao što je midazolam. Generalno, oslonjenost metabolizma na CYP 3A smanjuje učinak genske varijabilnosti jer ako nema jedne izoforme, ulogu preuzima druga izoforma izoenzima CYP 3A. Mnogo veću ulogu u varijabilnosti metabolizma fentanila imaju transportni proteini iz porodice P-glikoproteina (P-gp) koje kodira ABCB1 gen. Mutacije gena ABCB1 na primjer 1236TT, 2677TT, 3435TT uzrokuju povećano zadržavanje fentanila u CNS-u. P-gp proteini su efluksni proteini koji izbacuju supstrate izvan CNS-a, te njihova smanjena učinkovitost uzrokuje porast razine fentanila u CNS-u i time razvoj neželjenih nuspojava kao što su mučnina, povraćanje i depresija respiracije. Osim pasivnog prijenosa postoji i mogućnost aktivnog prijenosa u CNS koja još nije dokazana (2).



Slika 17. Fentanil i metaboliti izolirani iz *in vitro* uzgojene mikrosomalne stanične kulture ljudske jetre. Glavni metabolit je norfentanil u koji se biotransformira 99% fentanila. Norfentanil ne pokazuje značajan farmakodinamički učinak (2).

3.4.4.1 Farmakokinetika fentanila

Koncentracija fentanila u krvnoj plazmi opisuje se složenom funkcijom koja se sastoji od konvolucije funkcije apsorpcije (engl. *input*, I) lijeka u ovisnosti o vremenu i funkcije dispozicije (eliminacija i raspodjela) lijeka (engl. *disposition*, D) u ovisnosti o vremenu (Jednadžba 1):

$$C_p(t) = f_I(t) * f_D(t) \qquad \text{Jednadžba 1}$$

pri čemu je $C_p(t)$ koncentacija lijeka u plazmi u ovisnosti u vremenu t, $f_I(t)$-funkcija apsorpcije lijeka u ovisnosti o vremenu t i $f_D(t)$-funkcija dispozicije lijeka u ovisnosti o vremenu t.

Funkcija apsorpcije fentanila predstavlja glavnu razliku u farmakokinetici fentanila primijenjenog različitim putovima primjene, jer kada fentanil dođe u krv funkcija elminacije lijeka iz krvi je ista neovisno o putu njegove primjene. Najjednostavnija funkcija koja opisuje apsorpciju prvog reda (brzina apsorpcije ovisna je o koncentraciji) je (Jednadžba 2):

$$f_I(t) = D \cdot k_a \cdot e^{-k_a t} \qquad \text{Jednadžba 2}$$

pri čemu je $f_I(t)$-funkcija apsorpcije lijeka u ovisnosti o vremenu t, D-primijenjena doza, k_a - konstanta brzine apsorpcije

Ekstravaskularna primjena rezultira bioraspoloživošću (F) manjom od 1. Smanjena biorasploživost uzrokovana je predsistemskom razgradnjom preko CYP enzima i nepotpunom apsorpcijom lijeka (2).

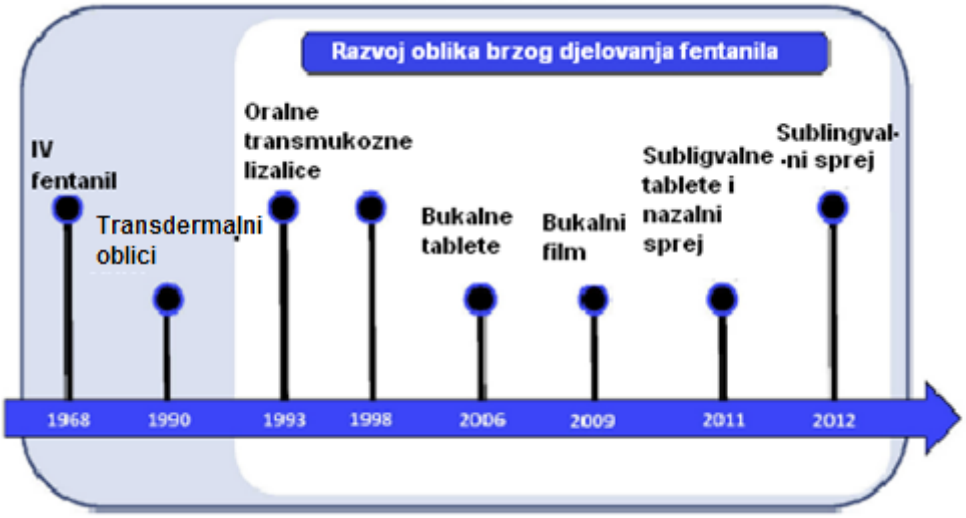
3.4.4.2 Pripravci fentanila s brzim nastupom djelovanja za suzbijanje jake boli

Brzo djelovanje fentanila nužno je kod napada „probijajuće“ jake boli u stanjima kronične boli, načešće kod karcinoma. Razvoj pripravaka brzog djelovanja trajao je kroz destljeća (Slika 18**.).** Jakost takvih napadaja probijajuće boli jest često maksimalna (prema vizualnoj analognoj ili numeričkoj skali boli, prema kojoj pacijent vrši samoprocjenu). Najbrži analgetski učinak postiže se intravenskom primjenom, ali uz primjenu od strane medicinskog osoblja, što je značajno ograničenje, te ostavlja prostor nazalnim i transmukoznim oblicima koji se mogu koristiti u izvankliničkim uvjetima. Matematički se farmakokinetička funkcija unosa/dostave (engl. *input*) djelatne tvari u sistemsku cirkulaciju putem intravenskog bolusa može opisati Diracovom delta funkcijom (Jednadžba 3) (2). Diracova delta funkcija

definira da je količina djelatne tvari potpuno i trenutno dostavljena u sistemsku cirkulaciju. Kinetika unosa/dostave fentanila u sistemsku cirkulaciju nakon nazalne ili oralne transmukozne primjene teži prema Diracovoj delta funkciji (2, 49).

$$f_{I,bolus} = D \cdot Dirac(t) \qquad \text{Jednadžba 3}$$

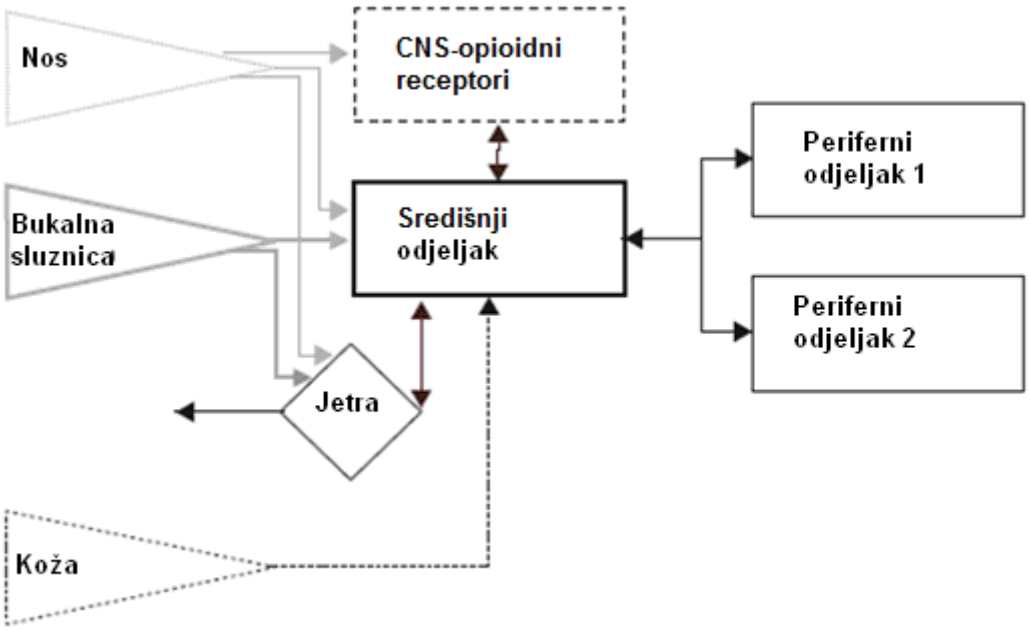
pri čemu je D primijenjena doza, a t vrijeme.



Slika 18. Pregled razvoja pripravaka fentanila brzog djelovanja kroz desetljeća (50).

3.4.4.3 Raspodjela fentanila

Raspodjela fentanila može se dobro opisati primjenom prostornog modela (Slika 19.) (2). To je teorijski model koji prikazuje raspodjelu lijeka između središnjeg (krvna plazma) i perifernih odjeljaka (masno tkivo i CNS). Središnji odjeljak predstavlja sistemsku cirkulaciju, dok su periferni odjeljci slabije prokrvljeni i djelatna tvar ima svojstveni afinitet zadržavanja u perifernom odjeljku. Periferne odjeljke predstavljaju masno tkivo, CNS i mišići i dr. (2, 14).



Slika 19. Shematski prikaz apsorpcije (neparenteralno primijenjenog fentanila), raspodjele i izlučivanja fentanila u prostornom modelu s tri odjeljka. Periferni odjeljak 1 predstavlja CNS, a periferni odjeljak 2 predstavlja masno tkivo (2).

Raspodjelu lijeka u prostornom modelu s više odjeljaka opisuje Jednadžba 4:

$$f_D(t) = \sum_{i=1}^{n} A_i \, e^{-\lambda i} \qquad \text{Jednadžba 4}$$

pri čemu je i-broj odjeljaka (za fentanil vrijedi n=2 ili 3), A- količina lijeka u odjeljku, λi--konstanta brzine eliminacije lijeka (za kinetku prvog reda) iz pojedinog odjeljka i.

U farmakokinetičkim i farmakodinamičkim ispitivanjima fentanila određuje se koncentracija fentanila u arterijskoj krvi, jer je u slučaju remifentanila dokazano da postoje značajne razlike u koncentraciji između venske i arterijske krvi. Te razlike uzrokovale su u nekim ranijim istraživanjima pogrešno tumačenje farmakokinetike fentanila (2).

U ispitivanju koje su proveli Scott i Stanski su ustanovljeni sljedeći podaci za troprostorni model raspodjele fentanila α_1=0,069 L^{-1}, α_2=0,0059 L^{-1}, α_3=0,0019 L^{-1}, s vrijednostima λ_1=0,673h^{-1}, λ_2=0,0370h^{-1}, λ_3=0,00146h^{-1} (51).

U dvoprostornom modelu kinetika fentanila opisana je sljedećim diferencijalnim jednadžbama (Jednadžba 5 i Jednadžba 6).

$$\frac{dA_1}{dt} = CL \cdot C_1 - Q \cdot C_1 + Q \cdot C_2$$ Jednadžba 5

$$\frac{dA_2}{dt} = Q \cdot C_1 - Q \cdot C_2$$ Jednadžba 6

pri čemu je C_1-koncentracija u središnjem odjeljku, C_2-koncentracija u perifernom odjeljku , A_1-količina lijeka u središnjem odjeljku, A_2-količina lijeka u perifernom odjeljku, CL-ukupni klirens, Q klirens između odjeljaka (engl. *intercompartmental clearance*) (2) ($Q=V_1 \cdot k_{12}=V_2 \cdot k_{21}$) (52)

Volumeni raspodjele, V_n ulaze u proračun preko koncentracije u pojedinom odjeljku, odnosno preko jednadžbe $A_n=C_n*V_n$. Integracijom jednadžbi dobivaju se integrirani oblici ovih diferencijalnih jednadžbi, koji prikazuju koncentraciju fentanila u pojedinom odjeljku u ovisnosti o vremenu.

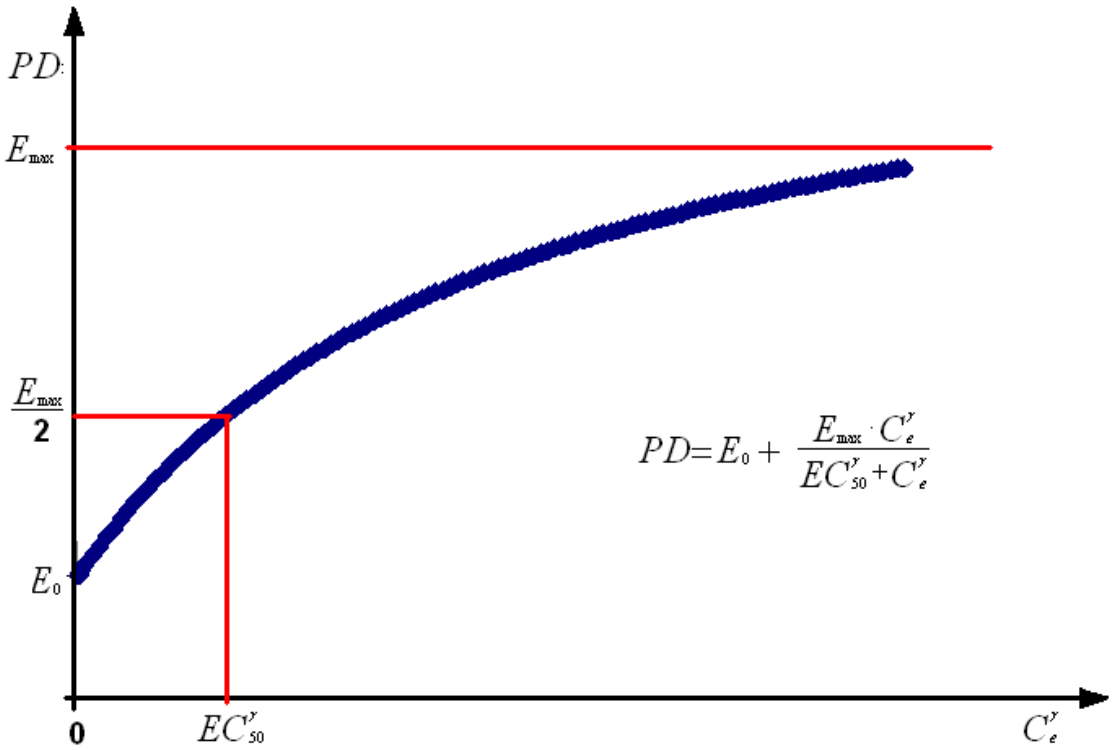
Iz istraživanja Yasssen i sur. dobiveni su sljedeći podaci CL=0,98 L/min, Q=3,51 L/min, V_1=19,5 L, V_2=150 L (53). Generalno volumeni raspodjele fentanila variraju od osobe do osobe. Također kinetika fentanila je kompleksna, te se ne može kvalitetno opisati jednostavnim modelima poput jednoprostornog modela. Osim svega navedenoga javlja se i nakupljanje fentanila u plućima, te se razvijaju modeli recirkulatornog tipa (2).

Farmakodinamički učinak fentanila na receptorima može se opisati sljedećom sigmoidalnom jednadžbom (Jednadžba 7):

$$PD = E_0 + \frac{E_{max} \times C_e^{\gamma}}{EC_{50}^{\gamma} + C_e^{\gamma}}$$ Jednadžba 7

pri čemu je PD-farmakodinamički učinak, E_0-bazalna farmakodinamička aktivnost, E_{max}-maksimalna farmakodinamička aktivnost, EC_{50}-koncentracija fentanila pri kojoj se postiže polovica maksimalnog farmakodinamičkog učinka, C_e^{γ} –koncentracija fentanila na receptoru (2).

Navedena jednadžba prikazuje sigmoidalnu ovisnost (Slika 20.) farmakodinamičkog učinka o koncentraciji lijeka. Za $C_e^{\gamma} >> 0$, farmakodinamički učinak odgovara bazalnoj farmakodinamičkoj aktivnosti. Za $C_e^{\gamma} >> EC_{50}$ farmakodinamička aktivnost fentanila doseže plato te je maksimalna (2). Kada nema podražaja živaca koji uzrokuju bol, postoji bazično izbijanje povremenih akcijskih potencijala, niske frekvencije. U trenutku nastanka podražaja živčanih završetaka zbog oštećenja tkiva, frekvencija živčanih impulsa značajno poraste i dolazi do tzv, vremenske sumacije signala (Slika 10.), to je frekventna modulacija signala. Opioidni analgetici uzrokuju smanjenje frekvencije živčanih impulsa i tako ostvaruju farmakodinamički učinak - smanjenje osjeta boli (18).



Slika 20. Prikaz ovisnosti farmakodinamičkog učinka (PD) o koncentraciji (C^{γ}_{e}) opioidnog analgetika na opioidnim receptorima. Farmakodinamički učinak se očituje kroz smanjenje frekvencije akcijskih potencijala koji su uzrokovani bolnim podražajem. Pri nižim koncentracijama opioidnog analgetika na opioidnim receptorima odnos farmakodinamičkog učinka i koncentracije je linearan, dok se pri višim koncentracijama krivulja farmakodinamičkog učinka asimptotski približava maksimumu farmakodinamičkog učinka. PD-farmakodinamski učinak, E_0-bazalna farmakodinamička aktivnost, E_{max}-maksimalna farmakodinamička aktivnost, EC_{50}-koncentracija fentanila pri kojoj se postiže polovica maksimalnog farmakodinamičkog učinka, C_e^{γ} –koncentracija fentanila na opioidnim receptorima (2).

3.4.4.4 Farmakološki učinci i koncentracija fentanila u plazmi

U ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca u kojih je bol uzrokovana stimulacijom zuba električnom strujom, smanjenje intenziteta boli na polovicu početne boli postignuto je pri koncentracijama od 1,35 i 1,9 ng/ml fentanila u krvi, a izmjereno je mjerenjem kortikalnih potencijala i određivanjem boli pomoću skale boli (VAS) (2). Utvrđeno je da je za analgetski učinak potrebno

koncentraciju fentanila u plazmi držati u rasponu od 0,3-1,5 ng/ml. Pri koncentraciji većoj od 2 ng/ml dolazi do rizika od opasnih reakcija, te se pri 3,5±1,4 ng/L smanjuje frekvenicija disanja, a pri 6,1±1,4 ng/L dolazi do smanjenja ventilacijskog volumena. Maksimalno usporenje EEG-a je dobiveno kod vrijednosti od 6,9 ± 1,5 ng/mL u plazmi. Pri ovoj koncentraciji fentanila dolazi do fatalne depresije centra za disanje. Proračuni su provedeni iz koncentracije fentanila u plazmi uz aproksimaciju stanja distribucijske ravnoteže između krvne plazme i CNS-a. Za stvarno djelovanje fentanila treba uzeti u obzir prijenos fentanila preko krvno-moždane barijere. Fentanil je lipofilna molekula stoga brzo prelazi iz plazme u CNS. Poluvrijeme prijenosa u CNS iznosi 6,6 minuta za učinak na EEG, a 16,4 minute za uočeni učinak na respiraciju (2).

Prijenos fentanila u CNS slijedi kinetiku prvog reda (Jednadžba 8) (2).

$$f_T(t) = k_{e0} \cdot e^{-k_{e0}t}$$ Jednadžba 8

Pri čemu je $f_T(t)$-funkcija prijenosa fentanila u CNS, k_{e0}-konstanta brzine prijenosa fentanila preko krvno-moždane barijere (kinetika prvog reda).

Za pripravke brzog djelovanja od ključnog je značenja vrijeme potrebno za prijenos fentanila u CNS odnosno na mjesto djelovanja (2).

Tablica 2. Farmaceutski oblici fentanila i njihova glavna farmakokinetička svojstva (2)

Parametar	Oralna transmukozna primjena					Intranazalna primjena		Transdermalna primjena	
	Lizalica	Sublingvalna tableta	Sublingvalni sprej	Bukalna tableta	Bukalni film	Nazalni sprej	Nazalni sprej	Transdermalni sustav (flaster) s kontroliranim oslobađanjem	Elektrotransportni sustav
Farmaceutski oblik i doza fentanila (μg)	Actiq® (200, 400, 600, 800, 1200, 1600)	Abstral® (100, 200, 300, 400, 600,800)	Subsys ® (200, 400, 600, 800)	Effentora® (100, 200, 400, 600, 800)	Onsolis® (200, 400, 600, 800, 1200)	Instanyl® (50, 200, po potisku)	PecFent®, Lazanda® (100, 400, po potisku)	Duragesic®, Fentadolon®, (12,5, 25, 50, 75, 100 μg/h kroz 72 h)	Ionsys® (40 μg po dozi u 10 min, maksimum je 3,2 mg u 24 sata)
Bioraspoloživost (%)	50	70	76	65	71	89	120 u usporedbi s Actiq-om	92	41 (1 sat), blizu 100% (10 sati)
C_{max} (ng/mL)	0,39, 0,75, 1,55, 2,51 za doze 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 μg	0,24, 0,41, 0,91 za doze (100, 200, 300, 400 μg	0,202, 0,378, 0,8, 1,17, 1,61 za doze200, 400, 600, 800 μg	0,24 standardizirano na dozu 100 μg	1,33 za dozu fentanila 800 μg	0,35-1,2 za dozu fentanila 50-200 μg	0,351, 0,781, 1,662, 2,844 za doze 100, 200, 400, 800 μg	1,8 za brzinu primjene 100 μg/h	0,76-1,59 za jakost struje od 1 i 2 mA
t_{max}	23 min, prema arterijskoj krvi	39,7-56,7 min, prema venskoj krvi	40,2-75 min, nespecificirana krv	28,8-43,8 min prema arterijskoj i venskoj krvi	90 min prema venskoj krvi	12-15 min, nespecificirana krv	15-21 min, prema venskoj krvi	Plato tijekom 14-24 sata prema venskoj krvi	122 i 119 min, za jakosti struje 1,0 i 2,0 mA, prema venskoj krvi

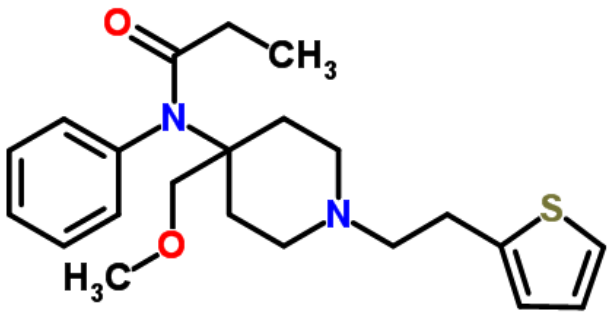
Tablica 2. (nastavak) Farmaceutski oblici fentanila i njihova glavna farmakokinetička svojstva (2)

Parametar	Oralna transmukozna primjena					Intranazalna primjena		Transdermalna primjena	
	Lizalica	Sublingvalna tableta	Sublingvalni sprej	Bukalna tableta	Bukalni film	Nazalni sprej	Nazalni sprej	Transdermalni sustav (flaster) s kontroliranim oslobađanjem	Elektrotransportni sustav
$t_{½}$	7,6 h	11,5-25 h	5,25, 8,45, 11,03, 10,64, 11,99 h za doze doze 200, 400, 600, 800 µg	13,3 h	19,03 h	3-4 h	15-24,9 h	17 h nakon uklanjanja flastera	5,9 i 6,8 h za za jakosti struje 1,0 i 2,0 mA
Početak analgezije	4,2 min za 200 i 800 µg	15 min za 400 µ	5 min	10 min	15 min	2-5 min	10 min	12-24 h	15 min
Trajanje analgezije	145 i 215 min za doze 200 i 800 µg	60 min za doze 100-800 µg	Najmanje 60 min	Najmanje 60 min	Najmanje 60 min	120 i 240 min za doze 75 i 200 µg	Najmanje 60 min	Do 12 h nakon uklanjanja flastera	45 min po dozi od 40 µg, unutar 24 h

* $t_{½}$-vrijeme polueliminacije lijeka iz krvi, t_{max}-vrijeme do postizanja vršne koncentracije lijeka u krvi, C_{max}–vršna koncentracija lijeka u krvi

3.4.5 Sufentanil

Sufentanil (Slika 21.) je sintetski opioidni analgetik. Djeluje prvenstveno na μ-opioidne receptore. Molekulska masa iznosi 386,55 g/mol, talište iznosi 97 °C, topljivost iznosi 76 mg/L, log P=3,95 (54). Sufentanil je prosječno 5-10 puta potentniji od fentanila i poput fentanila nema aktivnih metabolita. Terapijski indeks sufentanila je najveći od opioidnih analgetika i iznosi 25 000. Klinička posljedica toga je da sufentanil ima manji rizik od depresije respiracije u odnosu na ostale opioidne lijekove. Sufentanil je vrlo lipofilan, te prilikom intravenske primjene dolazi do brze raspodjele iz središnjeg odjeljka krvotoka u periferni lipofilni odjeljak CNS-a. Za razliku od fentanila, vrijeme polueliminacije sufentanila iz krvotoka (središnjeg odjeljka) se ne produljuje u ovisnosti o duljini trajanja primjene (engl. *context sensitive time*, $CST_{½}$). Stoga ne dolazi do pojave usporenog smanjivanja koncentracije sufentanila u krvotoku (središnjem odjeljku) u tijeku eliminacijske faze (produljenje vremena polueliminacije u ovisnosti o duljini vremena doziranja, $CST_{½}$ je posljedica redistribucije lijeka iz perifernog masnog odjeljka u središnji odjeljak). Stoga visok terapijski indeks, nepostojanje aktivnih metabolita i kratko vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije u CNS-u ($t_{½ke0}$) definiraju sufentanil kao optimalni lijek za djelomično kontroliranu analgeziju od strane pacijenta (PCA) (6, 55).

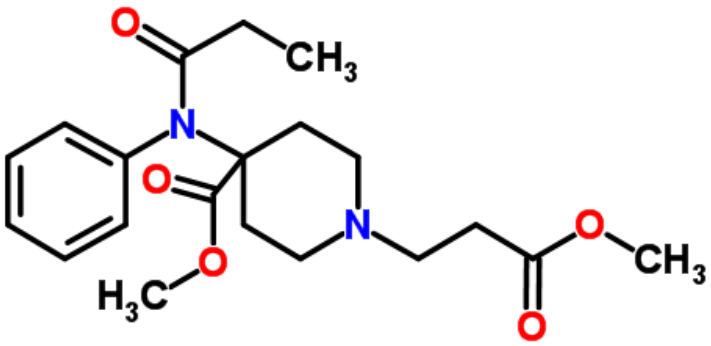


Slika 21. Struktura sufentanila (42).

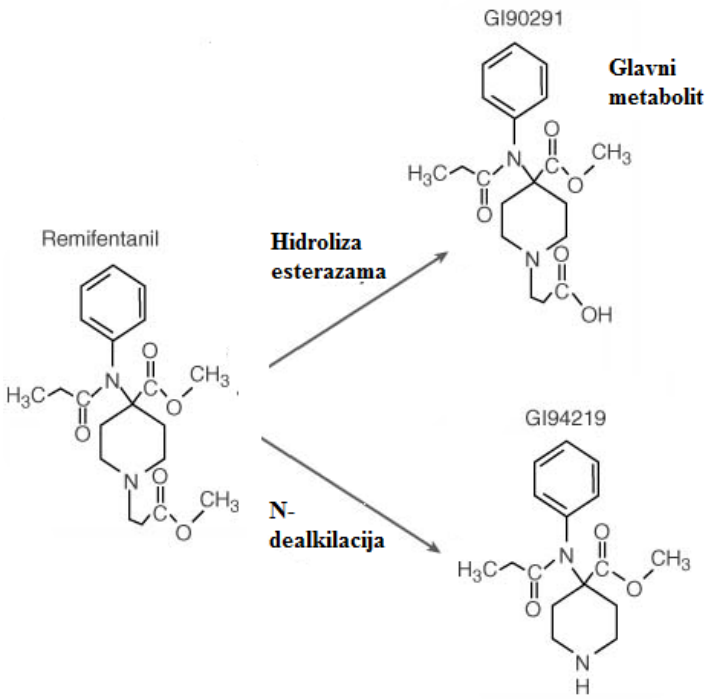
3.4.6 Remifentanil

Remifentanil (Slika 22. i Slika 23.) je potentan ultra-kratko djelujući opioidni analgetik. Molekulska masa iznosi 376,45 g/mol, talište iznosi 173,29 °C, topljivost iznosi 591 mg/L , log P=1,4. Koristi se kao dopunska terapija u anesteziji i kao brzi analgetik. Potpuni je agonist μ-opioidnih receptora, te su

mu glavni učinci analgezija, smanjenje tonusa uzrokovanog simpatičkim sustavom i depresija respiracije. Početak djelovanja i vršnu koncentraciju postiže vrlo brzo (oko 1 minute), a također i kraj djelovanja nastupa kratko nakon prestanka primjene. Remifentanil se metabolizira vrlo brzo esterazama prisutnim u tkivu. Razgradnja i inaktivacija remifentanila je posljedica reakcije hidrolize metilnog estera propanoata u strukturi remifentanila. Glavni metabolit GI90291 (u obliku karboksilne kiseline) se izlučuje bubrezima, a vrijeme polueliminacije mu iznosi 90 minuta. (56, 57).



Slika 22.Struktura remifentanila (58).



Slika 23. Metabolizam remifentanila (59).

3.5 Primjena opioidnih analgetika koja je djelomično kontrolirana od strane pacijenta

Tijekom posljednjih 40 godina napravljeni su mnogi pomaci u liječenju boli. No, unatoč brojnim inovativnim terapijskim sustavima, i danas se lijekovi za liječenje umjerene do jake boli, posebno nakon operacije, najčešće primjenjuju intravenski. U nekim slučajevima, intravensku primjenu analgetika mogu djelomično kontrolirati sami pacijenti (engl. *intravenously administered patient-controlled analgesia*, IV PCA) koji stupanj analgezije (primijenjenu dozu unutar dopuštenih granica) prilagođavaju osjećaju boli (6). Nedostaci su tehnička kompleksnost uređaja za doziranje, imobilnost pacijenta priključenog na uređaj (samo ograničenje kretanja pacijenta stvara probleme jer je pokretnost nakon operacije nužan uvjet što bržeg oporavka) te rizik od infekcija na mjestu uboda. Također nužna je edukacija pacijenta u pravilnoj primjeni IV PCA, primjer je provođenje smjernica ERLA REMS u SAD-u (34). Navedeni nedostatci su razlog za razvoj novih terapijskih sustava koji omogućuju bolju prilagodbu doze osjećaju boli, ali su istodobno manje invazivni i sigurniji za pacijenta (6).

Najčešće dosada korišteni opioidni analgetici u IV PCA su morfin, hidromorfon i rjeđe fentanil zbog kratkog vremena poluživota uzrokovanog brzom redistribucijom. Meperidin i normeperidin nisu prikladni zbog renalne toksičnosti (6).

Autotitracija doziranja opioidnih analgetika (titracija od strane pacijenta) je primjenjiva za opioidne analgetike kod kojih se distribucijska ravnoteža između plazme i μ-opioidnih receptora u CNS-u postiže u kratkom vremenu, odnosno kod kojih je poluvrijeme postizanja navedene ravnoteže ($t_{½ke0}$) kratko. (6) Navedeno $t_{½ke0}$ se eksperimentalno određuje praćenjem vremena od intravenske primjene lijeka do učinaka opioidnog analgetika na CNS (EEG i pupilometrija). Za fentanil i sufentanil, opioidne analgetike koji ne podliježu efluksnom prijenosu kroz barijeru krv-mozak, poluvrijeme uravnoteženja je vrlo kratko jer su navedena dva opioidna analgetika lipofilne molekule. Morfinu, koji je hidrofilan i podliježe efluksnom prijenosu iz moždanog likvora u krv, treba dugo vremena da se uspostavi distribucijska ravnoteža između receptora i plazme. Zbog sporog postizanja vršne koncentracije u CNS-u kod primjene morfina i hidromofona u sustavima IV PCA, postoji velik rizik od pojave odgođenih

opasnih reakcija, npr. sedacije ili respiratorne depresije. Osim farmakokinetičkih i farmakodinamičkih pitanja problem kod IV PCA stvaraju i razlike u programima i uređajima, što može, u slučaju nedostatnog poznavanja svakog pojedinog uređaja, uzrokovati medikacijske pogreške (6).

Fentanil kao opioidni analgetik ima sljedeće prednosti: nema aktivne metabolite, širokog je terapijskog indeksa i brzo postiže distribucijsku ravnotežu između plazme i opioidnih receptora u CNS-u. U skladu s time, klinička ispitivanja pokazuju da fentanil uzrokuje manju respiratornu depresiju od morfina. Uslijed značajno veće potentnosti fentanila u odnosu na morfin, fentanil se dozira u mikrogramima a morfin u miligramima, što može rezultirati medikacijskim pogreškama. U sustavima IV PCA problematičan je farmakokinetički profil fentanila karakteriziran brzim postizanjem visoke vršne koncentracije i brzom redistribucijom, te kratkim vremenom poluživota u plazmi, što rezultira brzim nastupom ali i kratkotrajnim djelovanjem analgetskog učinka. Zbog toga je potrebno učestalo doziranje fentanila u IV PCA, korištenje viših doza i bazalna infuzija drugog opioidnog analgetika. Bazalna infuzija fentanila nije preporučljiva zbog mogućnosti respiratorne depresije. Treba istaknuti i da primjena infuzije fentanila dulje od 4 sata rezultira velikim povećanjem vremena polueliminacije fentanila u plazmi ovisnim o duljini doziranja $CST_{½}$, uslijed redistribucije lijeka iz perifernog odjeljka u središnji. Time vrijeme polueliminacije fentanila u plazmi premašuje vrijeme polueliminacije morfina, te se povećava rizik od povraćanja i mučnine i drugih nuspojava nakon postoperativne analgezije (2, 6). Zbog kompleksnosti i nedostataka postojećih intravenskih sustava koji su djelomično kontroliranii od strane pacijenta (IV PCA) razvijaju se novi neintravenski sustavi za primjenu opioidnih analgetika koja omogućuju djelomičnu kontrolu analgezije od strane bolesnika (engl. p*acient controlled anaglesia*, PCA). Razvijeni su i odobreni sublingvalni (*Zalviso*™) i transdermalni terapijski sustav (*IONSYS*®), koji su manje invazivni i jednostavniji za primjenu u odnosu na postojeće IV PCA sustave (6).

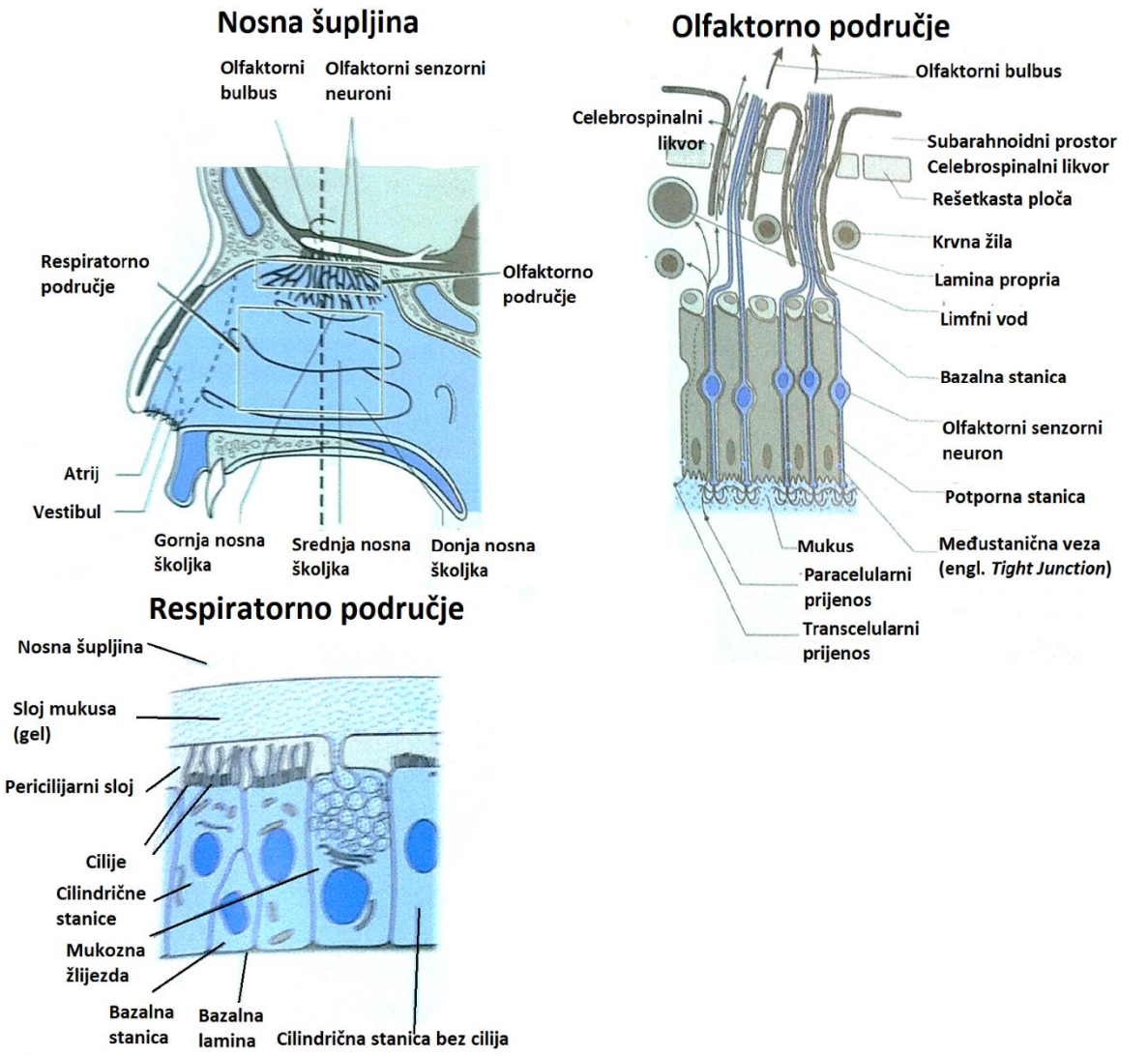
3.6 Nazalna primjena opioidnih analgetika

Nazalna primjena opioida za liječenje jake „probijajuće“ boli tek posljednjih godina dobiva veću ulogu, iako je nazalni put primjene lijekova poznat dugo. Narodi Sjeverne i Južne Amerike pred nekoliko stotina godina koristili su stimulanse duhana i koke nazalnim putem. Također stara Perzijska medicina poznavala je nazalnu primjenu lijekova. Glavna prednost nazalne primjene opioidnih analgetika je mogućnost direktne dostave lijeka u središnji živčani sustav putem olfaktornog živca (preko olfaktornih bipolarnih neurona) i trigeminusa, čime se zaobilazi krvno-moždana barijera. Specifične anatomske, histološke i fiziološke značajke nosne šupljine ograničavaju nazalnu primjenu lijekova, tako i opioida. Naime, nazalno se može primijeniti samo mali volumen lijeka, oko 150 μL po nosnici, stoga lijek mora biti potentan. Ograničavajući čimbenik je i brzi klirens lijeka mukocilijarnim mehanizmom čišćenja, uslijed kojeg dolazi i do djelomične apsorpcije lijeka u probavnom sustavu. Također događa se enzimska razgradnja lijeka na površini sluznice i u stanicama epitela. Još jedan problem predstavlja varijabilna biorasploživost lijeka uslijed alergije ili prehlade koje se javljaju relativno često, utječući na fiziologiju dišnog sustava. Značajni problem je i iritacija i toksično djelovanje ljekovitog pripravka na sluznicu (60).

3.6.1 Anatomija i fiziologija nosne šupljine

Strukturu nosne šupljine (Slika 24.) čine dva anatomski, fiziološki i histološki različita područja. Većinu površine (80-90%) čini respiratorno područje koje je obloženo sa sluzi debljine oko 5 μm. Sluz izlučuju vrčaste stanice, dok je epitel respiratornog područja prekriven pseudovišeslojnim cilindričnim cilijarnim stanicama. Svaka stanica s cilijama sadrži oko 300 mikrovila. Cilije su položene prema lumenu nosne šupljine. Sluz ima dvije faze: gel fazu koja je viskoznija i smještena prema lumenu, i sol fazu smještenu uz staničnu membranu, te ima konzistenciju tekućine. Brzina kretanja sluzi iznosi 5 mm u minuti, a frekvencija gibanja cilija je 20 Hz. Prokrvljenost nosne sluzince je dobra, te krv nakon prolaska kroz sluznicu prolazi sfenopalatalni foramen te gornju facijalnu ili oftalmičku venu. Glavnina apsorpcije lijekova primijenjenih nazalno odvija se u respiratornom području. Olfaktorno područje je značajno

manje od respiratornog te ima površinu od 5-6 cm^2. Smješteno je u gornjem vrhu nosne šupljine (Slika 24.). Olfaktorni epitel je neuroepitel koji sadrži olfaktorne receptorske stanice. Olfaktorne receptorske stanice imaju cilije, registriraju kemijske podražaje mirisa, te omogućuju osjet mirisa. Za osjet mirisa nužno je da se kemijske tvari iz zraka otope u sekretu seroznih (Bowmanovih) žlijezda. Osim olfaktornih epitelnih stanica i Bowmanovih žlijezda u neuroepitelu koji je pseudovišeslojan i cilindričan prisutne su i potporne stanice s mikrovilima i bazalne stanice (Slika 24.). Iako maleno, olfaktorno područje nosne šupljine omogućava direktnu dostavu lijekova u CNS. Olfaktorno područje jedini je dio CNS-a koji je izvan šupljine moždanih komora i leđne moždine, te u kontaktu s vanjskim svijetom. Mehanizmi direktnog prijenosa lijeka iz nosne šupljine u CNS nisu još uvijek potpuno razjašnjeni (60, 61).

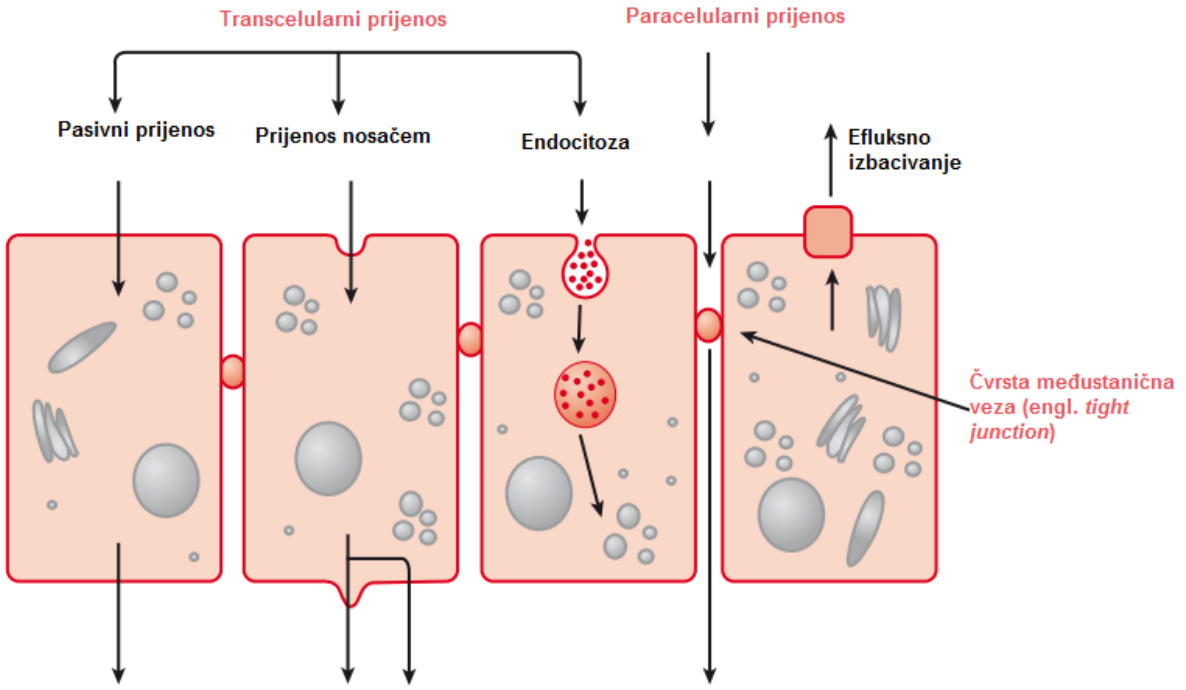


Slika 24. Anatomija nosne šupljine te histologija olfaktornog i respiratornog područja nosne šupljine (61)

3.6.2 Značajke nazalne primjene lijekova

Uz mukocilijarni mehanizam čišćenja, glavnu prepreku apsorpciji nazalno primijenjenog lijeka predstavlja epitel respiratorne ili olfaktorne sluznice nosne šupljine. Za nazalnu primjenu opiodinih analgetika značajan je prijenos lijeka kroz olfaktornu regiju u CNS, koji omogućava brzi nastup analgetskog učinka. Stanice epitela povezane su čvrstim međustaničnim vezama (engl. *tight junctions*). Dva su načina prijenosa lijeka preko epitelne barijere: paracelularni i transcelularni prijenos (Slika 25.). Transcelularni prijenos može biti aktivan ili pasivan. Pasivni prijenos je difuzijski prijenos s područja

više koncentracije prema području niže koncentracije. Aktivni prijenos se vrši pomoću nosača ili membranskih pumpi. Paracelularni prijenos je karakteriziran prolaskom lijeka kroz čvrste međustanične veze. Intrinzična fizičko-kemijska svojstva lijeka definiraju kojim putem će lijek prolaziti.



Slika 25. Glavni putovi prijenosa kroz epitelne membrane su transcelularni i paracelularni prijenos (62).

Glavna fizičko-kemijska svojstva lijeka su molekulska masa, stupanj ionizacije (pKa) i shodno tome lipofilnost ili hidrofilnost (log P) lijeka. Osim topljivosti bitan faktor je i brzina otapanja lijeka. Lipofilni lijekovi uglavnom prolaze transcelularnim putem zbog mogućnosti lakšeg prolaska kroz staničnu membranu (otapanjem), iznimka su lijekovi koji imaju posebne transmembranske nosače. Hidrofilni lijekovi prolaze i transcelularno i paracelularno. Paracelularni prijenos je ograničen veličinom molekule lijeka, tako da velike molekule slabije prolaze paracelularnim putem. Lijekovi molekulske mase manje od 300 Da apsorbiraju se vrlo brzo nakon nazalne primjene, te je jedini faktor brzine apsorpcije molekulska masa. Prijenos lijekova molekulske mase od 300 do 1000 Da ovisi o njihovoj lipofilnosti. Načelno lipofilniji lijek ima bolji prijenos kroz epitel nosne sluznice. Lijekovi molekulske mase veće od 1000 Da vrlo slabo se apsorbiraju preko nazalnog epitela i imaju vrlo nisku bioraspoloživost.

Lipofilnost lijeka ovisi o konstanti disocijacije lijeka, pKa i o pH medija u kojem je lijek otopljen. Manje disocirani lijek je lipofilniji i načelno se bolje apsorbira preko nosne sluznice. Vrijednost pH nosne sluznice je stoga bitan faktor u apsorpciji lijeka. Vrijednost pH normalne nosne sluznice iznosi oko 6,3. (60, 61).

3.6.3 Nazalna primjena opioidnih analgetika

Pacijenti oboljeli od karcinoma, posebice u uznapredovaloj fazi bolesti, pate od dvije vrste karcinomske boli: stalne (kronične) jake boli i napadaja „probijajuće“ vrlo jake boli koja nastupa iznenada. „Probijajuća“ karcinomska bol javlja se unatoč stalnoj terapiji opioidnim analgeticima za kroničnu bol. Vrhunac boli dostiže se oko 3 do 5 minuta nakon početka napadaja boli, a traje oko 30 minuta. „Probijajuća” karcinomska bol višestruke je etiologije i nije ju moguće uvijek predvidjeti. Radi toga značajno utječe na kvalitetu života, otežava socijalni život pacijenta, a veliko je opterećenje zdravstvenom sustavu, jer se u slučaju napadaja boli često angažiraju hitne medicinske službe. Nedostatak oralnih oblika opioidnih analgetika koji se koriste kod napadaja „probijajuće” karcinomske boli je nedovoljno brzo djelovanje, štoviše u nekim slučajevima djelovanje počinje tek kada bol sama od sebe prestane (63). Prednost nazalne primjene opioidnih analgetika je njihov direktan prijenos u središnji živčani sustav putem olfaktornog živca, tako da i nelipofilni opioidi kao npr. morfin koji sporo prelaze krvno-moždanu barijeru mogu brzo djelovati. U kliničkim ispitivanjima je dokazano da nazalno primijenjena doza od 50 μg fentanila statistički značajno smanjuje bol u odnosu na placebo u bolesnika s jakim bolovima. Visoka potentnost fentanila je važno svojstvo, s obzirom da je maksimalni volumen otopine djelatne tvari koji se može primjeniti u nosnicu samo 150 μL. Stoga su mikrogramske količine fentanila (počevši s 50 μg) dovoljne za analgetski učinak, a mogu biti otopljene u volumenu do 150 μL. Bioraspoloživost nazalno primijenjenog fentanila iznosi 89%, a opsežna je i apsorpcija inhaliranog fentanila (2, 60, 61).

3.6.3.*1 Nazalni sprejevi fentanila*

Trenutno su odobrena tri pripravka fentanila u obliku spreja za nos namijenjena liječenju iznenadne „probijajuće“ karcinomske boli (26). *PecFent*® (*Archimedes Pharma*, Ujedinjeno Kraljevstvo), odobren na području čitave EU centraliziranim postupkom i Australije, *Instanyl*® (*Takeda Pharma*, Danska) odobren na području čitave EU centraliziranim postupkom, te *Lazanda*® (*Depomed Newark*, SAD) odobren u SAD. *PecFent*® koristi tehnologiju *PecSys*™, *in situ* gelirajući sustav temeljen na pektinu koji produljuje vrijeme zadržavanja lijeka na nosnoj sluznici i modulira nazalnu apsorpciju. Pektin je heterogeni polisaharid sastavljen od osnovnih građevnih jedinica galakturonske kiseline povezanih α 1-4 vezom, a sadrži i neutralne šećere (ksiloza, galaktoza, ramnoza i arabinoza). Svojstva geliranja ovise o stupnju esterifikacije galakturonske kiseline. Tehnologija *PecSys*™ temelji se na niskometoksiliranom pektinu (stupnja esterifikacije < 50 %) (60, 64). Otopina lijeka i pektina raspršuje se u prednji dio nosne šupljine. Prilikom dodira raspršenih kapljica s kalcijevim ionima iz sluznice nosa dolazi do formiranja gela (60, 64, 65). Gel nastaje zbog interakcija pektina i kalcijevih iona (60, 64). Fentanil difuzijom prelazi iz gela i apsorbira se kroz sluznicu nosa. Gel omogućava brzo postizanje vršne koncentracije (kratko t_{max}), manju vršnu koncentraciju fentanila (manja c_{max}), te produljeno djelovanje. U kliničkim ispitivanjima dokazano je da je relativna bioraspoloživost fentanila iz *PecFenta*® (doza 200 µg) oko 120% u odnosu na bioraspoloživost oralnog transmukoznog fentanilcitrata (OTFC) (65). U Tablica 3. prikazana su glavna farmakokinetička svojstva *PecFenta*® ovisno o dozi u usporedbi s OFTC (200µg) (65).

Tablica 3.Farmakokinetički parametri *PecFent*®-a i OTFC-a u odraslih osoba (65).

Farmakokinetički parametar	**PecFent**				**OTFC**
	100 µg	**200 µg**	**400 µg**	**800 µg**	**200 µg**
T_{max} (h)	0,33	0,25	0,35	0,34	1,50
C_{max} (pg/mL)	351,5	780,8	1552,1	2844,0	317,4
AUC (pg h/mL)	2460,5	4359,9	7513,4	17272,0	3735,0
$t_{½}$ (h)	21,9	24,9	15,0	24,9	18,6



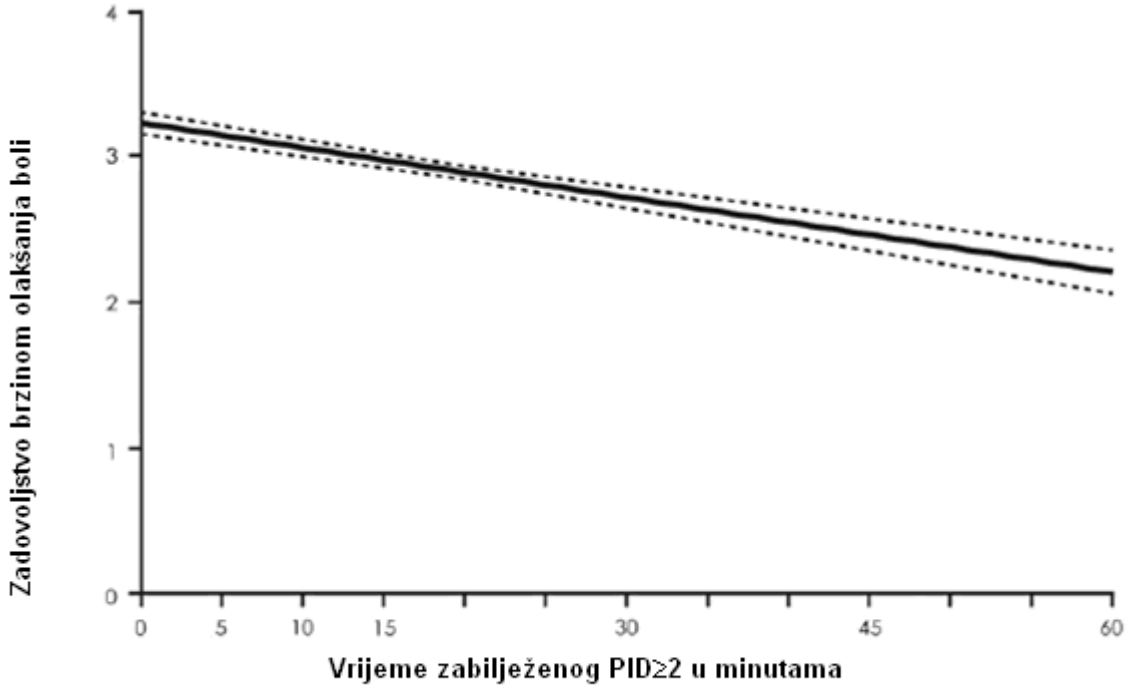
Slika 26. Sprej *PecFent*® doze 100 i 400 µg. Prikazan je zaštitni spremnik i sekundarno pakiranje (66).

PecFent® dolazi u dvije jačine: 100 µg po potisku i 400 µg po potisku. Jedna doza lijeka *PecFent*® može uključivati primjenu jednog potiska spreja (doza od 100 mikrograma ili 400 mikrograma) ili 2 potiska spreja (doza od 200 mikrograma ili 800 mikrograma) iste jačine. Bolesnici ne smiju primijeniti više od 4 doze na dan. Nakon doziranja bolesnici moraju pričekati barem 4 sata prije nego što ponovno primijene *PecFent*® za drugu epizodu probijajuće boli. U Tablica 4. prikazana je shema doziranja (65).

Tablica 4. Shema doziranja *PecFent*®-a (65).

Potrebna doza/µg	**Jačina lijeka/µg**	**Količina**
100	100	Jedan potisak u jednu nosnicu
200	100	Po jedan potisak u svaku nosnicu
400	400	Jedan potisak u jednu nosnicu
800	400	Po jedan potisak u svaku nosnicu

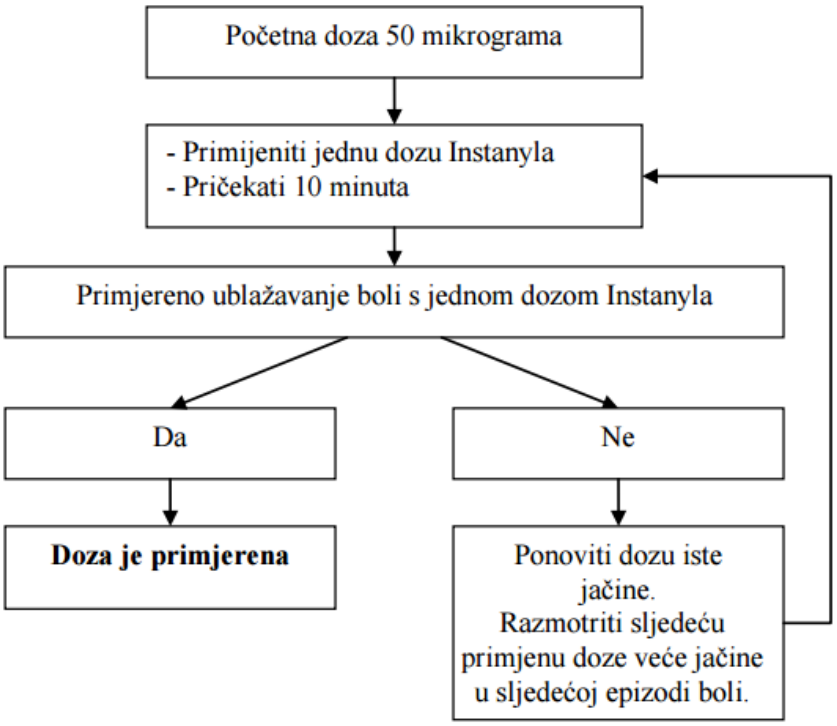
Analgetski učinak pripravka *PecFent*® pri napadaju probijajuće boli započinje unutar 5 minuta od primjene, te traje tijekom 30 do 60 minuta. Navedena brzina nastupa djelovanja i jačina analgezije rezultira zadovoljstvom pacijenta ukupnim olakšanjem boli, boljom suradljivošću i smanjenjem opterećenja resursa zdravstvenog sustava (Slika 27.) (63).



Slika 27. Prikaz ovisnosti zadovoljstva pacijenata brzinom nastupa djelovanja opioidnog analgetika o vremenu u kojem dolazi do smanjenja osjeta boli na pola ili manje. Smanjenje boli na polovinu ili manje od početne jakosti označava se kao PID≥2 (engl. *pain intensity difference*, PID). Ocjene od 1 do 4 označavaju zadovoljstvo pacijenta, pri čemu je ocjena 1-nezadovoljan, 2-niti zadovoljan niti nezadovoljan, 3-zadovoljan i 4-vrlo zadovoljan. Osjećaj zadovoljstva terapijom boli ovisi o brzini nastupa djelovanja opioidnog analgetika. Površina između isprekidanih pravaca predstavlja interval pouzdanosti od 95% (63).

Instanyl® (Slika 29. i Slika 30.) je nazalni sprej za liječenje probijajuće karcinomske boli u nekoliko varijanti, odobrenu cijeloj EU centraliziranim postupkom. Djelatna tvar je fentanil citrat otopljen u

puferu natrij dihidrogen fosfata dihidrata i dinatrij hidrogen fosfata dihidrata. Bio je to prvi registrirani inovativni nazalni pripravak za liječenje boli. *Instanyl*® postoji u tri varijante. Prva je višedozni sprej, druga jednodozni sprej i treća višedozni sprej kombiniran s elektroničkom kontrolom doziranja, uređajem *DoseGuard*®. Višedozni sprej postoji u tri jačine: 50, 100 i 200 µg fentanila po potisku te u tri veličine višedoznog spremnika (za svaku jačinu): s 10 doza od 1,8 mL, 20 doza od 2,9 mL i 40 doza od 5,0 mL. Jednodozni sprej postoji u tri jačine: 50, 100 i 200 µg fentanila u volumenu spremnika od 100 µL. Veličina pakiranja za svaku pojedinu jačinu iznosi 2, 6, 8 ili 10 jednodoznih spremnika. Višedozni sprej u uređaju *DoseGuard*® postoji u jačinama od 50, 100 i 200 µg fentanila po potisku te u četiri veličine višedoznog spremnika (za svaku jačinu): s 10 doza od 2,0 mL, 20 doza od 3,2 mL, 30 doza od 4,3 mL i 40 doza od 5,3 mL otopine fentanila. Sprej ima elektronički zaslon, brojač doza, mehanizam za zaključavanje i zatvarač za sigurnost djece. Za uspješnu primjenu u suzbijanju napadaja probijajuće boli nužna je pravilno provedena titracija doze. Ona se provodi po navedenom algoritmu prikazanom na slici Slika 28 (67).

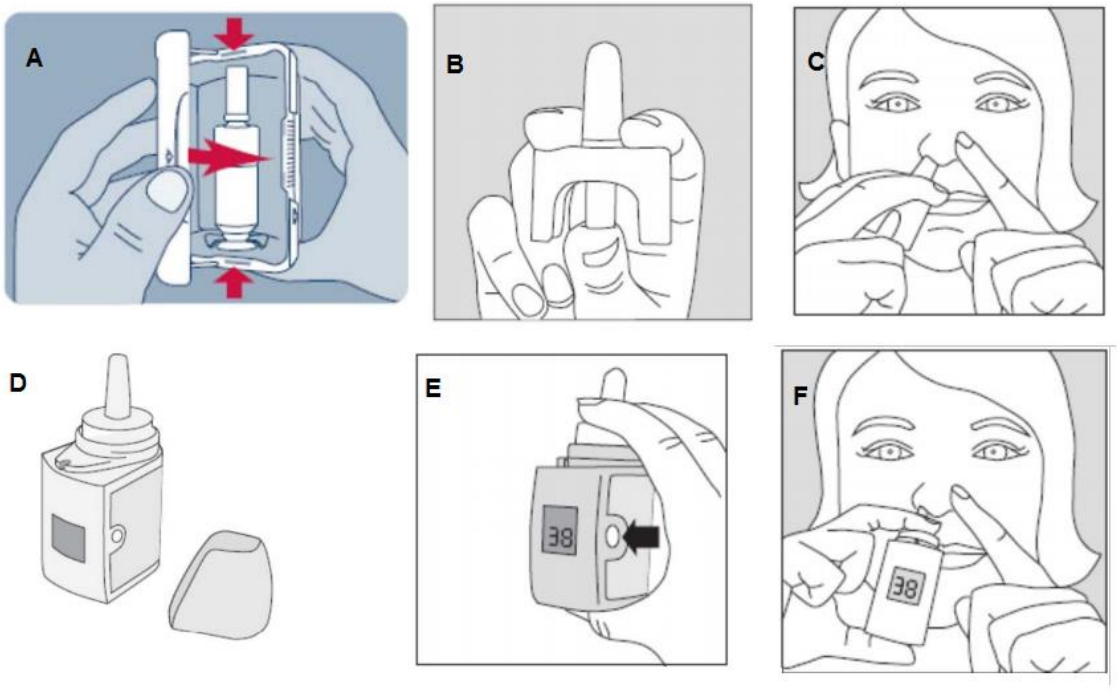


Slika 28. Algoritam titracije doze *Instanyla*® (67).

Terapija se započinje jednom dozom od 50 mikrograma fentanila u jednu nosnicu, te se prema potrebi postupno povećava kroz raspon dostupnih jačina lijeka (50, 100 i 200 mikrograma). Ako se ne postigne adekvatna analgezija, ista doza može se ponovno primijeniti nakon isteka najmanje 10 minuta. Prilikom nove primjene mijenja se nosnica. Svaki korak u titraciji (jačinu doze) treba ocijeniti kroz nekoliko epizoda boli (67).



Slika 29. A višedozni spremnici *Instanyl*®-a, B-jednodozni spremnici *Instanyl*®-a (68).

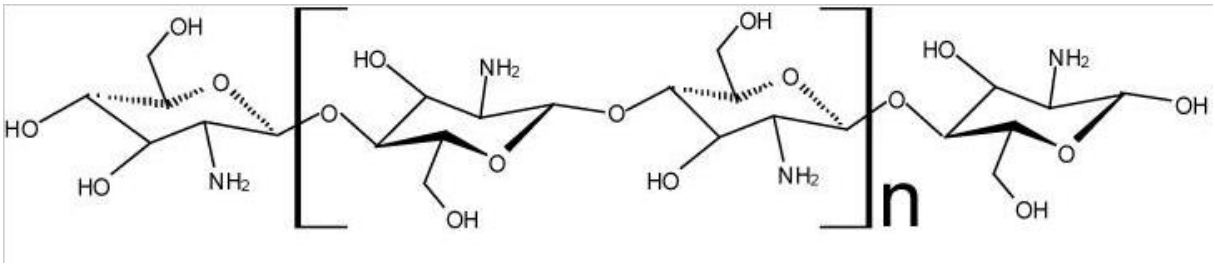


Slika 30. A-višedndozni spremnik *Instanyl*®-a u zaštitnom kućištu, B-jednodozni spremnik *Instanyl*®-a prije upotrebe, C-primjena jednodoznog spremnika *Instanyl*®-a, D-višedozni spremnik *DoseGuard*®

nakon primarne aktivacije skidanjem poklopca, E-sekundarna aktivacija uređaja *DoseGuard*® neporedno prije primjene, F-primjena višedoznog spremnika *DoseGuard*®, na zaslonu je vidljiv broj preostalih doza (68).

3.6.3.2 Nazalna primijena morfina temeljena na tehnologiji ChiSys®

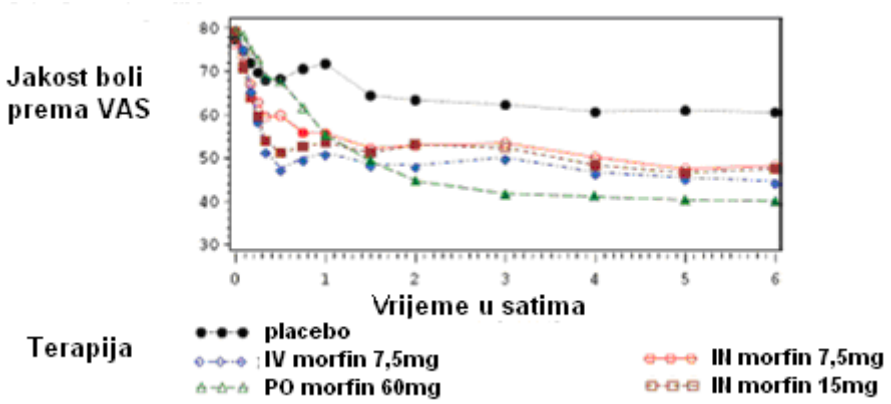
Provedena su i brojna istraživanja mogućnosti nazalne primjene morfina koji predstavlja zlatni standard u liječenju boli. Morfin je sporijeg djelovanja od fentanila, te je farmakokinetički prikladan za liječenje dugotrajne (kronične) boli (Slika 32.). Prvenstveno je ispitivan potencijal nazalnih pripravaka morfina temeljenih na kitozanu (69). Kitozan (Slika 31.) je prirodni bioadhezivni polimer koji se dobiva deacetilacijom hitina. Kao slaba baza (pKa približno 6,5) pozitivno je nabijen pri pH vrijednostima manjim od 6,5 te stupa u elektrostatske interakcije s negativno nabijenom površinom mukoznog sloja na površini nosne šupljine koja sadrži sijalinsku kiselinu (69). Naboj kitozana osim o pH ovisi i o stupnju deacetilacije. Osim bioadhezivnošću koja rezultira sporijim mukocilijarnim klirensom, kitozan povećava bioraspoloživost nazalno primijenjenog lijeka i otvaranjem čvrstih međustaničnih veza, djelujući kao promotor apsorpcije. *Archimedes Pharma* je patentirala tehnologiju baziranu na kitozanu *ChiSys*® (70).



Slika 31. Struktura kitozana (71).

Bioraspoloživost morfina iz nazalnog pripravka temeljenog na kitozanu iznosi 54%, dok je bioraspoloživost morfina nazalno primijenjenog iz jednostavne otopine tek 10%. Kitozan se ne apsorbira, biokompatibilan je, nije iritans i ne uzrokuje alergijske reakcije. Poput nazalnog pripravka fentanila i nazalni pripravak morfina temeljen na kitozanu pokazao je brzi nastup djelovanja, unutar 5

minuta. Glavna nuspojava je sedacija. Navedeni pristup s primjenom kitozana još nije rezultirao odobrenim pripravkom, no pripravak *Rylomine*® tvrtke *Javelin Pharmaceuticals* (SAD) (danas Hospira) stigao je do III. faze kliničkih ispitivanja, ali trenutno nema informacija o statusu pripravka (72, 73).

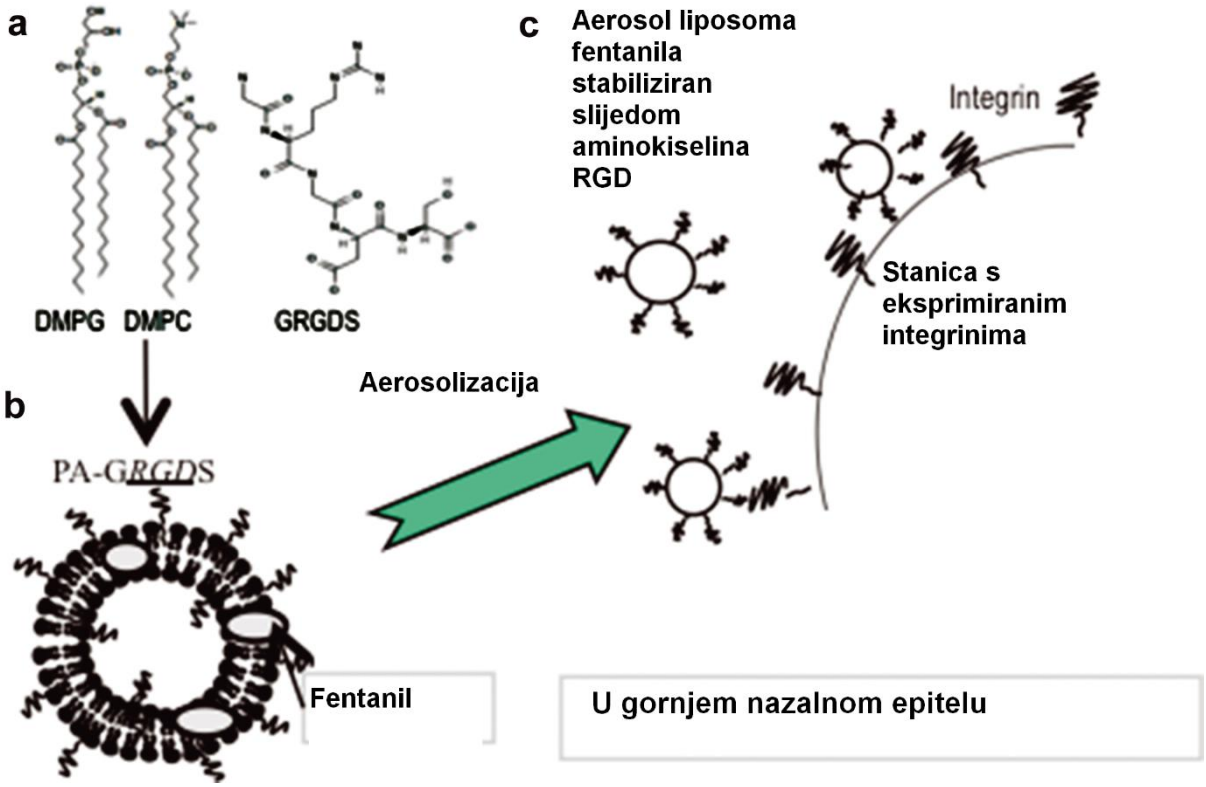


Slika 32. Usporedba djelotvornosti nazalno primijenjenog morfina, intavenski primijenjenog morfina i oralno primijenjenog morfina međusobno i u odnosu na placebo. Nazalno primijenjeni morfin u dozi od 15 mg superioran je oralno primijenjenom morfinu u dozi od 60 mg u periodu od 5 do 30 minuta. Intravenski primijenjen morfin u dozi od 7,5 mg superioran je oralno primijenjenom morfinu od 10 min do 45 min i nazalno primijenjenom morfinu u dozi od 7,5 mg između 20 min i 30 min.*VAS-vizualna analogna skala boli, IV-intravenska primjena, PO-oralna primjena, IN-nazalna primjena (74).

3.6.3.3 Nazalna primjena liposoma kao nosača opioidnih analgetika

Suvremena istraživanja fokusirana su i na potencijal liposoma kao terapijskih sustava za nazalnu primjenu opioidnih analgetika (Slika 33.). Cilj navedenih istraživanja je pojačati i produljiti analgetski učinak opioda i smanjiti nuspojave (75, 76). Liposomi su modificirani dodatkom aminokiselinskog tripeptidnog slijeda sastava arginin-glicin-aspararginska kiselina (skraćeno Arg-Gly-Asp ili RGD; arginin-oznaka Arg ili R, glicin-oznaka Gly ili G, asparaginska kiselina-oznaka Asp ili D) (75, 76, 77). Tripeptidni slijed aminokiselina RGD je učestao u ciljanoj terapiji karcinoma. Liposomi s RGD slijedom vežu se na stanice koje sadržavaju $\alpha_{(V)}\beta_{(3)}$ integrine koji su eksprimirani u većine epitelnih stanica. Pretpostavka je da RGD slijed pospješuje vezanje liposoma na epitelne stanice nosne šupljine.

Povećanim vezanjem produljuje se vrijeme zadržavanja na nosnoj sluznici i posljedično se povećava bioraspoloživost opioidnog analgetika. Također je pretpostavka da bi RGD slijed mogao povećati i permeaciju liposoma kroz stanice epitela pomoću transcitoze potpomognute integrinima. Za lipofilne opioidne analgetike, npr. fentanil, ovakav koncept omogućuje produljeno oslobađanje čime se povećava biorasploživost, te je terapijski učinak jači. Uklapanjem fentanila u liposome dobiveno je povećanje površine ispod krivulje ovisnosti koncentracije lijeka u plazmi, a također je smanjena razina fentanila u plazmi. Problemi u opisanom pristupu su trenutno vezani uz stabilnost liposoma. Prilikom generiranja aerosola dolazi do dezintegracije liposoma. U tijeku procesa atomizacije javljaju se jake sile naprezanja koje oštećuju membranu liposoma. Posljedica je curenje uklopljene djelatne tvari iz liposoma. Provjera interakcije liposoma s integrinima provedena je na humanoj staničnoj liniji umbilikalnih stanica endotela vene, (engl. *Human umbilical vein endothelial cells*, HUVEC) i na svinjskoj staničnoj liniji proksimalnih tubula (engl. *Lilly Laboratories Cell Porcine Kidney 1*, LLC-PK1). Ispitivanje analgetskog učinka provedeno je u štakora, pri čemu je mjereno vrijeme reakcije na bol kroz brzinu pomicanja repa s vruće površine. U ispitivanju je korišteno pomagalo kojim je lijek dostavljen u olfaktorno područje nosne šupljine. Ispitivanjem je utvrđen brži nastup djelovanja fentanila uklopljenog u liposome, produljeno djelovanje i smanjena razina opioida u krvi. Veličina kapljica aerosola iznosila je 29,18 μm, pri tlaku od 2 PSI (0,14 bara). Veličina liposoma iznosila je oko 100 nm, što osigurava integritet liposoma u kapljici aerosola, uz dodatak palmitoiliranog-peptida; palmitoil-GRGDS, (glicin-oznaka G, arginin-ozanaka R, asparaginska kiselina-oznaka D, serin-oznaka S) koji stabilizira liposome (75, 77).



Slika 33. Pregled RGD liposoma i interakcije sa stanicom. (a) Liposom je pripremljen iz smjese 1:1 fosfolipida DMPC i DMPG (DMPC -1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfatokolin, DMPG -1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfatoglicerol) sa slijedom aminokiselina GRGDS povezanim s palmitinskom kiselinom. (b) Formirani liposom s PA (palmitinskom kiselinom) ugrađenom u dvosloj koja izlaže GRGDS peptid u vanjski okoliš (c) RGD liposomi koji su prikazani u ovoj studiji imaju povećano vezanje na stanice s ekprimiranim integrinima. RGD liposomi su pogodni za dostavu lijeka putem aerosola. (75).

3.6.3.4 Dostava djelatne tvari u olfaktorno područje

Poboljšanje učinkovitosti opioidnih analgetika moguće je postići i optimiranjem dostave lijeka u olfaktorno područje. Hoekaman i sur. (78) razvili su uređaj kojim se generira vrltložno strujanje zraka koje usmjerava čestice lijeka u olfaktorno područje (Slika 34.).



Slika 34. Shematski prikaz uređaja za usmjerenu dostavu lijeka u olfaktorno područje nosne šupljine. Dušik pod tlakom se kontrolira pomoću solenoida, koji omogućuje ispuštanje plina u intervalima od 0,1 sekunde. Plin ulazi u mlaznicu i miješa se s dozom lijeka u tekućem obliku te nastaje aerosol. U mlaznici se formira vorteks (kružno gibanje plina) koji prenosi aerosol u određenom smjeru prema olfaktornom području (78).

3.6.4 Klinička ispitivanja pripravaka opioidnih analgetika za nazalnu primjenu

U nastavku se nalazi tablica s podacima o kliničkim ispitivanjima pripravaka opioidnih analgetika za nazalnu primjenu, prikupljenih iz baze podataka kliničkih ispitivanja NIH-a (*ClinicalTrials.gov*) (Tablica 5.) (79).

Tablica 5. Pregled vrsta kliničkih ispitivanja nazalne primjene opioidnih analgetika (79.)

Djelatna tvar	**Način primjene**	**Svrha kliničkih ispitivanja**	**Faza kliničkih ispitivanja**
Fentanil	Nazalni sprej	Analgezija tijekom citoskopije	Faza I.
		Analgezija probijajuće boli i analgezija tijekom medicinskih postupaka	Faza II.
		Analgezija kronične boli, „probijajuće“ boli, boli uzrokovane apscesom, boli uzrokovane medicinskim postupcima i trauma u pedijatriji	Faza III.
	Nazalni elektronički atomizator	Analgezija incizije i apscesa tijekom drenaže	
	Nazalni sprej	Usporedba djelotvornosti u odnosu na IV primijenjen hidromorfon	Faza IV.
	Nazalni elektronički atomizator	Analgezija posttraumatske boli, apscesa, glavobolje, boli uzrokovane medicinskim postupcima i cistoskopiji	
Sufentanil	Nazalni sprej	Analgezija umjerene boli	Faza I.
		Analgezija umjerene boli i boli tijekom medicinskih postupaka	Faza II.
		Analgezija nakon fraktura udova	Faza IV.
Morfin	Nazalni sprej	Sigurnost primjene i farmakokinetički profil	Faza I.
		Analgezija nakon ortopedske operacije i nakon vađenja zuba	Faza II.
		Analgezija nakon ortopedske operacije i nakon pretrpljene traume	Faza III.
Hidromorfon	Nazalni elektronički atomizator	Akutna bol u djece	Faza II.

3.6.5 Odobreni nazalni pripravci opioidnih analgetika u EU i SAD-u

U nastavku je tablica odobrenih nazalnih pripravaka opioidnih analgetika u EU i SAD-u.

U svim odobrenim nazalnim pripravcima djelatna tvar je fentanil u obliku citratne soli (Tablica 6.).

Tablica 6. Nazalni oblici opioidnih analgetika odobreni u EU i SAD-u (26, 80)

Zaštićeno ime s dozom	Nositelj odobrenja	Djelatna tvar	Farmaceutski oblik	Odobrenje agencije
Instanyl® 50, 100 i 200 μg po potisku	Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o	Fentanil citrat	Sprej za nos, otopina	EMA-centralizirani postupak
PecFent® 100 i 200 μg po potisku	Kyowa Kirin Services Ltd	Fentanil citrat	Sprej za nos, otopina	EMA-centralizirani postupak
Lazanda® 100, 300 i 400 μg po potisku *	Elefsee Pharmaceuticals International Ltd	Fentanil citrat	Sprej za nos, otopina	FDA

**Lazanda*® je proizvedena po licencnim pravima za tržište SAD-a, lijek originator je *PecFent*®.

3.7 Transdermalna primjena opioidnih analgetika

Transdermalna primjena lijekova postaje sve značajnija u suvremenoj medicini i farmaciji, te je uspješna alternativa oralnoj i parenteralnoj primjeni lijekova (76). Ljekoviti pripravci koji se primjenjuju transdermalno čine značajni udio na tržištu lijekova, a to se posebice odnosi na opioidne analgetike. U posljednjih 25 godina ostvaren je značajn napredak i uspjeh u području transdermalne primjene opioidnih analgetika (76). Transdermalna primjena lijekova je zbog veličine i lake dostupnosti kože prikladan i interesantan put za prijenos djelatne tvari u sistemsku cirkulaciju (76, 81, 82).

3.7.1 Anatomija i fiziologija kože

Koža (lat. *integumentum commune*) je najveći organ ljudskog tijela mase oko 7 kg i površine oko 1,8 m^2. Glavna joj je uloga fizičke barijere između tijela i okoliša. Koža sprječava gubitak vode, elektrolita i ostalih tvari iz tijela, a štiti tijelo od štetnih vanjskih mehaničkih, fizikalnih, kemijskih i mikrobioloških utjecaja. Osim zaštite koja je najvažnija uloga kože, ostale uloge kože su regulacija tjelesne temperature, izlučivanje tvari iz tijela, osjet dodira, topline, hladnoće i boli, sinteza vitamina D, sudjelovanje u imunološkim procesima i sinteza mnogih drugih tvari (npr. melanin, keratin) (61). Kompleksna građa kože (Slika 35 i. Slika 36) omogućuje navedene funkcije. Koža je građena od dva osnovna sloja: pokože (lat. *epidermis*) i kože (lat. *cutis, corium ili dermis*). Ispod kože je potkožno tkivo (lat. *subcutis*). Epidermis je vanjski dio kože debeo oko 0,12 mm (varira od 0,02-1,24 mm), te se sastoji od nekoliko slojeva. Epidermis nema krvnih ni limfnih žila, ali je metabolička aktivnost živih dijelova velika. Epidermis se stalno obnavlja iz bazalnog sloja. Keratinociti su glavne stanice prisutne u epidermisu. Stanice bazalnog sloja se dijele na dvije stanice, besmrtnu stanicu koja ostaje u bazalnom sloju (i ponovno se dijeli) i stanicu koja se diferencira u keratinocit. Prosječno vrijeme (engl. *turn over*) da novoformirana stanica dođe iz germinativne zone bazalnog sloja na površinu kože je 28 dana. Ovaj proces nadziru faktori rasta kao što je endotelni faktor rasta (engl. *endothel growth factor*, EGF) (76, 81).

Vanjski rožnati sloj (lat. *stratum corneum*) koji ima glavnu zaštitnu ulogu, građen je od 10 do 20 slojeva orožnjelih stanica veličine 0,2 μm koje čine čvrsti pokrov otporan na trenje (Slika 35.).Vanjski dio

rožnatog sloja je nepovezan i stanice postupno otpadaju (lat. *stratum corneum disjunctum*), a unutarnji dio rožnatog sloja (lat. *stratum corneum conjunctum*) čine stanice povezane "cementnom tvari" koju čine intercelularni kristalinični lamelarni lipidi i građen je na principu „opeka-mort" (76). Intercelularni lipidi sadrže ceramide (40%), slobodne masne kiseline (25%), te kolesterol i njegove derivate (25%). Debljina rožnatog sloja ovisi o dijelu tijela (81). Većina procesa pasivne difuzije djelatnih tvari koje prolaze kroz rožnati sloj odvija se putem intercelularnih lipida, te je put koji prijeđe djelatna tvar za red veličine (oko 10 puta) dulji od širine samog rožnatog sloja (76). Uz lipide, u međustaničnom prostoru se nalaze humektantne tvari koje zadržavaju vodu (engl. *natural moisturasing factor,* NMF) i daju elastičnost mrtvim dijelovima kože. pH rožnatog sloja iznosi 4,6-6,4 (81).

Svijetli sloj (lat. *stratum lucidum*) je prisutan na dlanovima i tabanima, a stanice ovog sloja zbog prisutnosti preeleidina, eleidina i posteleidina nastalih otapanjem keratohijalina imaju svijetlu boju pod mikroskopom.

Zrnasti sloj (lat. *stratum granulosum*) se sastoji od dva sloja stanica vretenastog oblika, koje su ispunjene zrncima keratohijalina. Ovaj sloj reflektira sunčevo zračenje, te štiti dublje slojeve kože od UV zračenja (81).

Trnasti sloj (lat. *stratum spinosum*) se sastoji od 3 do 7 slojeva poligonalnih stanica s jezgrama koje imaju trnaste nastavke-tonofibrile. Tonofibrili povezuju stanice međusobno. Stanice trnastog sloja su veće od stanica bazalnog sloja (81).

Bazalni sloj (lat. *stratum basale, stratum germinativum*) se sastoji od jednog sloja palisadno (gusto poredane jedna do druge) položenih stanica. Sastoji se od keratinocita, melanocita, Merkelovih i Langerhansovih stanica i ponegdje T-limfocita. Melanociti čine 8-25% stanica bazalnog sloja, po svojoj genezi spadaju u dendritičke stanice, s dendritičkim nastavcima, te se kreću samo unutar bazalnog sloja. Melanin nastaje u organelima melanosoma, te se nakon sinteze melanin u melanosomima pomoću dendritičkih nastavaka melanocita prenosi u susjedne keratinocite. Keratinociti koji prenose melanin nazivaju se melanofori ili kromatofori. Oko 1% stanica bazalnog sloja čine Merkelove stanice koje su povezane živčanim vlaknima i čine osjetilo dodira. Langerhansove stanice su pokretne, mogu se seliti iz epidermisa u dermis i čine dio imunološkog sustava (81).

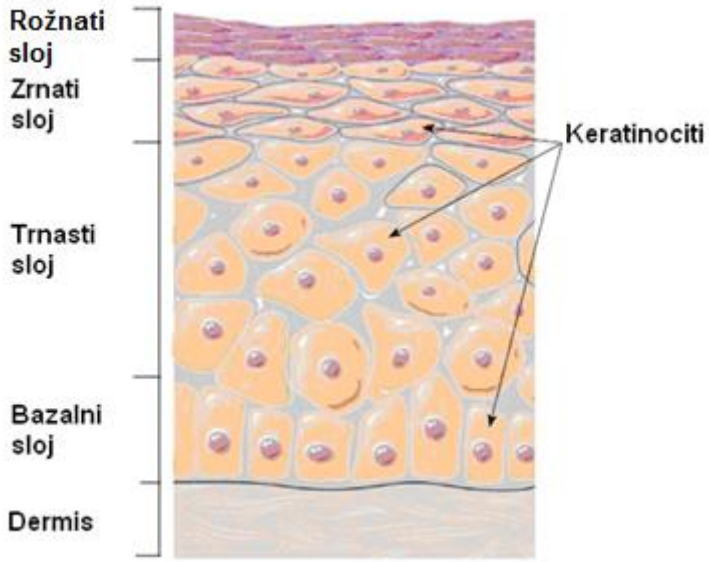
Bazalna mebrana povezuje dermis i epidermis, štiti kožu od mikrobioloških infekata, sprječava gubitak vode i elektrolita, te ograničava prijenos tvari kroz membranu. Složene je strukture, sastavljena od trilamelarne membrane bazalnih keratinocita i fibrila kolagena koji vežu epidermis na dermis. Živčani završetci prelaze u epidermis, dok opskrba krvlju ne prelazi kroz bazalnu membranu. Prijenos kisika i hranjivih tvari u epidermis odvija se difuzijom. Bazalna membrana i njena epidermokutana veza su nabrane u valovitu plohu, te se time povećava površina, čime je i difuzija poboljšana (81).

Korij (koža, lat. *corium, cutis, dermis*) (Slika 36) je rahle građe, od niti vezivnog tkiva, krvnih žila, limfnih žila, živaca i osjetilnih tjelešaca. Prisutne su i stanice koje se kreću kroz korij, to su fibroblasti, fibrociti, limfociti i makrofazi. Vezivno tkivo građeno je od kolagena i elastina. Elastin je netopljiv u vodi i za razliku od kolagena ima svojsvo elastičnosti tako da se vraća u prvobitni položaj. Osnovnu masu korija čine mukopolisaharidi, mukoproteini, proteoglikani, voda i elektroliti. Osnovna masa korija je hidratizirani gel, čiji stupanj hidratacije ovisi o količini hijaluronske kiseline. Protein laminin povezuje epitelne stanice s bazalnom membranom, a fibronektin pričvršćuje fibroblaste. Korij se sastoji od papilarnog i retikularnog dijela. Papilarni je utisnut u nabore epidermisa i sadrži kapilare, živčane završetke, Meissnerova tjelešca za osjet dodira, i vezivno tkivo. U retikularnom sloju koji je ispod papilarnog, nalazi se mreža kolagena i elastina, krvne žile, limfne žile, živci, receptori za hladnoću (Krausova tjelešca), žlijezde lojnice, i mišić podizač dlake (lat. *arrector pili*). Žlijezde znojnice i folikuli s dlakama prolaze kroz cjelokupni korij. Žilavost i čvrstoća kože su osigurani u ovom sloju. pH ovoga sloja je 7,4 (81).

Potkožno tkivo (lat. *subcutis*) je građeno uglavnom od masnog tkiva (81). Debljine je nekoliko milimetara, a nije prisutno u koži očnih kapaka (61). Masne stanice su u obliku lobula uklopljene u mreži vezivnih stanica. U subkutisu su prisutna osjetilna tjelešca za pritisak (Golgi-Mazzonijeva tješca), tjelešca dubinskog senzibiliteta (Vater-Pacinijeva lamelarna tjelešca), korijen vlasi i svitci velikih žlijezda znojnica. U potkožnom tkivu skalpa, lica, vrata nalaze se i mišići (81). Fiziološke uloge potkožnog tkiva su mehanička zaštita tkiva od udaraca, toplinska izolacija tijela, spremište masnih tvari, koje su izdašan izvor energije. Kroz masno tkivo prolazi glavnina krvnih žila koje opskrbljuju kožu i glavnina živčanih vlakana koje ju inerviraju (61).

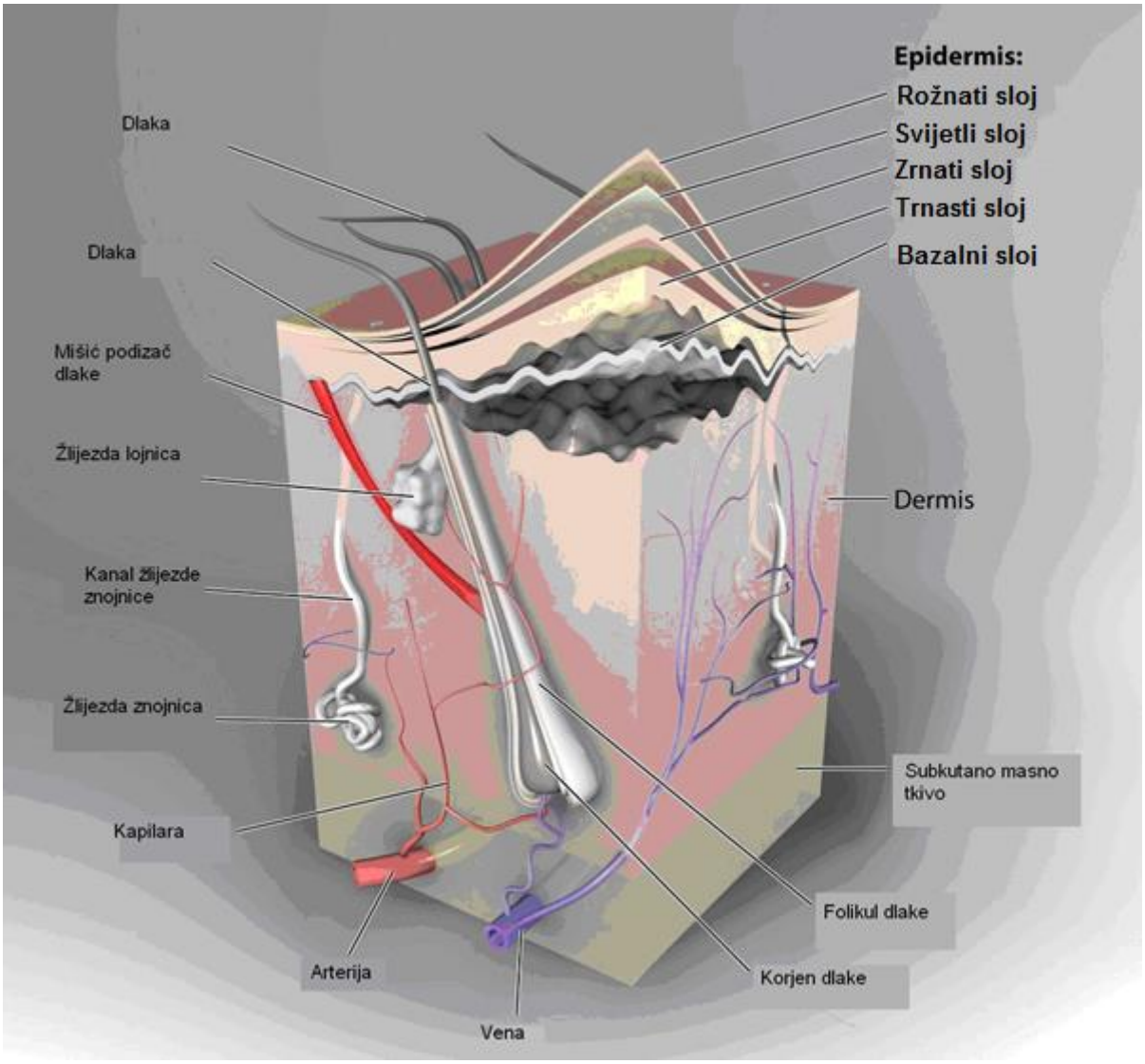
U donjim slojevima kože nalaze se elastična vlakna koja joj daju čvrstoću. Termoregulacija organizma postiže se promjenom prokrvljenosti kože odnosno povećanjem ili smanjenjem protoka krvi i, posljedično, prijenosa topline. Drugi mehanizam termoregulacije jest znojenje, pri čemu se isparavanjem znoja snižava temperatura kože i cijelog tijela. Kroz kožu se gubi voda iz organizma, te taj gubitak u prosjeku iznosi 1 mg cm^{-2} h^{-1} (engl. *transepidermal water loss,* TEWL) (61).

U rožnatom sloju na površini kože odvija se proces deskvamacije; orožnjele mrtve stanice korneocita s izvanjskog dijela kože otpadaju, a nadomiještaju ih stanice iz dubljih slojeva (81).



Slika 35. Prikaz epidermisa u kojem se događa proces diferencijacije keratinocita (83).

Koža je metabolički vrlo aktivna stoga je dobro prokrvljena. Krvne žile (kapilare) se nalaze na prosječnoj dubini od 0,2 mm ispod površine kože (Slika 36.), blizu bazalne membrane koja dijeli epidermis od dermisa. Protok krvi kroz kapilare uzrokuje brzu diluciju djelatne tvari apsorbirane iz dermisa u sistemsku cirkulaciju (61).



Slika 36. Struktura kože, dermis i epidermis i njihovi sastavni djelovi (84).

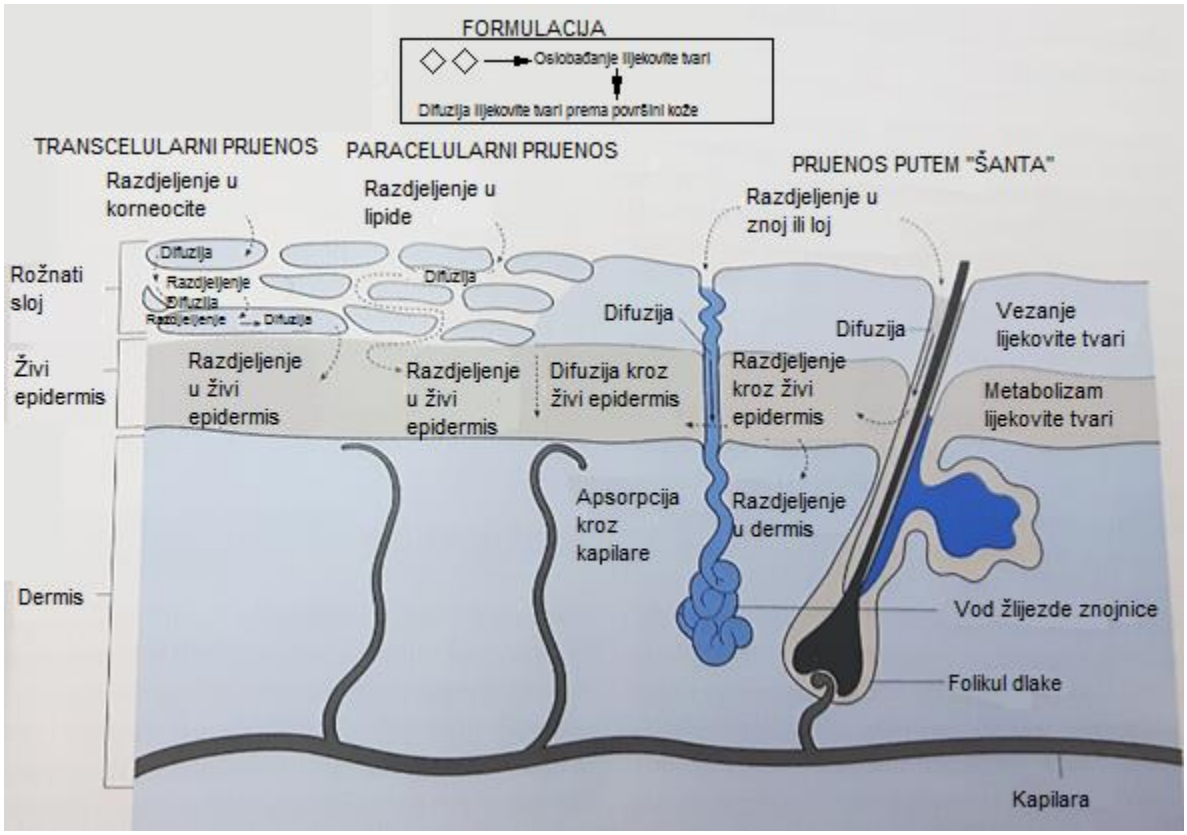
3.7.2 Značajke transdermalne primjene lijekova

Transdermalna primjena lijeka podrazumijeva primjenu lijeka na kožu s ciljem postizanja terapijske koncentracije lijeka u sistemskoj cirkulaciji odnosno sistemskog učinka lijeka. Čimbenici koji utječu na transdermalnu dostavu lijeka su fiziološki čimbenici kože: stanje kože (zdrava, bolesna, iziritirana), tip kože (suhi, masni), dob pacijenta, prokrvljenost kože, debljina rožnatog sloja i posljedično, permeabilnost na mjestu primjene (kapci, prepone, lice, pazuh, vlasište imaju visoku permeabilnost) (76, 81, 82). Intercelularni lipidi onemogućuju jednostavni prolazak nepolarnih lijekovitih tvari kroz

kožu. Transport kroz kožu odvija se na nekoliko načina: transglandularno (kroz žlijezde znojnice), transepidermalno (paracelularno i transcelularno) i transfolikularno (preko folikula dlake). Transepidermalni paracelularni put je dominantan u većine djelatnih tvari zbog koeficijenta distribucije i pKa vrijednosti, ali je duži od transcelularnog oko 20 puta zbog laminarne strukture intercelularnih lipida (81, 82, 83), (Slika 35 i Slika 37.).Transglandularni i transfolikularni putovi transporta imaju svojstvo brzog transdermalnog prijenosa u odnosu na transcelularni i paracelularni prijenos tvari (Slika 37.) Faktori koji mogu utjecati na brzinu transdermalnog transporta su metabolizam djelatne tvari u koži, deskvamacija, iritacija i senzitacija. Prilikom deskvamacije gubi se dnevno jedan sloj rožnatih stanica, stoga se nakon nekoliko dana od primjene može oslabiti adhezivna sila koja drži flaster na mjestu. Zbog mogućeg razvoja alergijske reakcije i iritacije tijekom transdemalne primjene moguć je prekid terapije ili smanjenje suradljivosti pacijenta (76). Svojstva farmaceutskog pripravka o kojima ovisi permeabilnost kroz kožu jesu fizičko-kemijska svojstva djelatne tvari (molekulska masa, topljivost, koeficijent razdjeljenja, talište, kristaliničnost oblika), te svojstva samog farmaceutskog oblika koja imaju utjecaj na promjenu stanja rožnatog sloja (81, 82). Navedena svojstva imaju glavni učinak na koeficijent difuzije (76). Permeabilni su lijekovi molekulske mase manje od 400 Da, koji su topljivi i u vodi i u lipidima, odnosno imaju prikladan koeficijent razdjeljenja (log P). Da bi se postigla difuzija kroz kožu nužan je veliki koncentracijski gradijent djelatne tvari iz transdermalnog oblika prema koži (81, 82). Zbog dobre perfuzije dermisa, dolazi do brzog prijenosa djelatne tvari iz dermisa u sistemsku cirkulaciju, te se javlja koncentracijski gradijent iz epidermisa prema dermisu, koji uzrokuje tok djelatne tvari kroz kožu (Slika 37.) (61). Fizikalni zakon koji opisuje prijenos tvari kroz kožu difuzijom (niz koncentracijski gradijent) jest Fickov zakon difuzije (Jednadžba 9) (76, 81, 82). Kod farmakokinetičke analize transdermalne primjene razmatra se stanje dinamičke ravnoteže, u kojem vladaju uvjeti osigurane topljivosti (engl. *sink conditions*), pri kojima se djelatna tvar u dermisu prenosi u sistemsku cirkulaciju, te se održava koncentracijski gradijent u smjeru od transdermalnog pripravka (flastera) prema dermisu s kapilarnom mrežom (Slika 37.). Koncentracijski gradijent kroz epidermis i dermis je linearan što je vidljivo iz jednadžbe Fickovog zakona (Jednadžba 9). Korak koji određuje brzinu prijenosa djelatne tvari kroz kožu je prijenos kroz rožnati sloj (76).

$$J = \frac{dm}{dt} = -D \cdot A \cdot \frac{dc}{dx}$$ Jednadžba 9

Fickov zakon, pri čemu je J-tok mase u vremenu, D-koeficijent difuzije, A-površina difuzije, dc-diferencijal koncentracije, dx-diferencijal pomaka u gradijentu



Slika 37. Prikaz procesa u transdermalnom prijenosu djelatne tvari (61).

Kao i u razvoju farmaceutskih oblika namijenjenih drugim putovima primjene, pri razvoju transdermalnog terapijskog sustava potrebno je razmatrati opće farmakokinetičke parametre kao što su vrijeme polueliminacije, volumen raspodjele, ukupni tjelesni klirens i bioraspoloživost djelatne tvari. Važni biološki parametri su toksičnost, mjesto primjene, alergogenost i metabolizam djelatne tvari u koži, te permeabilnost same kože na mjestu primjene (61, 76, 81, 82).

Transdermalni flasteri (naljepci) su najučestaliji oblik transdermalnih pripravaka danas. Prvotno su bili razvijeni flasteri spremišnog tipa, a danas se koriste flasteri matriksnog i hibridnog tipa. Za primjenu opioidnih analgetika danas se koriste matriksni i hibridni flasteri radi sigurnosti primjene i smanjenja mogućnosti zloporabe opioidnih analgetika (2, 3, 4, 26).

3.7.3 Transdermalna primjena opioidnih analgetika

Za liječenje dugotrajne jake boli nužna je kontinuirana dostava opioidnog analgetika. Transdermalna primjena uključuje nekoliko načina transdermalne dostave opioidnih analgetika. Terapijski sustavi i postupci primjene koji su istraživani su transdermalni flasteri (naljepci), iontoforeza, sonoforeza, prezasićeni vehikulumi, upotreba prolijekova i elektrokemijski gradijentni sustav dostave. Registrirani su oblici transdermalnih flastera i iontoforetski transdermalni sustavi (3).

3.7.3.1 Transdermalni flasteri

Prvi registrirani transdermalni flaster fentanila spremišnog tipa (Slika 38.) bio je *Duragesic*® (*Janssen Pharamaceuticals*, SAD), kojeg je odobrila FDA 1990. U spremišnom odjeljku flastera nalazio se fentanil koji je odijeljen membranom koja kontrolira brzinu oslobađanja lijeka. Sastoji se od četiri sloja na zaštitnom pokrovu. Zadnji zaštitni sloj je polietilenski i poliesterski film zataljen s permeabilnom membranom koja kontrolira brzinu difuzije. U spremniku se nalazi fetanil otopljen u etanolu i uklopljen u gel hiroksietilceluloze. Membrana koja kontrolira difuziju sastoji se od kopolimera etilen-vinil acetata. Adhezivni sloj omogućuje prijenos iz spremnika na kožu. Nedostatak spremišnih sustava je mogućnost oštećenja membrane što može rezultirati naglim oslobađanjem prekomjerne doze lijeka. Stoga se danas za transdermalnu primjenu fentanila koriste transdermalni sustavi matriksnog tipa (Slika 38.) kod kojih je rizik od naglog oslobađanja značajno manji. Također primjenom matriksnih sustava sprječava se zloporaba opojnih droga. Dokazano je da su transdermalni sustavi matriksnog i spremišnog tipa bioekvivalentni (2). Transdermalni matriksni sustavi sastoje se od pozadinske membrane, polimernog matriksa s uklopljenim lijekom i adhezivnog sloja (Slika 38.). Kinetika oslobađanja opioidnog analgetika iz matriksnog flastera odvija se po Higuchijevom zakonu (Jednadžba 10).

$$m = \sqrt{D_V t(2A - C_s)C_s}$$ Jednadžba 10

Higuchijev zakon, pri čemu je m-masa oslobođene tvari, D_v-koeficijent difuzije lijeka u matriksu, A-ukupna količina lijeka, C_s-topljivost lijeka u matriksu, t-vrijeme

Matriksni sustavi su tanji od spremišnih te su zbog toga podesniji za upotrebu i uzrokuju manje smetnji pacijentu. Adhezivni sloj ima višestruku ulogu: utječe na brzinu oslobađanja te osigurava prianjanje uz kožu (3). Matriksni flaster *Durogesic® DT* sadrži polučvrsti polimerni matriks u kojem je fentanil. Tvrtka *Nicomed* (Danska), razvila je svoj oblik transdermalnog flastera fentanila *Matrifen®*. Matriksni sustav *Matrifena®* se sastoji od mikrokapljica dipropilenglikola u silikonskom matriksu, a ima i membranu koja određuje brzinu oslobađanja lijeka, čime se postiže veća učinkovitost dostave lijeka, te je doza fentanila u Matrifenu niža za 35% u odnosu na matriksni flaster *Durogesic®*-a. Dodatak membrane koji regulira brzinu oslobađanja lijeka omogućuje nižu početnu dozu fentanila, smanjuje interindividualne razlike farmakokinetičkih parametara AUC, C_{max} i T_{max}; i konačno omogućava bolju iskoristivost doze (Slika 39. i Tablica 7.). Površina adhezijskog sloja *Matrifen®*-a je manja nego u matriksnom flasteru *Durogesic®-a* (85). Matrifenski flaster predstavlja „hibridni“ tip mješovitog matriksnog i spremišnog flastera, koji ima superiorna svojstva i predstavlja napredak u razvoju transdermalnih flastera (3).

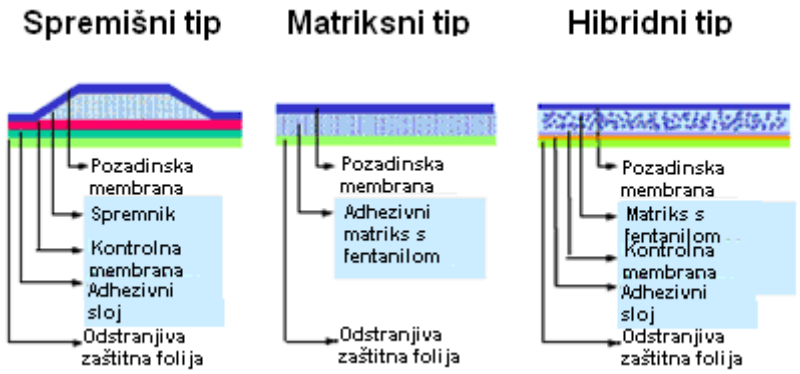
Tablica 7. Usporedba farmakokinetičkih parametara fentanila pri transdermalnoj primjeni flastera *Matrifen®* i *Durogesic®* (85)

Farmakokinetički parametar	**Fentanil (100 µg/h)**	
	Matrifen®	***Durogesic®***
Broj tretmana	52	52
C_{max}(µg/L)	2,11 (1,42; 3,14)	2,16 (1,34; 3,49)
$AUC_{0\text{-zadnje}}$ (µgh/L)	130 (90,1; 187)	141 (91,5; 218)

Tablica 7. (nastavak) Usporedba farmakokinetičkih parametara fentanila pri transdermalnoj primjeni flastera *Matrifen*® i *Durogesic*® (85)

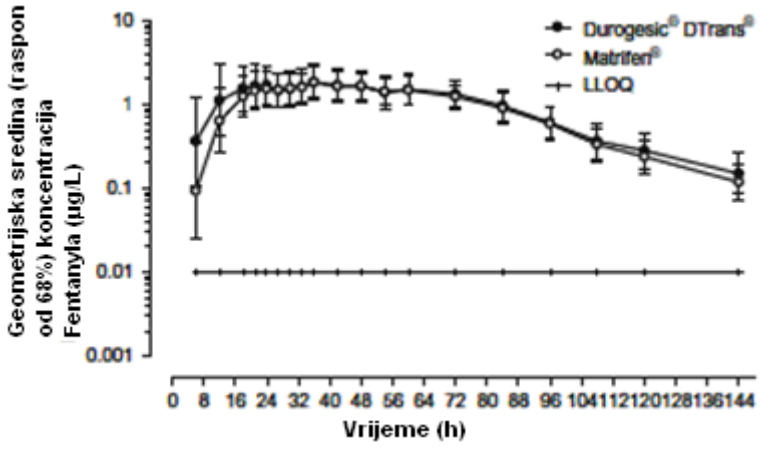
Farmakokinetički parametar	**Fentanil (100 µg/h)**	
	***Matrifen*®**	***Durogesic*®**
$AUC_{0\text{-}inf}$ (µgh/L)	133,7 (92,60; 193,0)	146,6 (94,61; 227,1)
k_e (1/h)	0,0336 (0,0291; 0,0388)	0,0305 (0,0257; 0,0361)
$t_{½}$ (h)	20,62 (17,85; 23,81)	22,75 (19,21; 26,94)
t_{max} (h)	36 (12,00-84,13)	36,00 (12,00-84,00)
$AUC_{ekstrapolirano}$ (%)	2,5 (1,5; 4,1)	3,1 (1,9; 5,1)

*u zagradi su navedne geometrijske sredine parametara prvog i drugog farmakokinetičkog mjerenja, C_{max}-vršna koncentracija lijeka u plazmi; $AUC_{0\text{-}zadnje}$ –površina ispod krivulje do zadnjeg mjerenja; $AUC_{0\text{-}inf}$ –površina ispod krivulje aproksimirana u beskonačnost; k_e-konstanta eliminacije; $t_{½}$ -vrijeme polueliminacije; t_{max}-vrijeme postizanja vršne koncentracije; $AUC_{ekstrapolirano}$-sukladnost s ekstrapoliranom farmakokinetičkom funkcijom.



Slika 38. Shematski prikaz vrsta transdermalnih flastera: spremišnog, matriksnog i hibridnog matriksno-spremišnog tipa. U matriksnom tipu transdermalnog flastera fentanil je otopljen u polučvrstom matriksu. Hibridni flaster posjeduje dodatnu membranu koja određuje brzinu oslobađanja fentanila iz flastera (85).

Pokretačka sila za transdermalnu dostavu lijeka je koncentracijski gradijent zahvaljujući kojem lijek difundira iz transdermalnog terapijskog sustava (područje više koncentracije) u kožu i dalje u sistemsku cirkulaciju (područje niže koncentracije) (2). Brzina oslobađanja lijeka iz transdermalnih sustava je kod spremišnih sustava konstantna (kinetika 0. reda), stoga se i doza takvih oblika definira količinom lijeka oslobođenom u jedinici vremena. Međutim, sama apsorpcija transdermalno primijenjenog lijeka ne odvija se kinetikom nultog reda zbog kompleksnog prijelaza lijeka kroz kožu i potkožno tkivo do sistemske cirkulacije. Primijećeno je nakupljanje fentanila u masnom potkožnom tkivu gdje se javlja „depo“ fentanila. Transdermalni flasteri fentanila dolaze u dozama od 12,5, 25, 50, 75 i 100 μg/h kroz vrijeme od 72 sata (2). Primjerice, flaster s brzinom doziranja od 100 μg/h kroz tri dana dostavi ukupnu dozu od 7,2 mg. Transdermalni flasteri različitih doza (brzina doziranja) razlikuju se u površini koja je u kontaktu s kožom. Od primjene transdermalnog flastera, potreban je period od 1-2 h da bi fentanil dosegao sistemsku cirkulaciju (zastojno vrijeme), a 12-24 h do postizanja potpunog učinka. Postignuta ravnotežna koncentracija lijeka u krvi proporcionalna je brzini oslobađanja lijeka iz transdermalnog sustava te prijenosa kroz kožu (2, 85).



Slika 39. Vremenski profil koncentracije fentanila u plazmi nakon postavljanja flastera *Durogesic®*, i *Matrifen®* u dozi od 100 μg/h u zdravih muških dobrovoljaca. LLOQ (engl. *lower limit of quantitation*) je donji limit kvantifikacije. Provedeno je ukriženo ispitivanje na dvije skupine ispitanika koji su koristili

transdermalne flastere spremišnog (*Durogesic*®) i hibridnog (*Matrifen*®) tipa s periodom bez primjene flastera (engl. *washout*) u trajanju 11 dana. Skala koncentracija je semilogaritamska. Graf pokazuje bioekvivalenciju obaju tipova transdermalnih flastera fentanila (85).

Matematičke funkcije koje opisuju transdermalni prijenos djelatne tvari (opioidnog analgetika) u sistemsku cirkulaciju nisu jednostavno definirane parametrima, odnosno nisu elementarne matematičke funkcije. Potpuna prilagodba matematičke funkcije empirijski dobivenim podacima o transdermalnoj sistemskoj apsorpciji naziva se interpolacija. U biofarmaceutici koriste se interpolacije tipa „*spline*" koje su u osnovi polinomne interpolacije (2, 86). *Spline* interpolacija ima značenje da pojedini polinom opisuje pojedini segment farmakokinetičke krivulje (87). Za analizu farmakokinetike transdermalnog prijenosa fentanila danas se koristi *spline* polinomna kubična interpolacija (polinom trećeg stupnja) pojedinih segmenata farmakokinetičke krivulje ovisnosti koncentracije djelatne tvari u krvi o vremenu. Ranije su se koristile linearne *spline* interpolacije (polinom prvog stupnja). Za matematički opis kinetike transdermalnog prijenosa fentanila u sistemsku cirkulaciju ranije korištena je Loo-Riegelmanova metoda dekonvolucije funkcija apsorpcije i eliminacije (2, 87, 88). Dekonvolucija funkcija je matematički proces u kojem se pomoću očekivanih ili izmjerenih podataka o jednoj funkciji mogu izdvojiti podaci o drugoj, traženoj funkciji. Dekonvolucijom Loo-Riegelmanovom metodom je određena funkcija apsorpcije fentanila nakon transdermalne primjene, iz vremenskih profila koncentracije fentanila u krvi nakon intravenske primjene i transdermalne primjene (2, 86, 88).
Loo-Riegelmanova metoda je oblik dekonvolucije koja se primjenjivala u dvoprostornom modelu (Jednadžba 11), te je prikladna za farmakokinetički opis apsorpcije neintravenski primijenjenog fentanila (2, 86).

$$\frac{A}{V} = C + \frac{X_T}{V} + k_{el} \int_0^t Cdt \qquad \text{Jednadžba 11}$$

Loo-Riegelmanova jednadžba, pri čemu je: A-količina apsorbiranog lijeka, X-količina lijeka u centralnom odjeljku, X_T-količina lijeka u perifernom odjeljku, k_e-konstanta eliminacije, V-volumen raspodjele, C-koncentracija lijeka u centralnom odjeljku ($C = \frac{X}{V}$), $k_{el} \int_0^t Cdt$-količina lijeka koja je eliminirana do vremena t, t-vrijeme

Loo-Riegelmanovom metodom (Jednadžba 11) dobiven je sljedeći farmakokinetički profil transdermalno primijenjenog fentanila pri brzini doziranja od 100μg/h: u prvih 4-8 sati raste koncentracija u krvi, zatim koncentarcija idućih 24 sata ostaje konstantna te se potom koncentracija fentanila smanjuje kinetikom prvog reda (2).

Treba naglasiti da dio fentanila ostaje neiskorišten u transdermalnom sustavu. Naime, kako se smanjuje količina lijeka u transdermalnom sustavu, smanjuje se i difuzija te na kraju dio lijeka ostane u transdermalnom sustavu neapsorbiran (2).

Transdermalni prijenos fentanila ovisi o svojstvima kože kao što su debljina, prokrvljenost i temperatura. Primjerice, povišena tjelesna temperatura od 40˚C podiže brzinu apsorpcije za 33%, te povećava rizik od predoziranja (2). FDA je 2005. izdala u okviru mjera smanjenja rizika kod upotrebe opioidnih analgetika (ERLA REMS) upozorenje o upotrebi transdermalnih flastera pri povišenoj tjelesnoj temperaturi, zabranu upotrebe grijaćih tijela na flasteru i zabranu primjene ugrijanih flastera, jer tada može doći do značajnog povećanja brzine oslobađanja fentanila i prijenosa u sistemsku cirkulaciju (3).

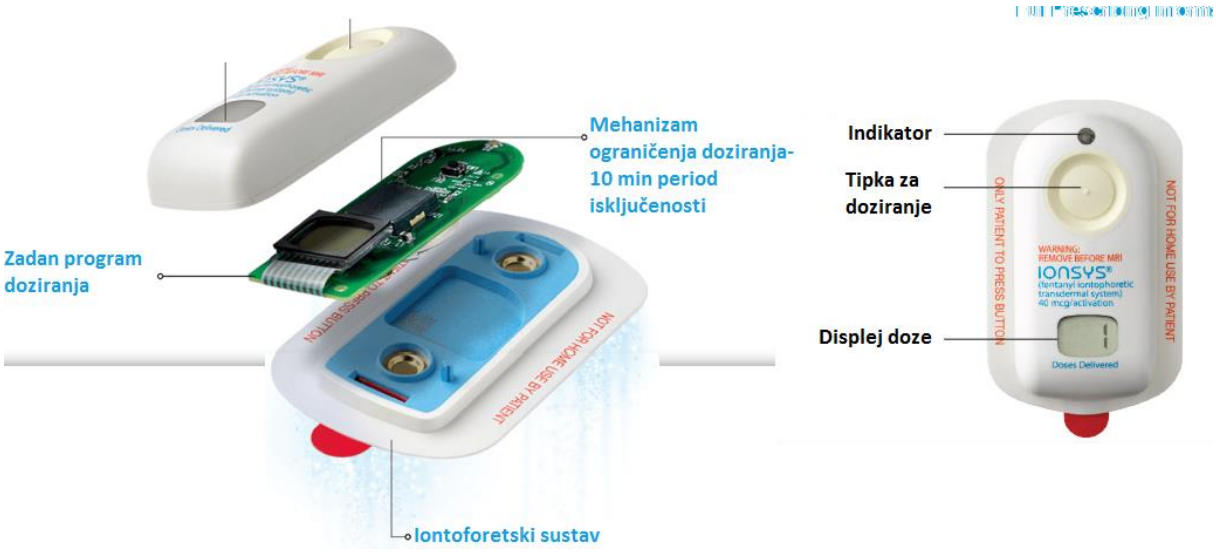
U pacijenata s karcinomom apsorpcija je ovisila i o vrsti karcinoma, te je primijećena povećana apsorpcija fentanila kod karcinoma dojke i probavnog sustava (2).

3.7.3.2 Iontoforeza

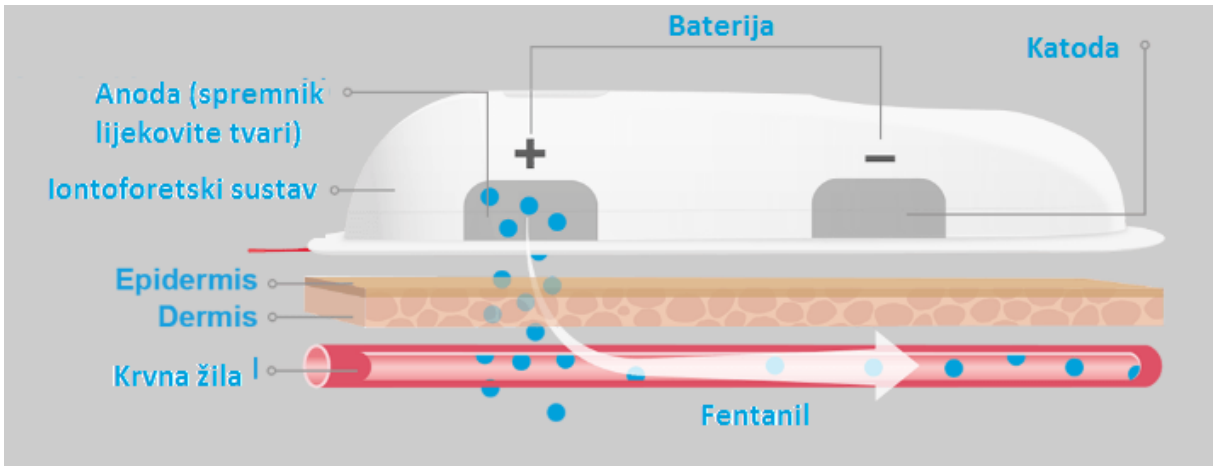
Iontoforeza je metoda dostave lijeka u kojoj ionizirani oblik lijeka prolazi kroz kožnu barijeru pomoću vanjskog električnog polja. Tok slabe električne struje omogućuje učinkovitiji transdermalni transport nego pasivna difuzija. Iontoforetski transdermalni sustav *IONSYS*® (prije *ALZA Corporation*, SAD; danas *Incline Therapeutics*, SAD) (Slika 40. i Slika 41.) sadrži hidrogel s fentanilom koji se nalazi između dvije elektrode paralelno smještene s površinom kože, pri čemu je donja elektroda smještena tik uz površinu kože pomoću ljepila. Ostvaren je prijenos fentanila u sistemsku cirkulaciju kod jakosti struje od 1 do 2 mA, dok je napon između elektroda iznosio 2 V. Iontoforetski sustav omogućuje brzi početak djelovanja i dugotrajno djelovanje, ovisno o jakosti električne struje i primijenjenog napona. Farmakokinetičkim ispitivanjima iontoforetskih sustava s faktorom lučenja hormona rasta i R-apomorfina pokazano je da iontoforeza osigurava transdermalnu apsorpciju kinetikom nultog reda, odnosno konstantnu brzinu prijenosa djelatne tvari kroz kožu, neovisno o količini djelatne tvari u spremniku transdermalnog sustava. Kao što je već navedeno, prijelaz kroz rožnati sloj je korak koji definira brzinu (2, 61). Daljnji proces prijenosa djelatne tvari iz kože u sistemsku cirkulaciju je farmakokinetički proces prvog reda, stoga ima definiranu konstantu prijenosa prvog reda. Proces koji kontrolira brzinu transdermalnog prijenosa je prijenos iontoforezom kroz vanjske slojeve kože, posebice kroz rožati sloj. Bioraspoloživost fentanila primijenjenog putem iontoforetskog transdermalnog sustava iznosi 41% u prvom satu primjene, ali raste nakon nekoliko sati korištenja na 100%. Porast bioraspoloživosti je posljedica povećane provodljivosti kože tijekom višesatne izloženosti električnom naponu i struji (2).

IONSYS® je odobreni iontoforetski transdermalni sustav fentanila (Slika 40. i Slika 41.) koji omogućuje jednostavniju primjenu fentanila i osigurava veću suradljivost bolesnika u odnosu na intravensku analgeziju (IV PCA sustavom) čiji su glavni nedostaci invazivnost primjene i imobilnost bolesnika (6). Nabijeni oblik, fentanil hidroklorid u električnom polju pomoću elektroosmoze i električne sile penetrira kroz kožu, a istodobno slaba električna struja povećava propusnost kože, što omogućuje efikasniju dostavu lijeka u sistemsku cirkulaciju (Slika 41.) (3). Iontoforetski transdermalni sustav fentanila primjenjuje se na gornjem dijelu nadlaktice ili prsištu (Slika 42.). Iontoforeza započinje pritiskom na

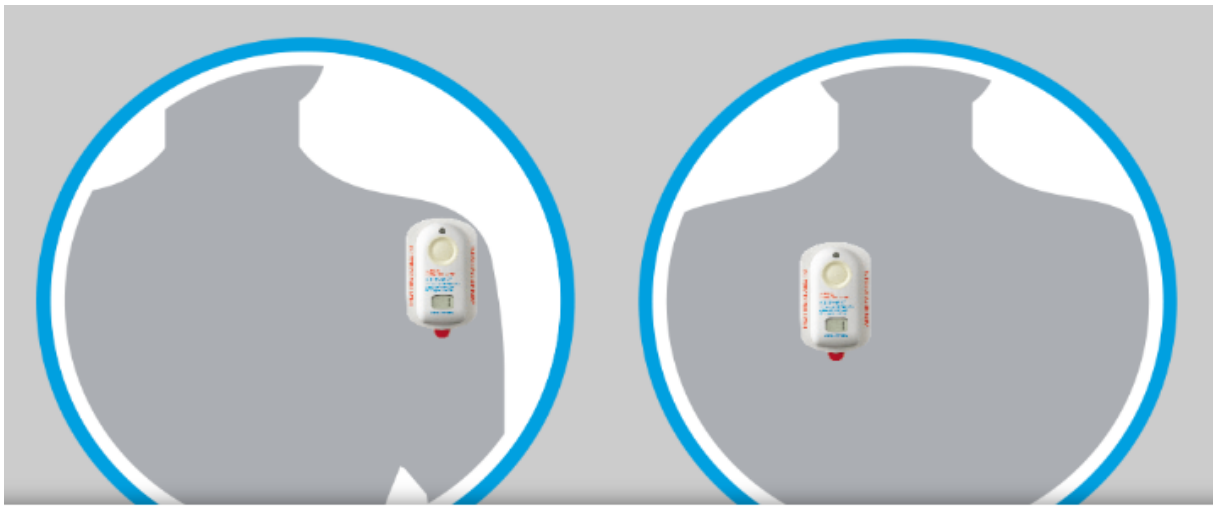
dugme. Sustav ima zalihu lijeka za 24 sata, a interval između pojedinih doza (vrijeme kada je sustav zaključan) iznosi 10 minuta. Pokretanje sustava uzrokuje 10 minutnu iontoforezu. Doza primijenjenog fentanila iznosi od 16 µg na početku primjene do određene doze od 40 µg nakon 10 sati od prve primjene. Biorasploživost raste s vremenom primjene, jer se povećava propusnost kože, odnosno doza koja je transdermalno apsorbirana raste s vremenom. Nedostatak iontoforetskog sustava fentanila je potreba za dodatnom analgezijom tijekom prva tri sata primjene u 40% pacijenata i reakcije na mjestu primjene. Jaki eritem javlja u 14% pacijenata, a u 60% pacijenata prisutan je blagi eritem na mjestu primjene. Iontoforetski transdermalni sustav fentanila *IONSYS*® je nakon prvog odobrenja bio povučen s tržišta EU, te je nakon modificiranja i uklanjanja nedostataka, ponovno vraćen na tržište (6).



Slika 40. Prikaz uređaja *IONSYS*®, unutarnji i vanjski dizajn s funkcionalnim značajkama uređaja (89).



Slika 41. Shematski prikaz transdermalne primjene fentanila sustavom *IONSYS*® (89).



Slika 42. Mjesto primjene sustava *IONSYS*® je na gornjem dijelu nadlaktice ruke ili na prsištu (89).

3.7.3.3 Prezasićeni vehikulumi (propilenglikol/voda)

Maksimalna termodinamička aktivnost otopine postiže se u trenutku zasićenja (saturacije). Prezasićene otopine su termodinamički nestabilne te je potrebno stabilizirati otopinu i usporiti kristalizaciju otopljene tvari, što se može postići dodatkom polimera, primjerice hidroksipropilceluloze (4). Transdermalna dostava fentanila raste s povećanjem stupnja prezasićenja, ali jednako tako raste i problem stabilnosti sustava (4, 76).

3.7.3.4 Elektrokemijski transdermalni sustav

Schroeder i sur. (90, 91) razvili su elektrokemijski transdermalni sustav fentanila. Sastoji se od hidrogela stiješnjenoga između dvije elektrode. Tok fentanila nastaje uslijed elektrolize vode u hidrogelu te, za razliku od iontoforeze, ne uzrokuje iritaciju na mjestu primjene. Tok fentanila (nastanak koncentracijskog gradijenta) u ovom sustavu je posljedica gibanja elektroliziranih sastavnica gela. Glavni učinak stvara napon, a ne jakost električne struje, čime su izbjegnute nuspojave koje se javljaju u iontoforezi (3).

3.7.3.4 Prolijekovi opioidnih analgetika

Uklapanjem prolijekova opioidnih analgetika u lipidne nosače moguće im je poboljšati farmakokinetička svojstva i bioraspoloživost nakon transdermalne primjene. Primjer je prolijek buprenorfina uklopljen u lipidne nosače (92).

3.7.3.5 Sonoforeza

Boucand i sur. (93). proveli su istraživanja transdermalne dostave fentanila sonoforezom. Sonoforeza niskih frekvencija pokazala se potencijalno prikladnom metodom transdermalne primjene lijeka s obzirom da sonoforeza nije uzrokovala trajne promjene strukture kože i nisu bile izražene nuspojave koje se javljaju kod iontoforeze (3).

3.7.4 Klinička ispitivanja pripravaka opioidnih analgetika za transdermalnu primjenu

U nastavku se nalazi tablica s podacima o kliničkim ispitivanjima pripravaka opioidnih analgetika za transdermalnu primjenu, prikupljenih iz baze podataka kliničkih ispitivanja NIH-a (*ClinicalTrials.gov*) (Tablica 8.). (94).

Tablica 8. Pregled vrsta kliničkih ispitivanja transdermalne primjene opioidnih analgetika (94).

Djelatna tvar	**Način primjene**	**Svrha kliničkih ispitivanja**	**Faza kliničkih ispitivanja**
Buprenorfin	Transdermalni flaster	Ispitivanje kardiološke sigurnosti, usporedba djelotvornosti u odnosu na flaster fentanila, ispitivanje adhezije flastera, odnos doze i bioraspoloživosti, te sigurnost primjene u djece	Faza I.
		Analgezija nakon ortopedske operacije i primjena u djece	Faza II.
		Analgezija osteoartritičke boli, postoperativne boli, posherpatičke boli, križobolje, sigurnost primjene i farmakokinetika u djece	Faza III.
		Analgezija osteoartritičke boli, postoperativne boli, primjena u bolesnika s depresijom, djelotvornost u odnosu na druge odobrene pripravke	Faza IV.
Fentanil	Transdermalni flaster	Ispitivanje bioraspoloživosti, usporedba djelotvornosti flastera tvrtke Mylan i kardiološka sigurnost	Faza I.
	Iontoforeza	Ispitivanje farmakokinetike	
	Transdermalni toplinom kontroliran sustav	Djelotvornost sustava	Faza II.
	Transdermalni flaster	Ispitivanje sigurnosti primjene, određivanje učinkovite doze, analgezija osteoartiritičke boli i postoperativne boli	

Tablica 8. (nastavak) Pregled vrsta kliničkih ispitivanja transdermalne primjene opioidnih analgetika (94).

Djelatna tvar	**Način primjene**	**Svrha kliničkih ispitivanja**	**Faza kliničkih ispitivanja**
Fentanil	Iontoforeza	Analgezija postoperativne boli u djece	Faza III.
	Transdermalni flaster	Analgezija jake boli u djece, postherpatičke boli, križobolje, postoperativne boli, jake kronične boli.	
	Iontoforeza	Ispitivanje sigurnosti primjene i djelotvornosti	Faza IV.
	Transdermalni flaster	Analgezija neuropatske boli, osteoartritičke boli, križobolje, postooperativne boli, boli nakon radioterapije, te usporedbe djelotvornosti između raznih transdermalnih flastera	
Sufentanil	Transdermalni flaster	Analgezija kronične karcinomske boli	Faza II.
Morfin	Transdermalni flaster	Analgezija kronične karcinomske boli	Faza I.

3.7.5 Odobreni transdermalni pripravci opioidnih analgetika u EU i SAD-u

U nastavku je tablica odobrenih transdermalnih pripravaka opioidnih analgetika u EU i SAD-u. Radi se o pripravcima buprenorfina i fentanila dostupnim u više doza, te od različitih proizvođača. Osim transdermalnih flastera registriran je i jedan iontoforetski sustav (Tablica 9.).

Tablica 9. Transdermalni oblici opioidnih analgetika odobreni u EU i SAD-u (26, 80, 95).

Zaštićeno ime s dozom	Nositelj odobrenja	Djelatna tvar	Farmaceutski oblik	Odobrenje agencije
Bupain® 5, 10, 15 i 20 μg/h	Sandoz d.o.o	Buprenorfin	transdermalni flaster	HALMED
Durogesic® 12, 25, 50, 75 i100 μg/h	Johnson& Johnson S.E. d.o.o	Fentanil	transdermalni flaster	HALMED
Duragesic® 12, 25, 50, 75 i 100 μg/h	Janssen Pharmaceuticals, Inc.	Fentanil	transdermalni flaster	FDA
Ionsys® 40 μg po dozi	Incline Therapeutics Europe Ltd	Fentanil hidroklorid	iontoforetski transdermalni sustav	EMA-centralizirani postupak, FDA
Laribon® 35, 52,5 i70 μg/h	Pliva Hrvatska d.o.o.	Buprenorfin	transdermalni flaster	HALMED
Matrifen® 12, 25, 50, 75, i 100 μg/h	Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.	Fentanil	transdermalni flaster	HALMED
Transtec® 35, 52,5 i 70 μg/h	Grünenthal GmbH	Buprenorfin	transdermalni flaster	HALMED
Butrans® 5, 7,5, 10, 15 i 20 μg/h	Purdue Pharma LP	Buprenorfin	transdermalni flaster	FDA

Tablica 9. (nastavak) Transdermalni oblici opioidnih analgetika odobreni u EU i SAD-u (26, 80, 95).

Zaštićeno ime s dozom	**Nositelj odobrenja**	**Djelatna tvar**	**Farmaceutski oblik**	**Odobrenje agencije**
*Fentanyl- -12$_1$, 12,5 µg/h; -25$_2$, 25 µg/h; -37$_3$, 37,5 µg/h; -50$_2$, 50 µg/h; -62$_3$, 62,5 µg/h; -75$_2$, 75 µg/h; -87$_3$, 87,5 µg/h i -100$_2$, 100µg/h	*generički pripravak-indeks označava tvrtke koje proizvode generički pripravak:tvrtke: 1- 3M Drug Delivery Systems, Aveva Drug Delivery Systems Inc, Mylan Technologies Inc, Specgx Llc; 2- 3M Drug Delivery Systems, Actavis Laboratories Ut Inc, Aveva Drug Delivery Systems Inc, Lavipharm Laboratories Inc, Mayne Pharma llc, Mylan Technologies Inc, Specgx Llc, Noven Pharmaceuticals Inc; 3- Aveva Drug Delivery Systems Inc, Mylan Technologies Inc;	Fentanil	transdermalni flaster	FDA

3.8 Pulmonalna primjena opioidnih analgetika

Primjena opijuma inhalacijom dima prisutna je od antike, te je uz žvakanje to bio i jest glavni način korištenja opijuma. U suvremenoj kliničkoj praksi pulmonalnim putem (inhalacijom) koristili su se ili se koriste opiodi za liječenje dispneje (nedostataka daha) kod teških kroničnih ili malignih bolesti pluća i kod teške insuficijencije srca. Sam mehanizam djelovanja na smanjenje dispneje nije jasan, pretpostavke su da djeluje direktno na receptore u dišnim putovima ili indirektno vazodilatacijom krvnih žila u plućnom tkivu (7, 18, 76, 82).

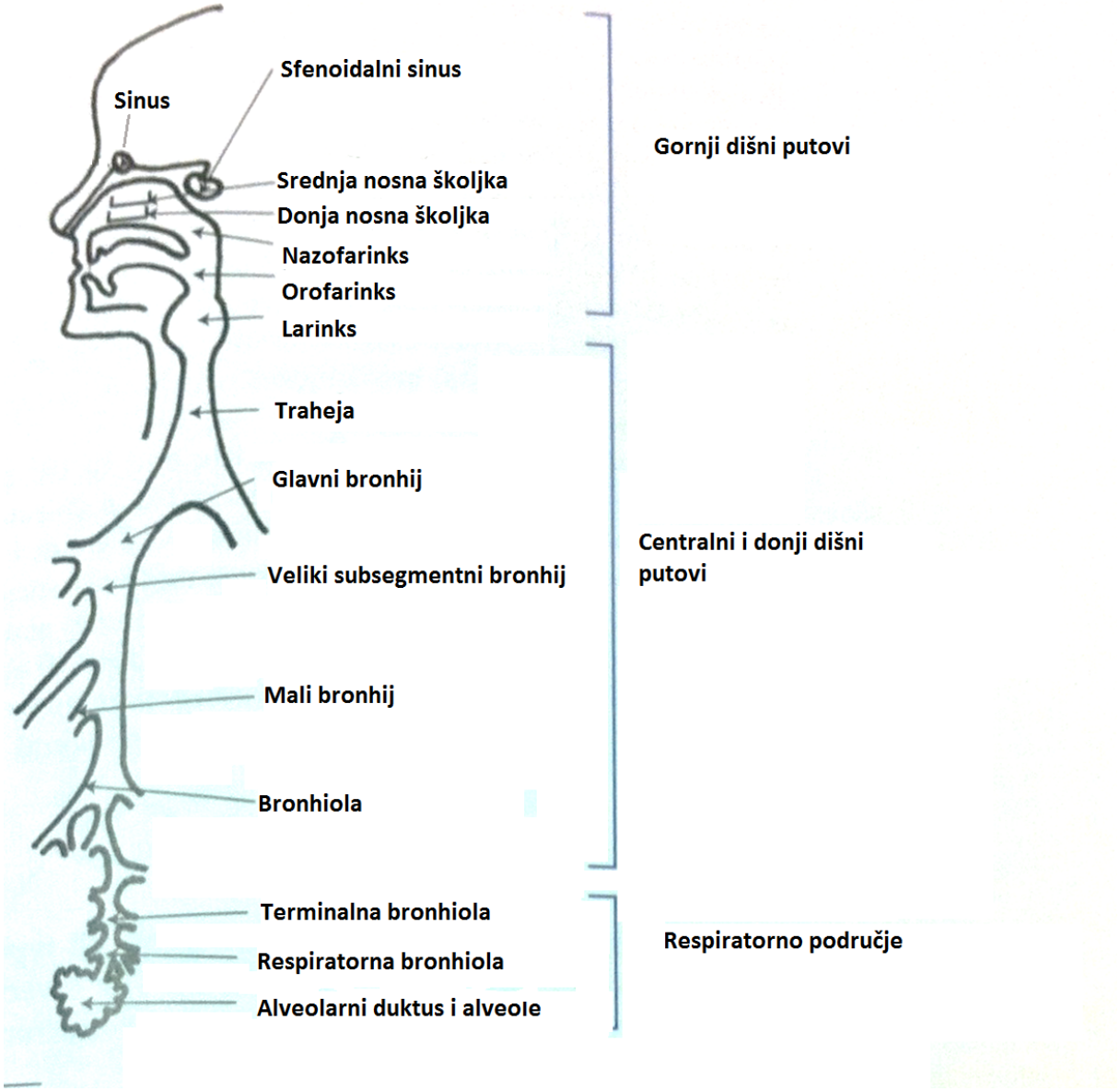
Pulmonalna primjena lijekova zanimljiva je zbog niza prednosti koje ona nudi. Generalno pulmonalna primjena je neinvazivan način primjene, ostvaruje se brz nastup djelovanja, učinci se mogu postići manjim dozama nego drugim putovima primjene, moguće je postizanje lokalnog i sistemskog učinka lijeka (7, 18, 76, 82). Pulmonalnom primjenom lijekova s ciljem postizanja sistemskog učinka zaobilazi se probavni sustav i prvi prolazak kroz jetru, a svojstva pulmonalne sluznice kao što su velika površina, dobra prokrvljenost, dobra permeabilnost tankog alveolarnog epitela, enzimska aktivnost niža nego u probavnom sustavu, osiguravaju brzu i opsežnu apsorpciju lijekova odnosno brz početak djelovanja.

Uz prednosti, potrebno je navesti i nedostatke pulmonalne primjene lijekova. Naime, pluća nisu jednostavno dostupna. Za pulmonalnu primjenu lijeka potrebni su složeni uređaji i postupci, a tek 50% pacijenata ih ispravno primjenjuje. Za lijekove s uskom terapijskom širinom fiziološki faktori varijabilnosti plućne apsorpcije mogu uzrokovati promjene u sigurnosti i učinkovitosti pulmonalno primijenjenog lijeka. Naime, apsorpcija lijeka je uvjetovana interakcijom sa slojem sluzi; također mukocilijarni mehanizam čišćenja i fagocitoza čestica onemogućuju dugotrajnije zadržavanje lijeka u plućima (76).

3.8.1 Anatomija i fiziologija dišnog sustava

Dišni sustav sastoji se od gornjih dišnih putova koje čine nos, ždrijelo i grkljan čija je uloga čišćenje, zagrijavanje i vlaženje zraka, te donjih dišnih putova koje čine plućna krila s režnjevima u kojima se nalaze bronhiji, bronhiole i alveole (Slika 43.). Pluća se sastoje od dva plućna krila, lijevog s dva režnja i desnog s tri režnja. Iz dušnika se granaju dva primarna bronhija, od kojih je desni širi. Granjanje se

nastavlja segmentnim bronhijima na koje su nastavljene terminalne bronhiole koje se pak granaju dalje do respiracijskih bronhiola. Respiracijska jedinica je anatomska i fiziološka osnovna jedinica u kojoj se odvija respiracija. Sastoji se od respiracijske bronhiole, alveolarnog duktusa, atrija i alveola. Na respiracijske bronhiole se nastavljaju alveolarni duktusi, na koje se pak nastavljaju atriji s alveolama (Slika 43.). Broj alveola u odrasle osobe iznosi od 200 do 600 milijuna (18, 61). Ukupna površina alvelola iznosi oko 120 m^2. Epitel bronhija i bronhiola je trepetljikav, na kojem trepetljike trepere odozdo prema gore čime prenose sluz iz dubine dišnog sustava prema orofarinksu. Brzina kretanja sluzi je oko 1 cm u minuti. Sluz se konačno izbacuje iskašljavanjem ili se proguta, te završava u probavnom sustavu. Retikulo-endotelni limfatički sustav s makrofazima eliminira mikroorganizme i druge otpadne čestice koje uđu u dišni sustav (18, 61, 82). Respiracijska membrana alveola građena je od nekoliko slojeva. Prvi vanjski sloj je sloj tekućine koji oblaže alveolu, te sadrži surfaktant, drugi sloj je alveolarni epitel s tankim stanicama epitela, treći sloj je bazalna membrana epitela, četvrti sloj je uski međustanični prostor između alveolarnog epitela i kapilarne membrane, peti sloj je bazalna membrana kapilare i šesti sloj je endotelna membrana kapilare (18).



Slika 43. Anatomija dišnog sustava (76)

3.8.2 Značajke pulmonalne primjene lijekova

Odlaganje lijeka u pluća odvija se isključivo primjenom u obliku aerosola, te ovisi o svojstvima čestica aerosola: veličini, obliku i gustoći, te o samom bolesniku: njegovim respiratornim sposobnostima i tehnici disanja. Generalno oko 90% udahnute doze odloži se u bronhijima (18, 76, 82).

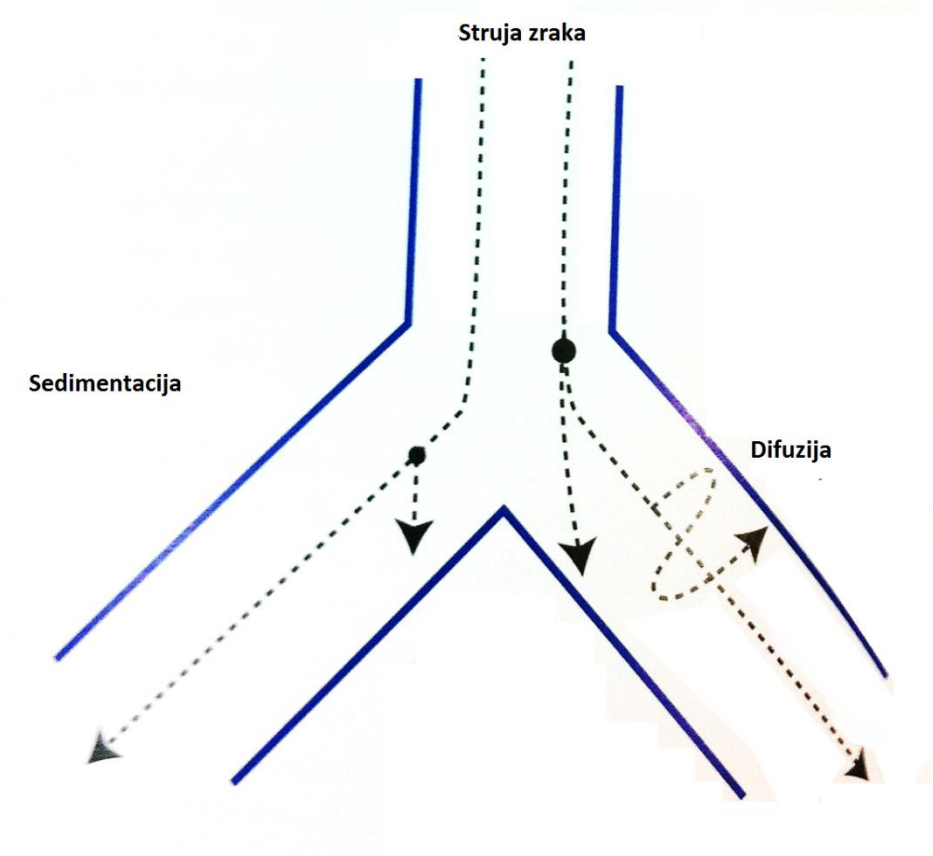
Četiri su glavna faktora o kojima ovisi pulmonalna primjena: fizičko-kemijska svojstva djelatne tvari, formulacija, uređaj za dostavu i pacijent (dinamika udaha, izdaha i karakteristike dišnih putova bolesnika). Za uspješnu dostavu djelatne tvari u pluća i dalje u sistemsku cirkulaciju djelatna tvar mora

biti primijenjena u obliku aerosola. Veličina čestica aerosola ključan je parametar koji određuje uspješnost pulmonalne primjene (61). Veličina čestica definirana je aerodinamičkim promjerom čestice. Aerodinamički promjer je definiran za česticu oblika kugle gustoće 1 g/cm^2, prema Jednadžba 12.

$$d_a = d_p \sqrt{\frac{\rho}{\rho_0}}$$ Jednadžba 12

Pri čemu je d_a-aerodinamički promjer čestice, d_p-srednji promjer čestice, ρ-gustoća čestice u g/cm^3,ρ_0-gustoća od 1 g/cm^3

Čestice aerodinamičkog promjera većeg od 6 μm odlažu se impakcijom u gornjem dijelu dišnog sustava (nos, usta, ždrijelo), dok se čestice aerodinamičkog promjera od 0,5-3 μm odlažu sedimentacijom, te dostižu alveole u kojima se odlažu. Čestice manje od 0,5 μm gibaju se Brownovim gibanjem, te kako se udahnu, većina se i izdahne (Slika 44.) Iz alveola pluća čestice koji nisu topljive sporo se uklanjaju, i to fagocitozom alveolarnim makrofazima, te se eliminiraju limfom. Apsorpcija čestica odvija se difuzijom kroz membranu alveola (respiracijsku membranu), a velike čestice se apsorbiraju transcitozom (18, 61, 82). Brzi nastup djelovanja nakon pulmonalne primjene imaju otopine ili topljive soli, dok se produljeno djelovanje postiže uklapanjem djelatne tvari u terapijske sustave poput liposoma i mikrosfera (18, 61, 76, 82).



Slika 44. Shema dominantnih procesa sedimentacije i difuzije u dišnim putovima. Čestice veličine 0,5--3μm putuju do alveola nošene zračnom strujom. Manje čestice od 0,5 μm se udahnu i izdahnu, a nošene su Brownovim gibanjem (difuzijom). Veće čestice od 6 μm impaktiraju i sedimentiraju u gornjim dišnim putovima (76).

3.8.3. Istraživanja mogućnosti pulmonalne primjene opioidnih analgetika

Pulmonalna primjena opioidnih analgetika predmet je novijih istraživanja i predstavlja veliki izazov. Uz razvoj terapijskih sustava, istraživanja su usmjerena i na razvoj medicinskih proizvoda koji bi omogućili dostavu opioidnih analgetika duboko u pluća i time osigurali dostatnu sistemsku bioraspoloživost (7).

3.8.3.1 Sustav AerX® Pain Management System

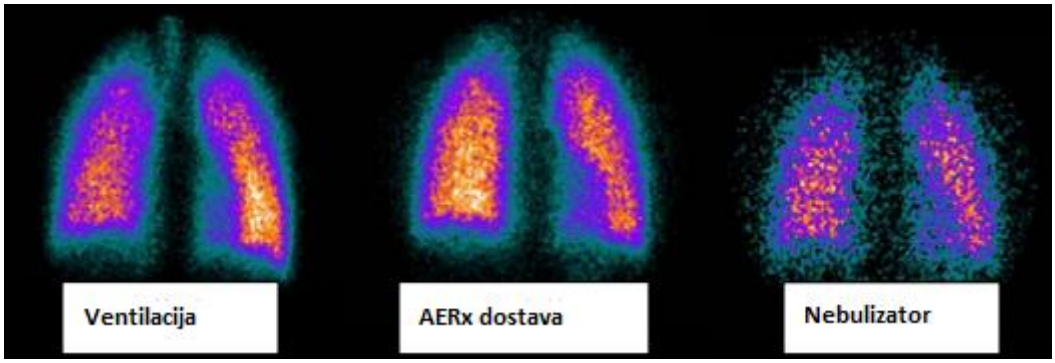
U istraživanju Farra i Otulana (7) ispitana je farmakokinetika morfina i fentanila nakon pulmonalne primjene u obliku stlačenog inhalata ili otopine. Iz ranijih istraživanja pulmonalne primjene morfina pomoću električnog atomizatora s mlaznicom (engl. *jet nebulizer*) dokazana je niska apsolutna bioraspoloživost morfina, te ona iznosi (5,5±3,2%). U ispitivanju učinkovitosti pulmonalne dostave putem električnog atomizatora s mlaznicom određivanjem koncentracije radio-izotopa (ispitano radioizotopom ^{99m}Tc- DTPA (dietilen-triamin-pentaacetat)) dokazana je učinkovitost pulmonalne dostave od oko 4-6% (Slika 45). S obzirom da je bioraspoloživost na taj način primijenjenog morfina oko 5% , može se zaključiti da se morfin brzo i djelotvorno apsorbira u plućnom tkivu. Navedeno ostavlja mogućnost primjene morfina pulmonalnim putem za liječenje iznenadne probijajuće boli (7).

Tvrtka *Aradigm Corporation,* (SAD) je razvila medicinski proizvod za pulmonalnu dostavu djelatnih ljekovitih tvari *AERx*® (Slika 46., Slika 47. i Slika 48.). Sustav *AERx*® formira aerosol ekstruzijom otopine djelatne tvari kroz perforiranu pločicu (kružni laserom izbušeni otvori definiranog promjera). U više studija učinkovitosti tog sustava analizirana je farmakokinetika morfina i njegovih metabolita nakon pulmonalne primjene. Učinkovitost dostave morfina u pluća bila je veća od 50%, a gotovo 100% lijeka dostavljenog u pluća je apsorbirano. Pulmonalna primjena morfina, uslijed brze apsorpcije, rezultira profilom ovisnosti koncentracije morfina u plazmi sličnim onom nakon intravenske primjene. Od bioraspoložive frakcije morfina, 43% je trenutno apsorbirano, a 57% u preostalom vremenu. Poluvrijeme apsorpcije iznosilo je 18 minuta. Također analizom količine metabolita morfina M6G i M3G dokazano je da su metabolička razgradnja kod intravenske i pulmonalne primjene morfina vrlo slične. U pacijenata s astmom (opstruirana dišna funkcija) zabilježene su niže vrijednosti vršne koncentracije morfina u krvi, dok se vrijeme postizanja vršne koncentracije (1-2 min) nije značajno razlikovalo od onog u zdravih pojedinaca. U bolesnika s astmom i kroničnom opstruktivnom bolešću pluća postoji povećan rizik da morfin potakne oslobađanje histamina i potakne bronhospazam.

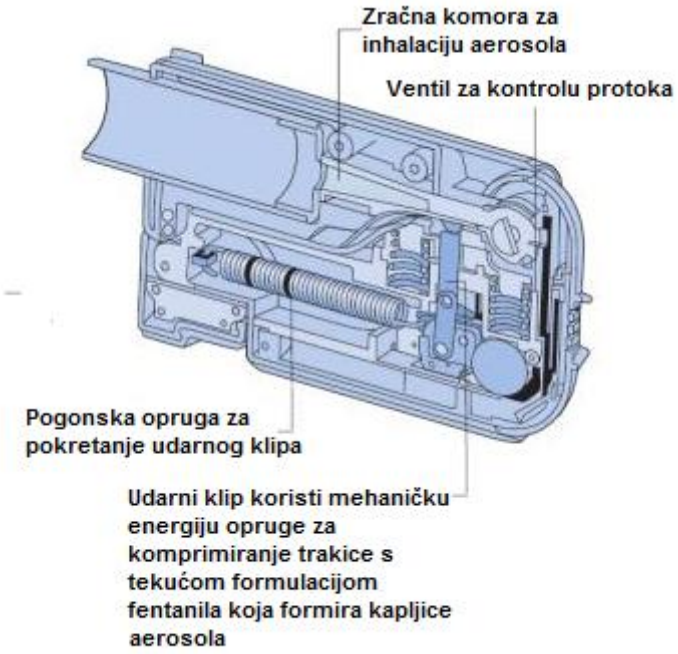
Kod ispitivanja učinkovitosti sustava *AERx*® pri pulmonalnoj primjeni fentanila, zabilježena je apsolutna biorasploživost fentanila od 67%, dok je cijela doza dostavljena u pluća i apsorbirana. Uklapanje fentanila u liposome primjer je dizajniranja pulmonalnog pripravka fentanila produljenog

oslobađanja (7). Pulmonalna primjena razvijene liposomske formulacije fentanila osigurala je dulju prisutnost fentanila u krvi nego intravenska primjena otopine, što ukazuje na potencijal osiguravanja produljenog djelovanja. U studiji Farr i Otulana (7) profil nuspojava i opasnih neželjenih događaja kod pulmonalne primjene fentanila bio je nizak, te je stoga efikasnost i sigurnost ispitivanog *AERx*® sustava s opioidnim analgetikom visoka s vrlo rijetkom pojavom iritacije dišnog sustava u pacijenata bez kroničnih plućnih bolesti. Osim vodenih otopina fentanila istraživane su i formulacije fentanila u obliku praška inhalata (engl. *dry powder inhaler,* DPI) (7) .

Regulatorna pitanja pulmonalne primjene opioida zahtjevaju dodatna ispitivanja po pitanju sigurnosti primjene, izbjegavanja nuspojava i neželjenih događaja, te zloporabe opioida iz pulmonalnih pripravaka (7). Vezano uz sigurnost pulmonalne primjene opioida, potrebno je ispitati mogućnost izazivanja hiperreaktivnosti bronhija, iritacije dišnih putova (opioidi ili pomoćne tvari iz oblika lijeka), te ispitati učinak u astmatičara i osoba s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća. Zloporaba opojnih droga još je jedan od aspekata sigurnosti pulmonalne primjene opioida. Zahvaljujući brzoj apsorpciji iz pluća, moguća je zloporaba pulmonalnih opioida od strane ovisnika o opioidima ili bolesnika s kroničnim bolovima (u slučajevima navikavanja na opioide). Sustav *AERx*® sprječava zloporabu strogom elektroničkom kontrolom pokretanja sustava i elektronički definiranim režimom doziranja. FDA u SAD-u smatra sustave poput *AERx*® kombinacijom uređaja i lijeka, (u Hrvatskoj je to medicinski proizvod), te postoje regulatorni zajednički zahtjevi i za uređaj i za formulaciju lijeka. U Europskoj uniji uređaj treba posebno zadovoljiti zahtjeve direktive o medicinskim uređajima, te zahtjeve regulatornih tijela o samoj djelatnoj tvari i njenoj formulaciji (7).



Slika 45. Prikaz radioizotopa ^{99m}Tc- DTPA kod pulmonalne primjene. Sustav *AERx*® osigurava bolju distribuciju lijeka u plućima u odnosu na nebulizatore (atomizator) i plućnu ventilaciju (96).



Slika 46. Poprečni presjek uređaja *AERx*® (na slici je prikazana mehanička varijanta, isti principi rada vrijede i za elektroničku varijantu uređaja, uz dodatak elektroničke kontrole) (61)



Slika 47. Prikazi *AERx*® sustava (96).



Slika 48. Sustav *AERx*® za primjenu opioidnih analgetika. Sustav je zaštićen s ključem i zaslonom s podacima o dozi i vremenu doziranja. Samo uz upotrebu ključa sustav se pokreće, te se na taj način omogućuje sigurnost primjene. Identifikacija pacijenta sprječava moguću zloporabu (96).

3.8.3.2 Sustav Fentanil TAIFUN®

Sustav *Fentanil TAIFUN*® (Slika 49.) je razvijala tvrtka *Akela Pharma* (SAD), za pulmonalnu primjenu fentanila u liječenju probijajuće jake boli. Sustav *TAIFUN*® s fentanilom je sustav dostave praška inhalata s adsorbiranim fentanilom (DPI). Sustav je dizajniran za primjenu fentanila u dozama od 100, 200 i 400 μg po potisku. U kliničkim ispitivanjima faze II dokazana je klinička učinkovitost primjene fentanila u liječenju epizoda probijajuće boli. Medijan značajnog olakšanja boli postignut je oko 7 minuta nakon primjene, a u ispitivanoj skupini postignuta je učinkovita analgezija u 95% slučajeva napadaja probijajuće boli (97, 98). Sustav je došao do faze III. kliničkih ispitivanja, ali su ispitivanja prekinuta 2009. godine (99).



Slika 49. Sustav fentanil *TAIFUN*®, prašak inhalata fentanila (97).

3.8.3.3 Sustav AeroLEF®

Sustav *AeroLEF*® tvrtke *DELEX Therapeutics Inc* (Kanada) koristi tehnologiju *Rapid Onset and Sustained Effect Delivery System* (*ROSE-DS*®) za pulmonalnu dostavu fentanila. Sustav *AeroLEF*® sastoji se od čestica aerosola otopine slobodnog fentanila i liposoma *ROSE-DS*® u koje je uklopljen fentanil. *AeroLEF*® je došao u fazu II. kliničkih ispitivanja, u kojima je dokazana učinkovitost i sigurnost sustava (100, 101, 102). Prisustvo slobodnog fentanila i fentanila uklopljenog u liposome omogućuje trenutnu pulmonalnu apsorpciju slobodnog fentanila i produljeno oslobađanje fentanila iz liposoma. Ovakvom primjenom postiže se brza i dugotrajna analgezija (103). Daljnja klinička ispitivanja nisu nastavljena (100, 101, 102). U kliničkim ispitivanjima formulacije *AeroLEF*® korišten je nebulizator *AeroEclipse BAN*® (104).



Slika 50. *AeroEclipse BAN*® atomizator s kompresorom *OMBRA*®, s kojim je ispitivan sustav *AeroLEF*® (105).

3.8.4 Klinička ispitivanja pripravaka opioidnih analgetika za pulmonalnu primjenu

Pretragom pojmova u bazi *clinicaltrials.gov* opioidni (analgetik) i pulmonalna (primjena) povezanih logičkim operatorom I nije dobiven niti jedan relevantan rezultat. Pretragom pojmova *AERx*®, *AeroLEF*® *i fentanil TAIFUN*® dobivena su klinička ispitivanja navedena u tablici 10. (106, 107).

Tablica 10. Pregled vrsta kliničkih ispitivanja pulmonalne primjene opioidnih analgetika (106, 107).

Inovativni medicinski proizvod/pripravak	**Farmaceutski oblik**	**Svrha kliničkih ispitivanja**	**Faza kliničkih ispitivanja**
Fentanil TAIFUN®	Prašak inhalata fentanila (DPI)	Analgezija „probijajuće“ boli	Faza III.
AeroLEF®	Aerosol otopine i liposoma s fentanilom	Djelotvornost sustava aerosola	Faza I.
		Djelotvornost sustava i sigurnost primjene u analgeziji nakon ortopedske operacije	Faza II.

3.8.5 Odobreni pulmonalni pripravci opioidnih analgetika u EU i SAD-u

Trenutno nema odobrenih pripravaka za pulmonalnu primjenu opioidnih analgetika u EU i SAD-u. (26, 80, 95).

3.9 Oralna transmukozna primjena opiodnih analgetika

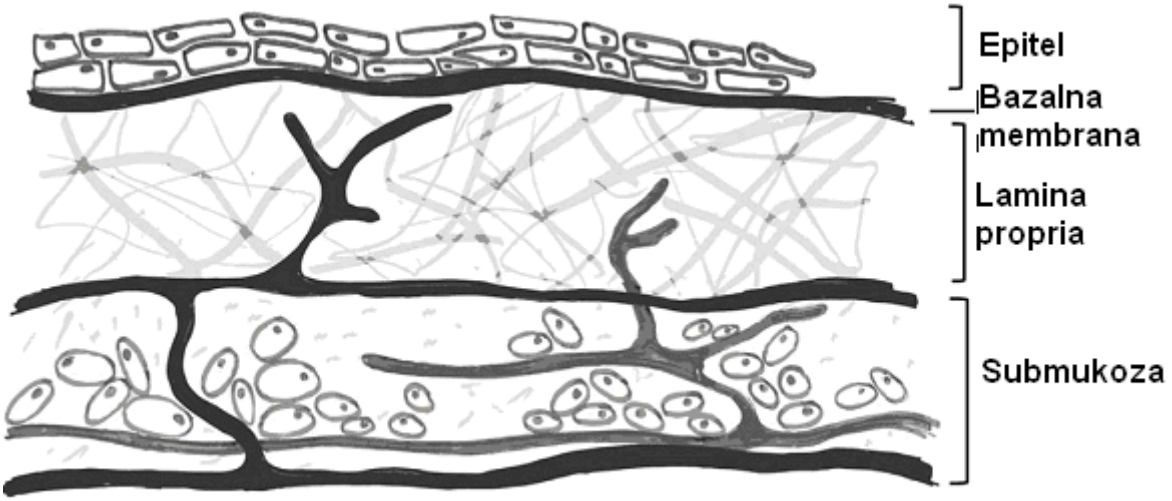
Oralna transmukozna primjena obuhvaća bukalnu i sublingvalnu primjenu lijekova u usnoj šupljini, za ostvarenje sistemske dostave lijeka (10, 76).

Sublinvalna primjena je definirana kao primjena lijeka kroz ventralnu sluznicu jezika i donju stjenku usne šupljine podno jezika. Bukalna primjena je definirana kao primjena lijeka kroz sluznicu desni, unutarnje strane obraza i usana (76).

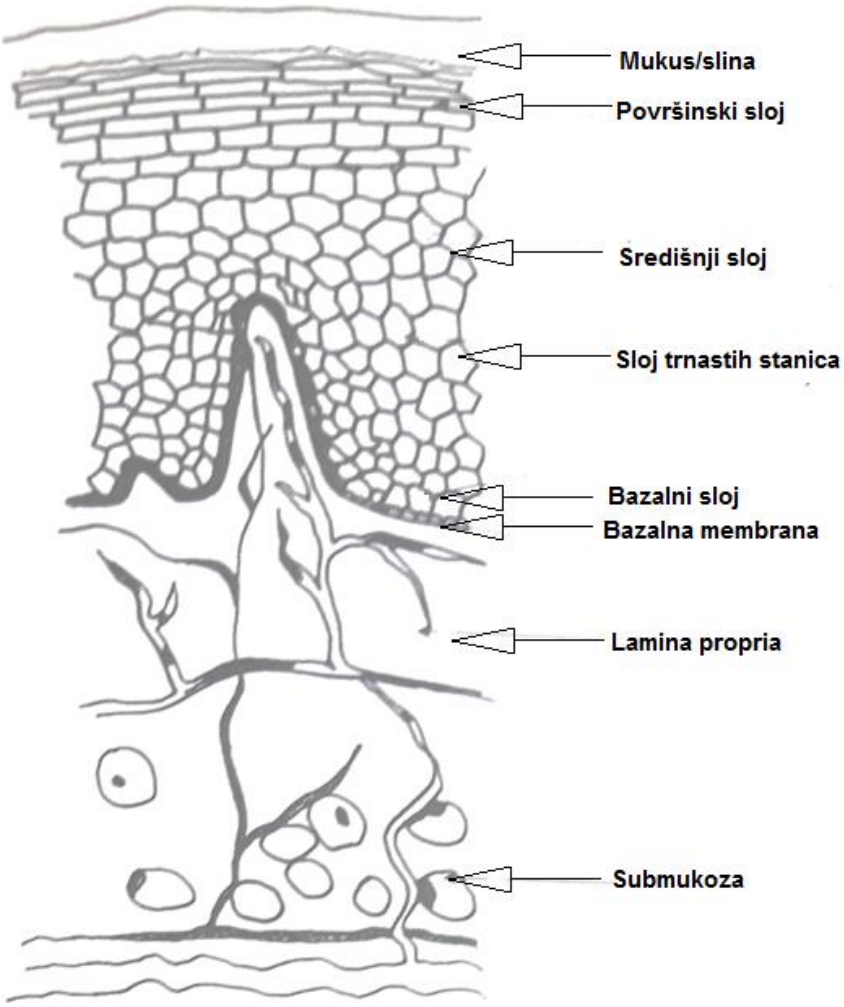
Razvijeno je nekoliko farmaceutskih oblika za oralnu transmukoznu primjenu, a to su raspadljive tablete za usta, lizalice, žvakaće gume, otopine u obliku sublingvalnog spreja, gelovi, bukalne tablete te oralni filmovi. Navedeni farmaceutski oblici mogu biti u kombinaciji s medicinskim proizvodima (uređajima) kao u primjeru uređaja *Zalviso*™ koji se upotrebljava kod djelomično kontrolirane analgezije od strane pacijenta (PCA) (10).

3.9.1 Anatomija i fiziologija usne šupljine

Usna šupljina uključuje usnice, jezik, unutarnju stranu obraza (bukalnu sluznicu), tvrdo nepce, meko nepce, i dno usne šupljine. Sluznica usne šupljine građena je od nekoliko slojeva: epitela koji je glavna barijera apsorpciji hidrofilnih molekula, bazalne membrane, lamine proprie koja omogućuje razmjenu hranjivih tvari i metabolita te organičava apsorpciju lipofilnih molekula i submukoze u kojoj se nalaze živci i krvne žile (Slika 51. i Slika 52.) . Epitel sluznice usne šupljine je keratiniziran ili nekeratiniziran. Žvačna (mastikatorna) sluznica je pokrivena s keratiniziranim stanicama, te one prekrivaju tvrdo nepce i desni (10). Žvačna sluznica je dehidrirana, čvrsta, otporna na kemijske agense, te dobro podnosi mehanička opterećenja tijekom žvakanja (76). Postoji i specijalizirana sluznica (mukoza) dorzalne površine jezika, koja sadrži osjetilne stanice okusa (10). Nekeratinizirani epitel pokriva sublingvalnu i bukalnu sluznicu. Bukalna i sublingvalna sluznica su glavni putovi transmukozne oralne primjene lijeka (10, 76, 108).



Slika 51. Struktura sluznice usne šupljine (10).



Slika 52. Shematski presjek nekeratinizirane (bukalne ili sublingvalne) sluznice usta (76)

Nekeratinizirana bukalna i sublingvalna sluznica ima značajno bolju permeabilnost nego keratinizirana sluznica koja sadrži više polarnih lipida (npr. kolesterol sulfat, glikozilirani ceramidi i acilceramidi). Nekeratinizirani epitel bukalne i sublingvalne sluznice sadrži vrlo malu količinu neutralnih i polarnih lipida (10).

Sublingvalna sluznica je tanja od bukalne i bolje vaskularizirana. Debljina sublingvalne sluznice iznosi 100-200 μm, dok je debljina bukalne sluznice 500-800 μm. Zbog manje debljine i bolje vaskularizacije sublingvalna sluznica permeabilnija je od bukalne. Iz navedenih svojstava proizlazi da je sublingvalna sluznica prikladnija za primjenu lijekova za koje je važan brzi početak sistemskog djelovanja, dok je bukalna sluznica prikladnija za primjenu lijekova sa produljenim sistemskim učinkom (76).

Lamina propria sluznice usta građena je pretežito od vezivnog tkiva kojeg čine vlakna kolagena, i elastina, te se kroz laminu propriu pružaju živci i krvne žile koje opskrbljuju oralnu sluznicu krvlju i inerviraju ju. Upravo se kroz kapilare lamine proprie odvija prijenos djelatne tvari iz sluznice usta u sistemsku cirkulaciju (76).

Slina je hipotonični vodenasti sekret kojeg stvaraju tri para velikih žlijezda slinovnica (parotidne, sublingvalne i submandibularne žlijezde) i mnogo malih žlijezda slinovnica diljem usne šupljine. Slina sadrži proteoglikane koji vežu vodu, enzime (najviše amilaze i lizozim), protutijela i anorganske ione. Postoji razlika u vrsti sekreta sline koje luče pojedine žlijezde slinovnice. Paratiroidne luče vodenasti serozni sekeret s protutijelima i enzimima, sublingvalne luče viskoznu sluz (mukus), a submandibularne luče slinu mješovitog sastava mukoznog i seroznog sekereta. Voda iz sline ima glavnu ulogu u močenju hrane i lubrikaciji žvakanja, dok sluz sudjeluje u formiranju bolusa. Sluz na površini usne šupljine ima ulogu zaštite epitela od štetnih tvari (76, 108).

3.9.2 Značajke oralne transmukozne primjene lijekova

Faktori koji utječu na transmukoznu dostavu lijekovite tvari su permeabilnost usne sluznice, volumen i vrijeme zadržavanja sline, pH, enzimatska aktivnost u ustima, pozicioniranje lijekovitog pripravka na sluznici usne šupljine (problem je mala površina sublingvalne sluznice), mogućnost nehotičnog gutanja

ljekovitog pripravka i dobra mukoadhezivnost pripravka, koja omogućuje uspješnu transmukoznu dostavu (10, 76).

Permeabilnost usne sluznice ovisi o debljini sluznice, sastavu epitelnih stanica i vaskularizaciji (10).

Spljoštene stanice pokrovnih dijelova vanjskog sloja epitela sluznice su glavna barijera transmukoznom prijenosu. Intercelularni lipidi također smanjuju prijenos tvari kroz epitel.

Enzimatska aktivnost je faktor koji utječe na transmukoznu dostavu. Aktivnost peptidaza i esteraza u oralnoj sluznici utječe na učinkovitost transmukozne dostave (10, 76).

Dnevno se izluči 0,5 do 2 L sline koja oplahuje usnu sluznicu i ispire sadržaj. Slina omogućuje oslobađanje djelatne tvari iz farmaceutskog oblika procesima raspadanja i otapanja. Izlučivanje, tok i gutanje sline ostvaruju negativne učinke: ispiranje djelatne tvari iz usne šupljine u probavni sustav (time smanjuje koncentarciju djelatne tvari na mjestu apsorpcije), slina može uzrokovati prebrzo oslobađanje i apsorpciju; ljekoviti pripravak (npr. bukalni film) može se odvojiti i progutati sa slinom; varijabilnost količine izlučene sline je značajna među općom populacijom; enzimi iz sline mogu razgraditi djelatnu tvar. Mukus iz sline može uzrokovati slabiju apsorpciju djelatne tvari i moguća je interakcija vezanjem djelatne tvari na mukus (10, 76).

Dva su glavna načina prijenosa tvari kroz sublingvalnu sluznicu: paracelularni put i transcelularni put.

Paracelularni put prijenosa djelatnih tvari kroz sluznicu usta odvija se kroz međustanični prostor ispunjen lipidima između susjednih stanica sluznice. Paracelularnim putem prenose se polarne molekule male molekulske mase kao npr. voda, ili u vodi topljive molekule. Glavna spojnica među stanicama epitela usne šupljine su dezmosomi, koji pružaju malen otpor intercelularnom prijenosu tvari. Čvrste međustanične veze (engl. *tight junctions*) su rijetke u oralnom epitelu stoga ne ometaju paracelularni prijenos. Također je moguć prijenos malih nepolarnih molekula paracelularnim putem, jer je intercelularni prostor epitela usne šupljine bogat lipidima (10, 76).

Transcelularni put prijenosa tvari odvija se pasivnom difuzijom, niz koncentracijski gradijent, prema Fickovu zakonu (Jednadžba 9) (10, 76).

Tvari molekulske mase veće od 20 kDa vrlo se slabo apsorbiraju kroz sluznicu usne šupljine, a faktor koji utječe dodatno na apsorpciju je stupanj ionizacije tvari koja se apsorbira. pH usne šupljine koji iznosi od 6,2 do 7,0 utječe na stupanj ionizacije djelatnih tvari, a time i na njihovu apsorpciju.

Anatomske, histološke i fiziološke razlike između bukalne i sublingvalne sluznice određuju način i vrstu farmaceutskih oblika prikladnih za primjenu opioidnih analgetika (10, 76).

Sublingvalni put primjene je pogodan za brzu dostavu malih lipofilnih molekula (djelatnih tvari), te nije pogodan za terapijske sustave s produljenim oslobađanjem zbog neugodnosti (refleks gutanja), velike pomičnosti sluznice i toka sline (salivacije) koja ispire djelatnu tvar, te se potrebita koncentracija djelatne tvari može osigurati relativno kratko vrijeme. U sublingvalnoj primjeni opioidnih analgetika koriste se najčešće sublingvalni sprejevi i trenutno raspadajuće tablete opiodnih analgetika, i to za liječenje probijajuće boli (10, 76)

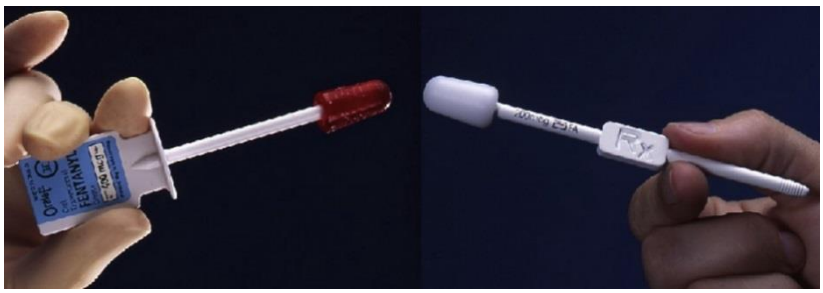
Bukalni put primjene ima manju permeabilnost od sublingvalnog, te ne može osigurati tako brzu apsorpciju i gotovo trenutni učinak djelatne tvari kao što je slučaj pri sublingvalnoj primjeni. Karakteristika bukalne primjene je duže djelovanje i manja vršna koncentracija u odnosu na sublingvalnu primjenu. Kod opioidnih analgetika registrirani su inovativni ljekoviti pripravci u obliku bukalnih tableta i bukalnih filmova u indikaciji liječenja „probijajuće“ boli. (10, 76).

Da bi suradljivost pacijenta bila uspješna bitno je da transmukozni pripravak ne uzrokuje bol, iritaciju i da ne ometa svakodenvne aktivnosti (jelo, piće, govor, spavanje). Ovi faktori su posebice bitni kod pripravaka produljenog oslobađanja za bukalnu upotrebu. U pripravaka produljenog oslobađanja ispituje se podnošljivost pripravaka (pripravak ne smije izazivati iritaciju ili bol) na sluznici (76).

3.9.3 Oralna transmukozna primjena opioidnih analgetika

Razvoj transmukoznih oblika počinje slučajnim otkrićem tijekom ispitivanja mogućnosti pulmonalne primjene karfentanila u majmuna roda *Rezus* (50). Prilikom ispitivanja problem je bio umiriti životinje, kojima je hvatanje uzrokovalo veliki stres, što je utjecalo na rezultate ispitivanja. Prilikom ispitivanja jedan od veterinara dosjetio se dati majmunima kocke šečera natopljene otopinom karfentanila. Majmuni su bili vrlo brzo sedirani, a kod veće doze pali bi u opću anesteziju. Djelovanje karfentanila

je bilo brzo, unutar 3 do 4 minute. Nakon toga otkrića došlo je do razvoja prvih oralnih transmukoznih oblika: lizalica, zatim tableta i finalno oralnih mukodahezivnih filmova. Prva lizalica s fentanilom (u obliku fentanil citrata), *Oralet*® (*Anesta*, SAD) (Slika 53.), razvijena je 1984. a na tržište dolazi 1993. godine. Prednosti u odnosu na druge pripravke/načine primjene opioida bile su neinvazivnost primjene, lako titriranje doze, te brzi nastup djelovanja (5-15 minuta). Sami učinak trajao je relativno kratko (1-2 h) (56). *Oralet*® je bio inicijalno odobren za analgeziju i smirenje prije medicinskih dijagnostičkih postupaka i operacija. Još u fazi razvoja kliničari su došli na ideju da se *Oralet*® može koristiti kod „probijajuće" karcinomske boli, u čemu je ovaj proizvod bio prvi u svome vremenu. Već i djelomično otopljena lizalica, prislonjena na bukalnu sluznicu omogućila je adekvatnu analgeziju kod karcinomske „probijajuće" boli. Na osnovi tih iskustava 1998. registriran je *Actiq*® (*Anesta* kasnije *Cephalon Inc*, SAD) (Slika 53.), oralni transmukozni sustav s fentanil citratom za liječenje „probijajuće" karcinomske boli. *Actiq*® je za razliku od *Oralet*®-a bio registriran za izvanbolničko liječenje (50).



Slika 53. Pastile lizalice *Oralet*® (lijevo) i *Actiq*® (desno) (50)

Daljni razvoj uslijedio je s tehnologijom *OraVescent*® (*CIMA Labs Inc*, SAD) na kojoj je temeljen razvoj oralnih transmukoznih bukalnih tableta. Tehnologija se može koristiti i za razvoj subligvalnih farmaceutskih oblika. Princip djelovanja tehnologije OraVescent® je sljedeći: prilikom otapanja bukalne tablete dolazi do zakiseljavanja okolnog medija tablate zbog razgradnje limunske kiseline u ugljičnu kiselinu. U kiselom fentanil postaje gotovo potpuno ioniziran, te je lako topljiv u okolnom mediju. Nakon raspadnja ugljične kiseline na CO_2 i vodu, kiselost okolnog medija opada, te fentanil postaje neioniziran i lipofilan, te se lako apsorbira kroz bukalnu sluznicu (109). Navedena tehnologija zastupljena je u pripravcima fentanila *Fentora*® (*Cephalon Inc*) u SAD-u i *Effentora*® (*Pliva d.o.o.*) u

EU (10). Daljni razvoj transmukoznih oblika obuhvaća sublingvalne sprejeve i mukoadhezivne filmove opioida (Tablica 11.) (10).

Tablica 11. Usporedba farmakokinetičkih svojstava oralnih transmukoznih oblika fentanila (50).

FORMULACIJA	FENTANIL CITRAT komprimirani prašak	FENTANIL CITRAT komprimirani prašak	FENTANIL CITRAT komprimirani prašak	FENTANIL CITRAT komprimirani prašak	SLOBODNI FENTANIL oralna otopina
Put primjene	 Bukalna lizaljka	 Bukalna tableta	 Bukalni film	 Sublingualna tbl.	 Sublingual. sprej
Vrijeme korištenja	15 min	14 – 25 min	15 – 30 min	1 – 5 min	Sekunde
Bioraspolo-živost	50%	65%	71%	54%	76%
Početak djelovanja Minute	10-15	15	15	10	5
Jakost doze µg	6	5	5	6	7

Oralna transmukozna primjena fentanila karakterizirana je brzom apsorpcijom lijeka. Vršna koncentracija i vrijeme do postizanja vršne koncentracije fentanila u plazmi nakon oralne transmukozne primjene lizalice i brzoraspadljive bukalne tablete fentanil citrata, u dozi koja odgovara 400 µg fentanila, su redom za lizalicu: t_{max}=90,8 min i C_{max}=0,63±0,21 ng/ml; odnosno za bukalnu tabletu t_{max}=46,8 min i C_{max}= 1.02 ±0,42 ng/ml. Konstanta apsorpcije pri transmukoznoj oralnoj primjeni lizalice fentanila je k_a=0,0018 min^{-1}, iz čega slijedi poluvrijeme apsorpcije od 38 minuta (kinetika apsorpcije prvog reda) (2).

Bioraspoloživost fentanila iz oralnih transmukoznih oblika djelomično ovisi i o količini progutane doze fentanila. Naime, bioraspoloživost fenatnila nakon oralne primjene iznosi 32%. U ispitivanjima je dokazana bioekvivalencija sublingvalnih i bukalnih oblika fentanila, iako sublingvalna primjena

rezultira većom bioraspoloživošću. Problem predstavlja moguća povećana apsorpcija kod upaljene sluznice tijekom kemoterapije, te je izdano upozorenje za moguću višestruko veću apsorpciju fentanila iz pripravka *Subsys*® zbog mukozitisa (2).

3.9.3.1 *Oralni mukoadhezivni filmovi*

U razvoju oralnih mukoadhezivnih filmova nužno je uzeti u obzir fiziološke, histološke i anatomske specifičnosti oralne šupljine. S obzirom da prijenos pasivnom difuzijom ovisi o površini sluznice s koje se vrši apsorpcija, veća površina omogućuje bolju apsorpciju, ali da bi pacijent mogao bez smetnji koristiti bukalni film veličina bukalnog mukoadhezivnog filma može biti maksimalno do 15 cm^2 (76).

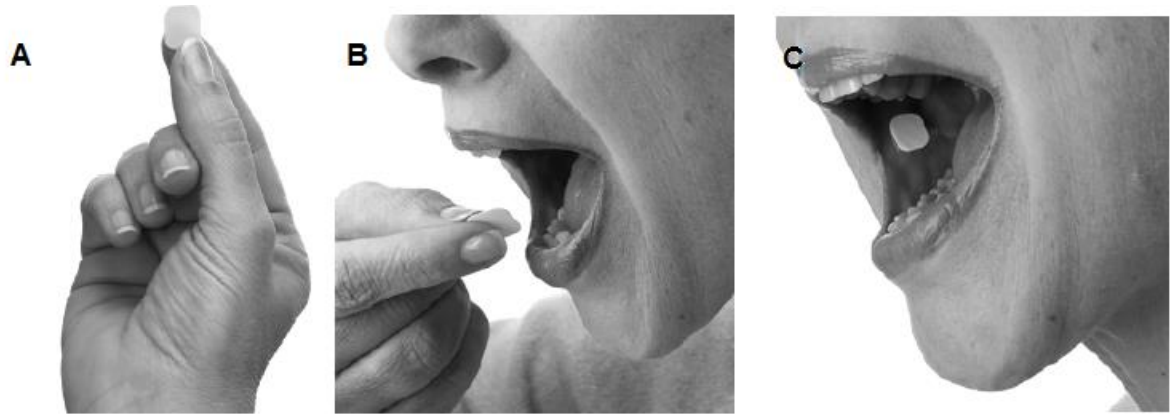
Mukoadhezivni oralni filmovi izrađuju se iz mukoadhezivnih polimera. To su najčešće derivati celuloze, poliakrilata, polioksietilena i dr. U mukoadhezivne filmove ugrađuju se promotori apsorpcije, koji poboljšavaju permeabilnost kroz mukoznu sluznicu usta. Ovisno o namjeni, mukoadhezivni oralni film može biti jednoslojni ili višeslojni. Višeslojni (dvoslojni i troslojni) su farmakokinetički bolji jer osiguravaju jednosmjerno oslobađanje djelatne tvari samo u smjeru bukalne ili sublingvalne sluznice čime je postignuta veća biorasploživost i brži nastup djelovanja. Mukoadhezivni polimeri stupaju u interakciju s mucinom i drugim proteoglikanima iz sline i sluznice, uslijed čega se pripravak zadržava na mjestu primjene (76).

Mukoadhezivni oralni filmovi izrađuju se tehnikom lijevanja, hot-melt ekstruzijom, a najnovija je tehnika izrade filmova printanjem (10).

Prednosti mukoadhezivnih oralnih filmova su: mogućnost korištenja bez potrebe za tekućinom (za razliku od tableta i kapsula kod kojih je nužan unos s tekućinom), točnost doziranja, zaobilaženje prvog prolaska kroz jetru, jednostavna neinvazivna primjena (nije narušen komfor pacijenta) i brz nastup djelovanja (10, 76).

Nedostatci su varijabilnost vrijednosti pH u ustima, mogućnost odljepljivanja s mjesta primjene te posljedično problemi s neželjenim gutanjem pripravka prilikom jela i pića. Rizik intoksikacije je visok kod nehotičnog gutanja čitavog oblika filma, jer se dio doze može istovremeno apsorbirati u probavnom sustavu (10, 76).

Od tri odobrena ljekovita pripravka opioida u obliku oralnog mukoznog filma u Europskoj uniji, dva su namijenjena liječenju ovisnosti o opijatima. Radi se o pripravcima buprenorfina (*Suboxone®, Reckitt Benckiser Healthcare*, Ujedinjeno Kraljevstvo) i naloksona (*Bunavail®, BioDelivery Sciences International Inc*, SAD). Treći odobreni pripravak je oralni mukoadhezivni film fentanila, u SAD-u registriran pod imenom *Onsolis®*(*BioDelivery Sciences International Inc*) (Slika 54.), a u nekim državama EU pod imenom *Breakyl™*, a indiciran je za liječenje „probijajuće" karcinomske boli. U *Onsolis®*-u se koristi *BioErodible MucoAdhesive* (*BEMA®*) tehnologija tvrtke *BioDelivery Sciences International Inc*, te se flaster razgrađuje nakon 15 – 30 minuta nakon primjene (10, 110). Flaster se sastoji od dva sloja izrađena od u vodi topljivog polimera. U unutarnjem bioadhezivnom sloju se nalazi fentanil, a vanjski sloj je zaštitni koji osigurava jednosmjerno oslobađanje fentanila u bukalnu sluznicu, te sprječava oslobađanje fentanila u slinu i gutanje fentanila (109). Oba sloja sadrže hidroksipropil i hidroksietil celulozu, dok unutarnji sloj sadrži karboksimetilcelulozu i polikarbofil natrij (10). U kliničkoj primjeni nužna je titracija doze filma *Onsolis®*-a (109).



Slika 54. Mukoadhezivni film Onsolis®:A-film u ruci, B-stavljanje filma u usta, C-film na poziciji na bukalnoj sluznici (110).

Zloporaba opojnih droga, uključujući zloporabu opioidnih analgetika jest veliki problem te su suvremeni ciljevi spriječiti zloporabu. Tome pridonosi i posebni dizajn oralnih filmova, u kojima je opioidni analgetik stavljen u matriks iz kojega se ne može izdvojiti (10).

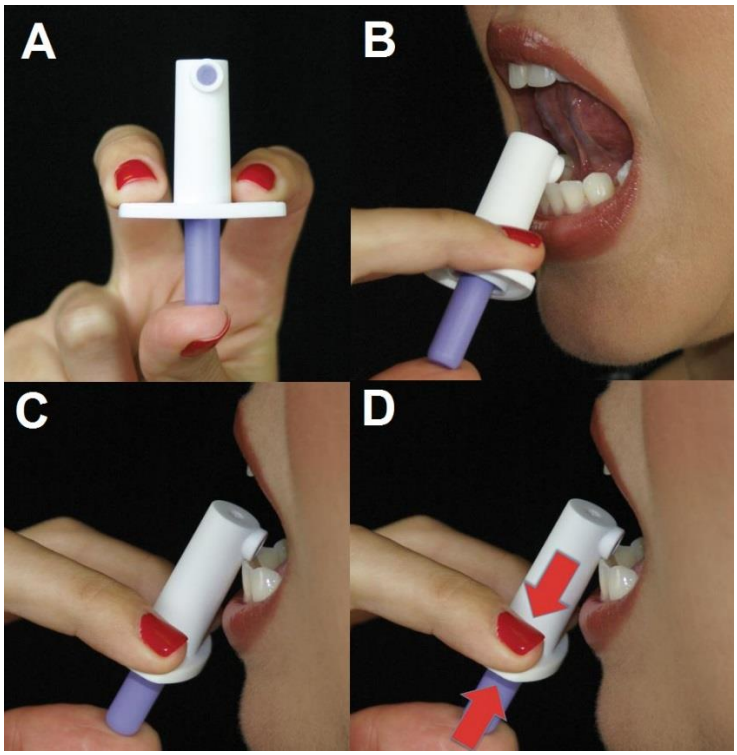
3.9.3.2 Sublingvalni sprej Subsys™

Trenutno je u SAD-u registriran jedan inovativni sublingvalni sprej opioidnog analgetika, ***Subsys™*** (*INSYS Therapeutics Inc*, SAD). Djelatna tvar je fentanil. Inovativni medicinski proizvod sastoji se od pumpice za doziranje i formulacije - otopine fentanila (111). Pumpica-raspršivać je proizvod tvrtke Aptar. Pumpica je monodozna s raspršivačem (engl. *Aptar unit dose spray, Aptar*-UDS). Karakteristika pumpice *Aptar* UDS je točno doziranje i formiranje kapljica definirane veličine (112). Otopina fentanila sadrži fentanil u obliku baze, etanol, pročišćenu vodu, propilenglikol, ksilitol i L-mentol (111, 113). Slobodni fentanil u obliku baze je lipofilniji od fentanila u obliku soli te se bolje apsorbira kroz sluznicu, a L-mentol je pojačivač apsorpcije kroz sublingvalnu sluznicu (114).

Pripravak je monodozni, dolazi upakiran u blister (Slika 55.), s vrećicom za odlaganje i vrećicom za pražnjenje neiskorištenog sadržaja. Posebno je naglašena sigurnost primjene, način odlaganja pripravka i zaštita djece od slučajne primjene pripravka (115). Prije primjene potrebno je izvaditi pumpicu iz blistera, zatim progutati svu slinu, ubuhvatiti pumpicu prstima i aktivirati je potiskom kao na slici Slika 56. Nakon upotrebe iskorištena pumpica se odlaže u poseban spremnik za odlaganje. U slučaju neiskorištene doze, potrebno je pumpicu isprazniti u vrećicu za odlaganje sadržaja i pumpicu posebno odložiti u spremnik za odlaganje. Bitno je naglasiti da je nakon aktivacije pumpica zakočena i ne može se više aktivirati, te kao takva ne predstavlja opasnost za okolinu (za djecu ili nenamjensko korištenje) (115).



Slika 55. Monodozna pumpica *Subsys*® upakirana u blister (115)



Slika 56. Primjena pumpice *Subsys*®*-a*: A- položaj pumpice u ruci prije upotrebe, B-podizanje jezika prije upotrebe, C-usmjeravanje raspšivača pumpice u sublingvalnu regiju, D-aktivacija pumpice pritiskom na oba djela pumpice (115).

3.9.3.3 Sublingvalna primjena opioidnih analgetika djelomično kontrolirana od strane pacijenta

Terapijski sustav *ZALVISO™* (*Grünenthal GmbH*, Njemačka) (Slika 57.) je programirani ručni sustav koji dozira mikrotabletu od 15 µg sufentanila pod jezik s 20 minuta odgode. Mikrotableta je promjera 3 mm, debljine 0,75 mm, dizajnirana tako da smanji okus i salivaciju kada je stavljena pod jezik. Time se smanjuje gutanje i otapanje lijeka, te maksimizira koncentracijski gradijent i sublingvalna transmukozna apsorpcija. Četrdeset mikrotableta je smješteno uspremniku koji se umeće u uređaj priključen uz krevet koji ima vremenski definiran period kada je otključan, također posjeduje radio-frekvencijsku identifikaciju koja je vezana s naprstkom pojedinog pacijenta čime je osiguran individualni režim primjene lijeka. Farmakokinetička ispitivanja pokazala su da je sulfentanil prikladan za analgeziju pacijenta s autoregulacijom-samotitracijom doze. Bioraspoloživost sufentanila iz mikrotableta relativno je velika, a varijabilnost u vremenu postizanja vršne koncentracije je mala. Sublingvalna primjena omogućuje dulje prividno vrijeme polueliminacije sufentanila u plazmi ovisno o vremenu doziranja $CST_{½}$ (medijan iznosi 2,5 sata u odnosu na intravensku primjenu pri čemu $CST_{½}$ iznosi <10 minuta), i smanjuje se vrijednost C_{max}. Posljedica je smanjenje učestalosti doziranja. Ispitivanja ponovljenog doziranja pokazala su potencijal za sigurno i pouzdano ponovno doziranje s periodom zaključanosti sustava od 20 minuta (unutar 20 minuta nije moguće uzeti novu mikrotabletu). Prosječno vrijeme ponovnog doziranja iznosi 80-90 minuta. Šest uspješnih ispitivanja je provedeno u fazi kliničkih istraživanja II i III. Ispitivanja su pokazala superiornost sustava u odnosu na placebo i sustav IV PCA s morfinom. Zabilježene su nuspojave tipične za opioide. Također, 50% pacijenata je iskusilo sniženu razinu zasičenosti kisikom, što je značajno manje u odnosu na 95% pacijenata koji razvijaju sniženu zasićenost kisikom kod IV PCA sustava s morfinom. Sustav *ZALVISO™* je odobren centraliziranim postupkom u EU za liječenje umjerene do jake postoperativne boli (6, 116).



Slika 57. Sustav *ZALVISO*™ s djelomičnom kontrolom od strane pacijenta s radio-detekcijskim naprstkom koji omogućuje točnu identifikaciju pacijenta i time omogućuje personalizirano doziranje i primjenu (6)

3.9.4 Klinička ispitivanja pripravaka opioidnih analgetika za sublingvalnu primjenu

U nastavku se nalazi tablica s podacima o kliničkim ispitivanjima pripravaka opioidnih analgetika za sublingvalnu primjenu, prikupljenih iz baze podataka kliničkih ispitivanja NIH--a (*ClinicalTrials.gov*) (Tablica 12.) (117).

Tablica 12. Pregled vrsta kliničkih ispitivanja sublingvalne primjene opioidnih analgetika (117).

Djelatna tvar	**Farmaceutski oblik**	**Svrha kliničkih ispitivanja**	**Faza kliničkih ispitivanja**
Buprenorfin	Sublingvalna tableta	Analgezija kronične boli	Faza II.
	Sublingvalni sprej	Postoperativna analgezija i određivanje farmakokinetike spreja	Faza II.
		Postoperativna analgezija i analgezija jake i umjerene boli	Faza III.
	Sublingvalna tableta	Analgezija akutne boli i boli u tijeku renalnih kolika	Faza IV.

Tablica 12. (nastavak) Pregled vrsta kliničkih ispitivanja sublingvalne primjene opioidnih analgetika (117).

Djelatna tvar	**Farmaceutski oblik**	**Svrha kliničkih ispitivanja**	**Faza kliničkih ispitivanja**
Fentanil	PCA sublingvalni sustav *Zalviso*™	Analgezija postoperativne boli nakon operacije kralježnice	U pripremi-faza nedefinirana
	Lizalica	Usporedba djelotvornosti s IV primjenom fentanila	Faza I.
	Sublingvalni sprej	Usporedba djelotvornosti s IV primjenom fentanila	
		Analgezija postoperativnih bolova, posttraumatskih bolova i „probijajuće“ boli	Faza II.
		Učinak mukozitisa, djelotvornost dugotrajne primjene, analgezija opeklina, „probijajuće“ boli i u tijeku medicinskih postupaka	Faza III.
	Sublingvalna tableta	Djelotvornost sublingvalnih tableta i postoperativna analgezija	Faza III.
		Konverzija primjene u subligvalnu i analgezija nakon traume	Faza IV.
Sufentanil	Sublingvalne tablete NanoTab® u PCA sustavu *Zalviso*™	Analgezija postoperativne boli nakon operacije i posebno operacije vrata	U pripremi-faza nedefinirana
		Analgezija postoperativne boli, liposukcije abdomena i „probijajuće“ boli	Faza II.
		Postoperativna analgezija i analiza djelovanja sustava Zalviso™	Faza III.
	Sublingvalna tableta	Postoperativna analgezija	Faza III.

3.9.5 Klinička ispitivanja pripravaka opioidnih analgetika za bukalnu primjenu

U nastavku se nalazi tablica s podacima o kliničkim ispitivanjima pripravaka opioidnih analgetika za bukalnu primjenu, prikupljenih iz baze podataka kliničkih ispitivanja NIH--a (*ClinicalTrials.gov*) (Tablica 13.) (118).

Tablica 13. Pregled vrsta kliničkih ispitivanja bukalne primjene opioidnih analgetika (118).

Djelatna tvar	**Farmaceutski oblik**	**Svrha kliničkih ispitivanja**	**Faza kliničkih ispitivanja**
Buprenorfin	Bukalni film	Kronična terapija buprenorfinom i zamjena drugih analgetika buprenorfinom, analgezija zubobolje	Faza II.
	Bukalni film	Analgezija križobolje u nenaviklih i naviklih pacijenata na opioide, ispitivanje *BEMA*™ tehnologije u analgeziji križobolje i analgezija „probijajuće“ boli	Faza III.
Fentanil	Bukalna tableta	Analgezija „probijajuće“ boli i kronične boli	Faza III.
		Analgezija „probijajuće“ boli	Faza IV.
	Bukalni film	Ispitivanje BEMA™ tehnologije u analgeziji jake boli	Faza III.
Sufentanil	Bukalna tableta *NanoTab*®	Sigurnost primjene i farmakokinetički parametri	Faza I.

3.9.6 Odobreni oralni transmukozni pripravci opioidnih analgetika u EU i SAD-u

U nastavku je tablica odobrenih oralnih transmukoznih pripravaka opioidnih analgetika u EU i SAD-u. Odobreni su oralni transmukozni oblici fentanila i buprenorfina pod više zaštićenih naziva i u više farmaceutskih oblika (Tablica 14).

Tablica 14. Oralni transmukozni pripravci opioidnih analgetika odobreni u EU i SAD-u (26, 80, 95)

Zaštićeno ime s dozom	Nositelj odobrenja	Djelatna tvar	Farmaceutski oblik	Odobrenje agencije
Abstral® 100, 200, 300 i 400 μg	Sentynl Therapeutics Inc, PharmaSwiss	Fentanil citrat	sublingvalna tableta	FDA, HALMED
Abstral® 600 i 800 μg	Sentynl Therapeutics Inc	Fentanil citrat	sublingvalna tableta	FDA
Effentora® 100, 200, 400, 600 i 800 μg	Pliva Hrvatska d.o.o.	Fentanil citrat	bukaln tableta	EMA-centralizirani postupak
Fentora® 100, 200, 300, 400, 600 i 800 μg	Cephalon Inc	Fentanil citrat	bukalna tableta	FDA
Actiq® 200, 400, 600, 800, 1200 i 1600 μg	Cephalon Inc	Fentanil citrat	lizaljka/draželja	FDA
Belbuca® 75, 150, 300, 450, 600, 750 i 900 μg	Biodelivery Sciences International Inc	Buprenorfin hidroklorid	oralni mukoadhezivni film	FDA
Onsolis® 200, 400, 600, 800 i 1200 μg	Biodelivery Sciences International Inc	Fentanil citrat	oralni mukoadhezivni film	FDA-trenutno povučen
Subsys® 100, 200, 400, 600, 800, 1200 i 1600 μg	Insys Developement Co Inc	Fentanil	sublingvalni sprej	FDA

Tablica 14. (nastavak) Oralni transmukozni pripravci opioidnih analgetika odobreni u EU i SAD-u (26, 80, 95)

Zaštićeno ime s dozom	**Nositelj odobrenja**	**Djelatna tvar**	**Farmaceutski oblik**	**Odobrenje agencije**
*Buprenorfin-hidroklorid$_{1\text{-}8}$ 2 i 8 mg	*generički lijek: 1-Actavis Elizabeth Llc 2-Barr Laboratories Inc 3-Casi Pharmaceuticals Inc 4-Ethypharm 5-Mylan Pharmaceuticals Inc 6-Rhodes Pharmaceuticals Lp 7-Sun Pharmaceutical Industries Ltd 8-West-Ward Pharmaceuticals International Ltd	Buprenorfin hidroklorid	sublinvalna tableta	FDA

4. RASPRAVA

Liječenje jake boli jednakovrijedan je terapijski cilj kao i liječenje osnovne bolesti koja uzrokuje bol, posebice u slučaju karcinomske boli. Liječenje boli povećava kvalitetu života, a bolesnicima s karcinomom povećava duljinu preživljenja. U palijativnoj skrbi i u slučajevima vrlo jake boli analgezija bolesnika i povećanje kvalitete života pacijenta primarni su ciljevi, te je primjena opioidnih analgetika u tim slučajevima indicirana, a pitanje straha od navikavanja postaje irelevantno.

Stare smjernice EAPC, za liječenje jake boli sastavljene su 2001. godine, u vrijeme kada je bilo malo odobrenih neparenteralnih oblika opioidnih analgetika. Ograničeno kliničko znanje (podaci iz faze IV. kliničkih ispitivanja) sputavalo je primjenu neparentralnih oblika opiodnih analgetika. S tim u skladu, navedene smjernice ne preporučuju neparenteralne oblike opioida, već naglašavaju upotrebu pripravaka za oralnu i intravensku primjenu, stavljajući naglasak na morfin. Zbog zastarjelosti smjernica EAPC, EPCRC 2012. godine sastavlja nove smjernice za liječenje boli, u skladu sa suvremenim terapijskim, i tehnološkim mogućnostima. Nove smjernice obuhvaćaju suvremene neparenteralne oblike opiodnih analgetika u skladu s terapijskim indikacijama i ciljevima. Većinu kliničkih ispitivanja koja uspoređuju različite ljekovite pripravke, te putove primjene opioidnih analgetika provele su tvrtke koje su razvijale nove lijekove. Stoga se u budućnosti može očekivati porast broja kliničkih istraživanja neparenteralnih oblika opioidnih analgetika.

Nove smjernice iz 2012. godine preporučuju primjenu neparenteralnih oblika opioidnih analgetika koji osiguravaju brzi analgetski učinak kod „probijajuće“ karcinomske boli. Smjernice ističu prednost korištenja transdermalnog puta primjene opioidnih analgetika u liječenju dugotrajne karcinomske boli. Smjernice broj 4 i 9 se izravno odnose na neparenteralnu primjenu opioidnih analgetika, a druge smjernice se na taj vid primjene opioidnih analgetika odnose posredno, i to kroz naputke o zamjeni vrste opioidnog analgetika, načinu provedbe zamjene opioida i titracije učinkovite doze.

U smjernice CHMP Europske agencije za lijekove sastavljene 2011. godine, uključena je problematika razvoja lijekova i medicinskih proizvoda za liječenje neuropatske i nociceptivne te mješovite boli. U taj okvir ulaze i neparenteralni oblici opioidnih analgetika. Smjernice su sastavljene prema zahtjevima EMA-e i ICH.

Morfin je zlatni standard u analgeziji jake i vrlo jake boli te na tržištu postoji u više farmaceutskih oblika. Relativno niska lipofilnost morfina i postojanje efluksnih transportera koji sprječavaju njegov prijenos u središnji živčani sustav, odgađaju djelovanje morfina, te u slučaju nagle i jake boli može doći po predoziranja, jer pacijent signalizira nedovoljnu analgeziju. U slučaju predoziranja, može doći do smrti uslijed depresije centra za disanje u mozgu. Zbog takvih svojstava morfin nije prikladan za liječenje iznenadne „probijajuće" boli kod karcinoma.

Fentanil je sintetski opioid, potentniji od morfina oko 25 000 puta. Uzrok leži u visokoj lipofilnosti te u činjenici da fentanil nije supstrat efluksnih transportera koji bi sprječavali njegov prijenos u središnji živčani sustav. Zbog takvih svojstava fentanil je prikladan za liječenje jake boli koja nastupa iznenada, tj. kod „probijajuće" karcinomske boli. Kao jedan od nedostataka navodi se produljenje vremena poluživota fentanila u plazmi ovisno o vremenu doziranja ($CST_{½}$), što predstavlja problem kod dugotrajne primjene. Osim fentanila postoje srodni opioidni analgetici, sufentanil, remifentanil i karfentanil. Načelno, svojstva fentanila zadovoljavaju kriterije uspješne terapije i imaju poznat profil nuspojava i sigurnosti primjene, tako da ostali navedeni opioidni analgetici nisu ušli dosada u širu primjenu. Fentanil je uz morfin danas glavni predstavnik opioidnih analgetika što je vidljivo po broju kliničkih ispitivanja i registriranih pripravaka fentanila (Tablica 15.).

Tablica 15. Brojnost kliničkih ispitivanja neparenteralne primjene opioidnih analgetika prema www.clinicaltrials.org

Djelatna tvar	**Transdermalna primjena**	**Nazalna primjena**	**Oralna transmukozna (sublingvalna i bukalna) primjena**
Buprenorfin	44	0	26
Fentanil	70	36	34
Sufentanil	1	5	16

Svaki put primjene lijeka ima svoje posebnosti, prednosti i nedostatake. Ta svojstva nisu *a priori* niti dobra, niti loša, odnosno ne može se unaprijed i u svim slučajevima jedan put primjene favorizirati, a drugi odbaciti. Napretkom farmaceutske tehnologije omogućena je izrada raznovrsnih farmaceutskih oblika namijenjenih za različite putove primjene, koji, ponekad i u kombinaciji s inovativnim medicinskim proizvodima/elektroničkim uređajima, osiguravaju precizno i kontrolirano doziranje opioidnih analgetika. Taj tehnološki napredak omogućio je proširenje indikacija i putova primjene opioidnih analgetika, prvenstveno fentanila, koji je u početku bio korišten samo u anesteziji, dok je danas jedan od glavnih opioidnih analgetika na tržištu za kliničku i izvankliničku primjenu.

Anatomske, fiziološke i histološke značajke pojedinog puta primjene definiraju indikacije te idealni terapijski sutav ili način primjene kojim se može ostvariti kvalitetna analgezija.

Koža kao mjesto primjene transdermalnih oblika omogućuje dugotrajnu kontinuiranu primjenu opioidnih analgetika konstantnom brzinom doziranja. Transdermalna primjena opioidnih analgetika oponaša intravensku infuzijsku primjenu, te je prikladna za terapiju dugotrajne jake kronične boli, posebice karcinomske kontinuirane boli. Koža je lako dostupna i transdermalni terapijski sustavi se jednostavno apliciraju na kožu. Adhezija terapijskog sustava je bitan čimbenik, jer koža odbacuje stare slojeve stanica deskvamacijom, te kroz nekoliko dana dolazi do slabljenja veze između terapijskog sustava i kože. Stoga je primjena transdermalnih flastera na pojedinom mjestu je vremenski ograničena. Adhezivi osjetljivi na tlak akrilati, poliizobutileni i polisiloksani se najčešće koriste kao dermalni adhezivi. Barijerna uloga kože je njena glavna fiziološka uloga, stoga je cilj razvoja transdermalnih terapijskih sustava savladati barijeru kože, čiji je glavni barijerni dio rožnati sloj. Za poboljšanje apsorpcije u pripravcima koriste se pospješivači apsorpcije. Prolaz opioidnog analgetika kroz rožnati sloj je korak koji određuje brzinu apsorpcije. Lipofilnost, pKa, metabolička stabilnost i veličina molekula opiodnih analgetika su bitna svojstva koja određuju transdermalni prolaz u sistemsku cirkulaciju. Paracelularni put prijenosa je dominantan, jer lipofilne molekule lakše prolaze kroz rožnati sloj putem međustaničnih lipida. Svojstva molekula kandidata za uspješnu transdermalnu primjenu su sljedeća: molekulska masa manja od 400 Da, koeficijent razdjeljenja okatnol/voda (log P) od 1 do 4 i djelotvorna dnevna dozu manja od 10 mg/dan.

Razvoj transdermalnih sustava opioidnih analgetika u obliku flastera tekao je postupno, od spremišnog preko matriksnog tipa, do hibridnog spremišno-matriksnog tipa s membranom koja kontrolira oslobađanje opioidnog analgetika i pristizanje u sistemsku cirkulaciju. Transdermalni sustavi matriksnog tipa bolji su u odnosu na transdermalne sustave spremišnog tipa u pogledu sigurnosti primjene i zbog nemogućnosti zloporabe. Hibridni matriksno-spremišni transdermalni sustavi omogućuju učinkovitiju dostavu opioidnog analgetika i imaju manju adhezivnu površinu u odnosu na matriksne spremišne sustave. Jedan od bitnih stavaka je sigurnosno preklapanje i zbrinjavanje potrošenog flastera. Istrošeni flaster i dalje sadrži značajnu količinu opioidnog analgetika u sebi, te je zabunom moguće upotrijebiti flaster s opioidnim analgetikom, što može biti kobno, posebice u djece. Stoga se u uputama o lijeku naglašava sigurno zbrinjavanje istrošenih transdermalnih sustava (flastera). Jedan od koncepata u razvoju je korištenje prezasićenih (supersaturiranih) formulacija s opioidnim analgeticima za transdermalnu upotrebu. Transdermalna dostava posljedica je visokog termodinamičkog potencijala otopine ili matriksa s opioidnim analgetikom, uslijed kojeg dolazi do difuzije opioidnog analgetika iz prezasićenog vehikuluma kroz kožu u sistemsku cirkulaciju. Kod ovakvih oblika opasnost predstavlja točnost doziranja i sigurnost primjene. Navedeni nedostatci mogli bi se prevladati ugradnjom prezasićenog vehikuluma u novi terapijski sustav, odnosno razvojem uređaja/složenog sustava dostave koji bi osigurao kontrolirano doziranje lijeka. Iontoforeza je transdermalni oblik dostave koji koristi tok električne struje kroz kožu. U električnom polju putuju nabijeni ioni, te nastaje elektroosmotski tok. Prednost iontoforeze (uređaj *IONSYS*®) je neinvazivnost, sigurnost primjene i izbjegavanje zloporaba. Nedostaci iontoforetskog sustava *IONSYS*® su povećanje propusnosti kože s vremenom primjene i pojavnost eritema na koži. Zbog toga sustav mora biti dobro programiran i kontroliran. Povećana transdermalna propusnost tijekom primjene se mora uračunati kroz vrijeme primjene opiodnog analgetika. Uređajem *IONSYS*® se korigira primijenjena doza opioidnog analgetika, odnosno periodi aplikacije traju kraće, što je ukupna primjena dulja. U istraživanjima je koncept uređaja koji koristi napon, a ne električnu struju kao iontoforeza. U tom istraživanom uređaju u električnom polju nastaje gradijent sile koji uzrokuje kretanje vehikuluma koji pak nosi uklopljeni

opiodni analgetik kroz kožu. Sonoforeza je bila istraživana kao metoda dostave opiodnih analgetika. Dokazan je uspješan prijenos opioidnih analgetika kroz kožu, ali istraživanja nisu nastavljena.

U fazi kliničkih ispitivanja je transdermalni oblik novog opioidnog analgetika sufentanila, dok su već odobreni fentanil i buprenorfin zastupljeni u nizu kliničkih istraživanja transdermalnih oblika. Brojna klinička ispitivanja provode se s ciljem proširenja terapijskih indikacija postojećih opioidnih analgetika s liječenja karcinomske boli na liječenje bolova u leđima (križobolje koja predstavlja veliki javno-zdravstveni problem) ili liječenja postoperativnih bolova. Registriran je cijeli niz transdermalnih flastera fentanila i buprenorfina, dok je od inovativnih medicinskih uređaja registriran samo jedan, intoforetski sustav *IONSYS*®.

Istraživanja mogućnosti nazalne primjene opioidnih analgetika rezultirala su pripravcima na tržištu. Trenutno su dva pripravka registrirana u EU centraliziranim postupkom. Nazalni terapijski sustavi opioida razvijani su na modelima glodavaca zbog velike površine olfaktorne sluznice, ali kao model prikladniji su papkari (koze ili ovce), jer imaju sličnu veličinu olfaktornog područja nosne sluznice ljudima, no daleko su veće životinje te se vrlo rijetko koriste u ispitivanjima u odnosu na glodovace. Opioidni analgetici primjenjuju se nazalno za liječenje iznenadne jake „probijajuće“ karcinomske boli. Nazalna primjena omogućuje direktnu dostavu opioidnog analgetika u mozak. Sam prijenos iz nosne šupljine u središnji živčani sustav nije još do kraja razjašnjen, te su istraživanja usmjerena u razvoj oblika koji pospješuju permeaciju kroz nosnu sluznicu i produljuju vrijeme zadržavanja na nosnoj sluznici.

Anatomske i fiziološke karakteristike nosne šupljine ometaju odlaganje lijekovitih pripravaka na željena mjesta u nosnoj šupljini. Uloga nosne šupljine sa svojim anatomskim podjedinicama (nosne školjke) je zadržavanje čestica koje mogu oštetiti daljnje dišne putove. Stoga dostava na željeno mjesto u nosnoj šupljini nije jednostavna. Drugi ograničavajući faktor je mukocilijarni klirens, odnosno kratko vrijeme zadržavanja pripravka na željenom mjestu sluznice nosne šupljine. Lipofilnost i veličina molekula su bitni faktori koji određuju permeabilnost kroz nosnu sluznicu. Lipofilnije i manje molekule bolje prolaze kroz sluznicu. Također pH nosne sluznice u odnosu prema pKa određuje koliko je molekula ionizirana, te posljedično utječe i na apsorpciju. Svojstva idealnog lijeka za nazalnu primjenu su lipofilnost, mala

molekulska masa, neutralnost pri fiziološkom pH te potentnost (mogućnost otapanja djelotvorne doze u ograničenom volumenu otapala - do 150 μL po nosnici).

Registrirani pripravak *PecFent*® koristi načelo produljenog zadržavanja na mjestu primjene. Radi se o *in situ* gelirajućem sustavu temeljenom na pektinu. Registrirani pripravak *Instanyl*® pomoću pufera ostvaruje optimalan pH i fentanil se efikasno apsorbira kroz sluznicu nosa.

Ovaj put primjene će u budućnosti sigurno još više dobiti na važnosti u primjeni opioidnih analgetika, usporedno s razvojem inovativnih terapijskih sustava i odgovarajućih medicinskih proizvoda koji će osigurati njihovu optimalnu depoziciju unutar nosne šupljine. Početna ispitivanja su uključivala nazalnu primjenu morfina s kitozanskim česticama. U današnjim kliničkim ispitivanjima ispituju se nove formulacije fentanila, te mogućnost nazalne primjene opioidnog analgetika sufentanila. Ovo pokazuje proširenje mogućnosti i razvoj novih nazalnih pripravaka, uz razvoj novih tehnologija dostave (primjer je uređaj za dostavu u nosnu šupljinu iz studije Hoekmann i sur. (78)) koji omogućava bolju lokalizaciju pripravka na nosnoj sluznici.

Transmukozna oralna primjena je među prvim razvijenim neparenteralnim putovima primjene opioidnih analgetika. Razvoj je tekao postupno, u koracima, od lizaljki (draže), prema trenutno raspadljivim tabletama za sublingvalnu primjenu (koje rezultiraju krivuljom ovisnosti koncentracije lijeka u plazmi o vremenu sličnom onoj nakon primjene intravenskog bolusa), dalje s bukalnom primjenom koja osigurava dugotrajniji analgetski učinak, u kojoj danas najrazvijenije oblike predstavljaju mukoadhezivni oralni filmovi. Oralna transmukozna primjena zastupljena je i u sustavima PCA, u obliku sublingvalnih tableta kombiniranih s uređajem za doziranje.

Tvari molekulske mase veće od 20 kDa se vrlo slabo apsorbiraju kroz sluznicu usne šupljine. pKa ljekovite tvari je bitan faktor jer pH usne šupljine koji iznosi od 6,2 do 7,0 utječe na stupanj ionizacije lijekovitih tvari, a time i na lipofilnost, te posljedično apsorpciju.

Transmukozni oblici pokrivaju širok raspon potreba, od brze trenutne analgezije koja se postiže primjenom opioidnih analgetika u obliku raspadljivih sublingvalnih tableta, do dugotrajnije analgezije kod bukalne primjene opioidnih analgetika u obliku mukoadhezivnih oralnih filmova, koji osiguravaju farmakokinetički profil sličniji onom kod primjene transdermalnog flastera (niža vršna koncentracija i

duže djelovanje). Razvojem oblika i tehnologije zbog vrlo male invazivnosti primjene i lake dostupnosti usne šupljine (postiže se dobra suradljivost) transmukozni oralni oblici imaju veliki potencijal daljnjeg razvoja.

U kliničkim ispitivanjima nalaze se fentanil i buprenorfin u obliku sublingvalnih sprejeva te bukalne tablete sufentanila. Dosada u EU nije bilo registriranih sublingvalnih sprejeva s opioidnim analgeticima, dok je u SAD-u registriran sublingvalni sprej fentanila *Subsys*®. Također sufentanil nije bio šire primjenjivan. Registrirani su pripravci u obliku sublingvalnih tableta, bukalnih tableta, oralnih mukoadhezivnih filmova i lizaljka/dražeja.

Mogućnosti pulmonalne primjene opiodnih analgetika u fokusu su suvremenih istraživanja. Trenutno još nema odobrenih pripravaka opioidnih analgetika za taj put primjene. Problem predstavlja varijabilnost plućne funkcije npr. kod KOPB i astme (postoji mnogo slučajeva neotkrivenog KOPB-a) i primjena ispravne tehnike disanja. Kod opstrukcije dišnih putova značajno se smanjuje efikasnost pulmonalne dostave lijekova. Također postoji i opasnost od hiperreaktivnosti pluća na opioidne analgetike, može doći do alergijske reakcije gušenja kod njihove primjene, što može rezultirati i fatalnim posljedicama. Usto, problem predstavlja učinkovitost dostave djelatne tvari u pluća, te pitanje točnosti doziranja, s obzirom da za uspješnu pulmonalnu dostavu djelatna tvar treba stići sve do samih plućnih alveola.

Ključni faktor u pulmonalnoj dostavi je aerodinamički promjer čestica. Aerodinamički promjer čestica ovisi o obliku, veličini i gustoći čestica. Samo čestice definiranog aerodinamičkog promjera (od 0,5 do 2,0 μm) odlažu se u alveole i ostvaruju željeni učinak. U razvoju su dosada bila tri sustava za pulmonalnu primjenu opioidnih analgetika. Sustav *AERx*® generira aerosol definirane veličine čestica. Otopina se propušta (ekstrudira) kroz membranu s laserski izbušenim rupicama definiranog promjera, te formira aerosol čestica definiranog promjera. Sustav *Fentanil TAIFUN*® je sustav praška inhalata (DPI). U tom sustavu fentanil je adsorbiran na čestice nosača, te se oslobađa prolaskom kroz dišni sustav. Čestice nosača zaostaju u ždrijelu, a čestice fentanila putuju do alveola. Sustav formulacije *AeroLEF*® sastoji se od otopine slobodnog fentanila i fentanila uklopljenog u liposme. Liposomi osiguravaju produljeno djelovanje, dok neuklopljeni fentanil omogućuje trenutno djelovanje.

Pitanje budućnosti pulmonalne primjene opidnih analgetika je trenutno neizvjesno. Nema aktivnih kliničkih ispitivanja ni odobrenih oblika. Pitanje je koje prednosti pulmonalna primjena donosi u odnosu prema drugim putovima primjene opiodnih analgetika.

U okviru neparenteralnih putova primjene opioidnih analgetika postoji koncept djelomično kontrolirane anagezije od strane pacijenta (PCA). Iako engleski naziv PCA označava analgeziju koju pacijent sam kontrolira, radi se o sustavu u kojem pacijent samo daje signal o potrebnoj novoj dozi lijeka kada bol jača, dok sustav elektronički određuje vrijeme i dozu opiodnog analgetika. Sustavi PCA su uređaji s algortimom kontrole doziranja lijeka određenim putom primjene. Primjeri odobrenih PCA sustava su *Zalviso*™, koji dozira sublingvalne tablete fentanila i *IONSYS*®iontoforetski transdermalni sustav.

5. ZAKLJUČCI

Potencijal neparenteralne primjene opioidnih analgetika u liječenju jake boli nije još uvijek u potpunosti iskorišten. Mogući napredak obuhvaća razvoj novih tehnologija dostave opioidnih analgetika (razvoj inovativnih pripravaka i medicinskih proizvoda u skladu s regulatornim zahtjevima), korištenje novih opioidnih analgetika (uvođenje sufentanila u kliničku upotrebu) i razvoj novih terapijskih smjernica o ispravnoj primjeni inovativnih pripravaka opioidnih analgetika i medicinskih proizvoda.

Neparenteralna primjena opioidnih analgetika obuhvaća nazalnu, transdermalnu, pulmonalnu i oralnu transmukoznu primjenu (koja obuhvaća sublingvalnu i bukalnu primjenu). Istraživanja transdermalne, oralne transmukozne i nazalne primjene rezultirala su odobrenim pripravcima. Pulmonalna primjena još uvijek je istraživački koncept bez odobrenih pripravaka.

Anatomska, fiziološka i histološka svojstva pojedinog puta primjene definiraju svojstva i mogućnosti primjene opioidnih analgetika. Inovativni pripravci opioidnih analgetika dizajnirani su da svladaju fiziološke, anatomske i histološke prepreke te iskoriste specifičnosti pojedinog puta primjene. Svaki put primjene opioidnih analgetika ima svoje kritične parametre koji ga definiraju. U nazalnoj primjeni glavni kritični parametri su mukocilijarni klirens i mali volumen u kojem treba biti sadržana djelatna tvar. Najveću prepreku transdermalnoj primjeni predstavlja barijerna uloga rožnatog sloja. Za sublingvalnu primjenu kritični parametri su velika pokretnost i mala površina sublingvalne sluznice, a u bukalnoj primjeni to je mogućnost sigurnog zadržavanja pripravka na mjestu primjene. Kod pulmonalne primjene od presudne važnosti je aerodinamički promjer čestica.

Nazalna primjena opioida prikladna je za liječene iznenadne brze „probijajuće“ boli zbog brzog prijenosa opioidnih analgetika u CNS putem olfaktornog živca i trigeminusa. Nedostatak nazalne primjene je nemogućnost dugog djelovanja, zbog kratkog vremena zadržavanja pripravka na sluznici uzrokovanog mukocilijarnim klirensom. Istraživanja problema nazalne dostave djelatne tvari rezultirala su inovativnim pripravcima opioidnih analgetika, od kojih su dva odobrena (*Instanyl*® i *PecFent*®).

Transdermalna primjena opioidnih analgetika prikladna je za liječenje dugotrajne jake boli. Dizajn transdermalnih sustava (flastera ili naljepaka) omogućuje kontinuirano oslobađanje opioidnog analgetika kroz nekoliko dana. Istraživanja transdermalne primjene rezultirala su odobrenim inovativnim medicinskim proizvodom *IONSYS*®-om koji koristi iontoforezu. Ostali transdermalni

koncepti u istraživanjima primjene opioidnih analgetika su sonoforeza, dostava uz pomoć električnog polja, primjena prezasićenih vehikuluma i primjena prolijekova.

Oralna transmukozna primjena prikladna je za liječenje brze „probijajuće“ boli. Razvoj oralne transmukozne primjene tekao je postupno, te je rezultirao nizom odobrenih oblika pripravaka: lizalima, sublingvalnim sprejom, sublingvalnim tabletama, bukalnim tabletama i bukalnim filmovima. Primjer odobrenog inovativnog medicinskog proizvoda za sublingvalnu primjenu sufentanila je *Zalviso*™.

Pulmonalna primjena opioidnih analgetika je istraživački koncept. Razvijani su sustavi dostave s liposomima, praškom inhalata i aerosoli otopine, u kombinaciji s električnim atomizatorima. Zbog rizika neučinkovite dostave u bolesnika s astmom i KOPB-om, mogućeg bronhospazma nakon primjene, nikad nisu ušli u kliničku primjenu.

Zaključno, put i način primjene te farmaceutski oblik utječu na farmakokinetički profil primijenjenog opioidnog analgetika. Inovativni neparenteralni oblici opioidnih analgetika omogućuju bolju kontrolu analgezije, smanjenje nuspojava, bolju suradljivost, sigurniju primjenu i nove kliničke indikacije postojećih djelatnih tvari. Od velike je važnosti poznavanje kritičnih svojstava inovativnih terapijskih sustava o kojima ovisi mogućnost poboljšanja ishoda liječenja boli, odnosno individualizacije liječenja boli.

6. LITERATURA

1. Zorc B. Opioidni analgetici. Kem Ind. 2004; 53(5):209-216
2. Loetsch J, Walter C, Parnham MJ, Oertel BG, Geisslinger G. Pharmacokinetics of Non-Intravenous Formulations of Fentanyl. Clin Pharmacokinet 2013; 52:23-36.
3. Lane ME. The transdermal delivery of fentanyl. Eur J Pharm Biopharm 2013; http.//dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.01.018.
4. Santos P, Watkinson AC, Hadgraft J, Lane ME. Formulation issues associated with transdermal fentanyl delivery. Int J Pharm 2011; 416:155-159.
5. Foster D, Upton R, Christrup L, Popper L. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal versus intravenous fentanyl in patients with pain after oral surgery. Ann Pharmacother 2008; 42:1380-7.
6. Palmer PP, Royal MA, Miller RD. Novel delivery systems for postoperative analgesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2014; 28:81-90.
7. Farr SJ, Otulana BA. Pulmonary delivery of opioids as pain therapeutics. Adv Drug Deliv Rev 2006; 58:1076-1088.
8. Anselmo AC, Mitragotri S. An Overview of Clinical and Commercial Impact of Drug Delivery Systems. J Control Release 2014; doi:10.1016/j.jconrel.2014.03.053.
9. Yang J, Han S, Zheng H, Dong H, Liu J. Preparation and application of micro/nano particles based on natural polysaccharides. Carbohydr Polym 2015; http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.01.029.
10. Silva MAB, Borges AF, Silva C, Coelho JFJ, Simoes S. Mucoadhesive oral films: The potential for unmet needs. Int J Pharm 2015; 494:537-551.
11. European Association for Palliative Care: Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Available at: http://www.eapcnet.eu/Themes/Clinicalcare/EAPCOpioidGuidelines2012.aspx. Accessed April 25, 2016.*

12. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: An EPCRC opioid guidelines project. Palliat Med 2010; 25(5):578-596.
13. Jack DB. One Hundred Years of Aspirin. Lancet 1997; Vol. 350, 9075, pg 437-439.
14. Francetić I, Vitezić D. ur. Osnove kliničke farmakologije. Medicinska naklada; 2007, str.264-268.
15. Vrhovac Božidar i sur. ur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada; 2007, str. 493-501.
16. Puljak L, Sapunar D. Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli. Medicus 2014; 23: 7-13.
17. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Medicinska naklada; 2006, str. 598-609.
18. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Medicinska naklada; 2003, str. 52-65, 432-441, 533
19. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors. Neuron 2007; 55(3):353-64.
20. European Medicines Agency: Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. EMA/CHMP/970057/2011. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143769.pdf. Accessed April 25, 2016.*
21. World Health Organisation (WHO): Pain Relief Ladder For Cancer Pain Relief. *Available at: www.who.int/cancer/palliative/painladder/en. Accessed May 22, 2016.*
22. Huxtable RJ, Schwartz S. The Isolation of Morphine-First principles in Science and Ethics. Mol Interv 2001; Vol. 1, No 4, 189-191.
23. Schmitz R. Friedrich Wilhelm Sertuerner and the Discovery of Morphine. Pharm Hist 1985; Vol. 27, No. 2, 61-74.
24. Stevens RA, Ghazi SM. Routes of Opioid Analgesic Therapy in the Management of Cancer Pain.Cancer Control 2000; Vol. 7, No.2.

25. Cooper GM, Hausman RE. Stanica-Molekularni pristup. Medicinska naklada; 2004, str. 550-562.
26. HALMED:Baza lijekova: skupina opioidnih analgetika ATK N02A. *Available at: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati. Accessed April 25, 2016.*
27. National Institutes of Health:ClinicalTrials.gov. Opioid pain studies. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=opioid+pain+studies. Accessed April 30, 2016.*
28. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1). *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140482.pdf. Accessed January 7, 2017.*
29. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale-Applying a Research Tool in Clinical Practice. Psychiatry 2007; 4(7): 28–37.
30. EAPC: smjernice EPCRC. *Available at: http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0269216310395871 . Accessed January 16, 2017.*
31. PDQ (Physician Data Query): Levels of Evidence for Supportive and Palliative Care Studies. *Available at: https://www.cancer.gov/publications/pdq/levels-evidence/supportive-care#section/_3. Accessed January 11, 2017.*
32. Razina preporuka prema GRADE klasifikaciji. *Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376019/ . Accessed January 7, 2017.*
33. Use of Opioid Analgesics in the Treatment of Cancer Pain: Evidence-based Recommendations from the EAPC. *Available at: http://www.epcrc.org/publication_listfiles.php?id=mKSDu3SdcE9qsqhhgXk6. Accessed September 17, 2016.*

34. FDA: ERLA REMS. *Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/rems/ERLA_2017-05-26_Full.pdf. Accessed February 7, 2018.*
35. Hrvatsko društvo za liječenje boli: Smjernice o upotrebi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli. *Available at: http://www.hdlb.org/wp-content/uploads/2014/09/Smjernice-o-uporabi-opioida-za-lijecenje-kronicne-nekarcinomske-boli.-pdf.pdf. Accessed January 29, 2018.*
36. Fizičko-kemijska svojstva morfina. *Available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5288826#section=Top. Accessed January 16, 2017.*
37. Definicija morfina . *Available at: https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/ConceptReport.jsp?dictionary=NCI_Thesaurus&ns=NCI_Thesaurus&code=C62051. Accessed January 16, 2017.*
38. Metabolizam morfina. *Available at: https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=PMC3276770_11011_2011_9274_Fig1_HTML&req=4. Accessed January 16, 2017.*
39. Svojstva hidromorfona. *Available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284570#section=Top. Accessed January 16, 2017.*
40. HALMED: Sažetak opisa svojstava lijeka: Palladone SR. *Available at: http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-07-01-88.pdf. Accessed December 19, 2016.*
41. Murray A, Hagen NA. Hydromorphone. J Pain Symptom Manage. 2005; 29(5 Suppl):S57-66.
42. Chemspider: Kemijske strukture: kitozan, hidromorfon, sufentanil. *Available at: http//www.chemspider.com. Accessed June 14, 2016.*

43. HALMED: Sažetak opisa svojstava lijeka: *Transtec®. Available at: http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-02-22.pdf. Accessed May 20, 2016.*
44. Svojstva buprenorfina. *Available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644073#section=Top. Accessed December 18, 2016.*
45. HALMED: Sažetak opisa svojstava lijeka: *Laribon®. Available at: file:///C:/Users/moro/Downloads/SPC_UP-I-530-09-14-01-404%20(1).pdf. Accessed December 18, 2016.*
46. Francetić I. i sur. ur. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada; 2010, str. 540.
47. Metabolizam buprenorfina. *Available at: http://pharmrev.aspetjournals.org/content/65/2/578#sec-2. Accessed December 19, 2016.*
48. Svojstva fentanila. *Available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3345#section=Top. Accessed February 7, 2017.*
49. Schwilden H. A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. European Journal of Clinical Pharmacology 1981; Vol. 20, Issue 5, pp 379–386.
50. Stanley TH. The Fentanyl Story. J Pain 2014; Vol. 15, No. 12, pp 1215-1226.
51. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age: a simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. J Pharmacol Exp Ther. 1987; 240(1):159–66.
52. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC. Clinical Anesthesia. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business; 2009, str. 142-150.
53. Yassen A, Olofsen E, Romberg R i sur. Mechanism-based PK/PD modeling of the respiratory depressant effect of buprenorphine and fentanyl in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 2006/12/23 ed. 2007;81(1):50–8.
54. Svojstva sufentanila. *Available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/41693#section=Top Accessed January 16, 2017.*

55. Definicija vremena poluživota ovisnog o duljini doziranja (engl. $CST_{½}$). *Available at: https://www.openanesthesia.org/context-sensitive_half_time/. Accessed January 16, 2017.*

56. Egan TD. Remifentanil Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Clinical Pharmacokinetics 1995; Volume 29, Issue 2, pp 80–94

57. Svojstva remifentanila. *Available at: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60815#section=Top. Accessed January 16, 2017.*

58. Chemspider: struktura remifentanila. *Available at: http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.54803.html?rid=33262d76-aeeb-4d28-b55a-44f1496575a7. Accessed December 19, 2016.*

59. Metabolizam remifentanila. *Available at: http://www.noranaes.org/logbook/resources/Ebooks/Miller1/Miller%20-%20Anesthesia%206th%20Ed/das/book/body/0/1255/I250.html. Accessed February 11, 2017.*

60. Hafner A, Škrinjar D, Filipović-Grčić J. Mogućnosti nazalne primjene lijekova.Farmaceutski glasnik 2014; 5:70.

61. Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics, 4th Edition.Churchill Livingstone Elsevier; 2013, str. 638-697.

62. Perrie Y, Rades T. FASTtrack: Pharmaceutics - Drug Delivery and Targeting, Second Edition. Pharmaceutical Press; 2012, str. 1-24.

63. Torres LM, Revnic J, Knight A, Perelman M. Relationship between Onset of Pain Relief and Patient Satisfaction with Fentanyl Pectin Nasal Spray for Breakthrough Pain in Cancer. J Palliat Med 2014; Vol.17, No. 10.

64. Taylor D, Radbruch L, Revnic J, Torres LM, Ellershaw JE, Perelman M. A Report on the Long-term Use of Fentanyl Pectin Nasal Spray in Patients With Recurrent Breakthrough Pain. J Pain Symptom Manage 2013; http://dx.doi.org./10.1016/j.jpainsymman.2013.07.012

65. HALMED: Sažetak opisa svojstava lijeka: *PecFent*®. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001164/WC500096493.pdf. Accessed May 7, 2017.*

66. Slike *PecFent*®. *Available at: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/pharmacie-et-medecine/article/2011/11/17/pecfent-100-ug-et-400-ugdose_114111#. Accessed February 10, 2018.*

67. HALMED: Sažetak opisa svojstava lijeka: *Instanyl*®. *Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000959/WC500033141.pdf. Accessed May 8, 2017.*

68. Oblici *Instanyl*®-a. *Available at: https://instanyl.no/instanyl/. Accessed May 9, 2017.*

69. Panos I, Acosta N, Heras A. New Drug Delivery Systems Based on Chitosan. Current Drug Discovery Technologies 2008; Vol.5, No. 4, pp 333-341(9)

70. Casettari L, Illum L. Chitosan in nasal delivery systems for therapeutic drugs. J Control Release 2014; Vol 190: 189-200.

71. Qing-Xi W, Dong-Qiang L, Shan-Jing Y. Design of Chitosan and Its Water Soluble Derivatives-Based Drug Carriers with Polyelectrolyte Complexes. Mar Drugs 2014; 12(12): 6236–6253.

72. Pavis H, Wilcock A, Edgecombe J, Carr D, Manderson C, Church A, Fisher A. Pilot Study of Nasal Morphine-Chitosan for the Relief of Breakthrough Pain in Patients with Cancer. J Pain Symptom Manage 2002; Vol. 24, No. 6.

73. Deer TR, Leong MS, Gordin V. ur. Treatment of Chronic Pain by Medical Approaches the American Academy of Pain Medicine. Springer; 2015. str. 99-166.

74. Christensen KS, Cohen AE, Mermelstein FH, Hamilton DA, McNicol E, Babul N, Carr DB. The Analgesic Efficacy and Safety of a Novel Intranasal Morphine Formulation (Morphine plus Chitosan), Immediate Relese Oral Morphine, Intravenous Morphine, and Placebo in a Postsurgical Dental Pain Model. Anesth Analg 2008; Vol. 107, No. 6.

75. Hoekman JD, Srivastava P, Ho RJY. Aerosol-Stable Peptide-Coated Liposome Nanoparticles: A Proof-of-Concept Study with Opioid Fentanyl in Enhancing Analgesic Effects and Reducing Plasma Drug Exposure. J Pharm Sci 2014; Vol. 103, 2231-2239.

76. Hillery AM, Lloyd AW, Swarbrick J. ur. Drug Delivery and Targeting: For Pharmacists and Pharmaceutical Scientists. CRC Press; 2001, str. 145-299.

77. Jednoslovne i troslovne kratice aminokiselina. *Available at: http://www.fao.org/docrep/004/Y2775E/y2775e0e.htm. Accessed April 24, 2018.*

78. Hoekman JD, Ho RJY. Enhanced Analgesic Response After Preferential Delivery of Morphine and Fentanyl to the Olfactory Epithelium in Rats. Anesth Analg 2011; Vol. 113, No. 3.

79. National Institutes of Health:ClinicalTrials.gov. Opioid AND intranasal. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Opioid+AND+intranasal +&Search=Search. Accessed April 25, 2018.*

80. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations: Fentanyl *Available at: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm. Accessed April 28, 2018.*

81. Čajkovac M. Kozmetologija. Naklada Slap; 2005, str 11-60.

82. Shargel L, Wu-Pong S, Yu A. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics. McGraW-Hill Education; 2012, str. 469-524.

83. McKelvey K, Jackson CJ, Xue M. Activated protein C: A regulator of human skin epidermal keratinocyte function. World J Biol Chem 2014; May 26; 5(2): 169–179.

84. Struktura kože. *Available at: http://histologyolm.stevegallik.org/node/353. Accessed August 10, 2016.*

85. Kress HG, Boss H, Delvin T, Lahu G, Lophaven S, Marx M, Skorjanec S, Wagner T. Transdermal fentanyl matrix patches Matrifen® and Durogesic Dtrans® are bioequivalent. Eur J Pharm and Biopharm 2010; 75, 225-231

86. Strauss S, Bourne DWA. Mathematical Modeling of Pharmacokinetic Data. CRC Press; 1995, str.19-56.

87. Spline interpolacije. *Available at: https://web.math.pmf.unizg.hr/~nela/nadpredavanja/15nb_dodatak.pdf. Accessed May 25, 2017.*

88. Notari RE. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics: An Introduction, Fourth Edition. CRC Press; 1986, str. 124-128.

89. Prikazi uređaja *IONSYS® Available at: http://www.ionsys.com/. Accessed January 18, 2017.*

90. Schroeder B, Nickel U, Meye E, Lee G. Transdermal delivery using a novel electrochemical device, Part 1: Device Design and in vitro release/permeation of fentanyl. J Pharm Sci 2012; 101: 245-255

91. Schroeder B, Nickel U, Meye E, Lee G. Transdermal delivery using a novel electrochemical device, Part 2: In vivo study in humans. J Pharm Sci 2012; 101: 2262-2268

92. Wang JJ, Liu KS, Sung KC, Tsai CY, Fang JY. Skin permeation of buprenorphine and its ester prodrugs from lipid nanoparticles: lipid emulsion, nanostructured lipid carriers and solid lipid nanoparticles. J Microencapsul 2009; Vol. 26, Iss. 8, 734-41.

93. Boucaud A, Machet L, Arbeille B i sur. In vitro study of low-frequency ultrasound-enhanced transdermal transport of fentanyl and caffeine across human and hairless rat skin. Int J Pharm 2001; 228:69-77

94. National Institutes of Health:ClinicalTrials.gov.Opioid AND Transdermal. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Opioid+AND+Transdermal&Search=Search. Accessed April 25, 2018.*

95. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations: Buprenorphine *Available at: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/search_product.cfm. Accessed April 28, 2018.*

96. Prikazi uređaja *AERx® Available at: http://www.aradigm.com/. Accessed January 19, 2017.*

97. Oprea D. Inhaled fentanyl. U: Sinatra RS, Jahr JS, Watkins-Pitchford JM. ur. The Essence of Analgesia and Analgesics. Cambridge University Press; 2011, str. 444-447.

98. Overhoff KA, Clayborough R, Crowley M. Review of the TAIFUN® multidose dry powder inhaler technology. Drug Dev Ind Pharm 2008; 34(9): 960-5

99. Priopćenje *Akela Pharma-e* o prekidu razvoja programa *Fentanyl TAIFUN®-a*. *Available at: http://www.oindpnews.com/2011/08/akela-discontinues-inhaled-fentanyl-development-program/ . Accessed May 26, 2017.*

100. *AeroLEF®. Available at: http://www.jpain.org/article/S1526-5900(08)00186-7/abstract. Accessed February 2, 2018.*

101. Rapid Onset and Sustained Effect Delivery System (*ROSE-DS*). *Available at: https://www.biospace.com/article/releases/ym-biosciences-subsidiary-delex-therapeutics-inc-announces-enrollment-of-first-patient-in-phase-iib-trial-for-the-treatment-of-acute-pain-with-aerol/. Accessed February 3, 2018.*

102. Kliničko ispitivanje *AeroLEF®*- II. faza. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=AeroLEF&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=4&phase=0&phase=1&phase=2&phase=3&Search=Apply. Accessed February 3, 2018.*

103. Dvojnost sastava sustava *AeroLEF®*. *Available at: https://www.trudellmed.com/sites/default/files/inline-files/aeii_studysummary.pdf. Accessed February 5, 2018.*

104. Misra A, Jinturkar K, Patel D, Lalani J, Chougule M. Recent advances in liposomal dry powder formulations: preparation and evaluation. Expert Opin Drug Deliv 2009; 6:1.

105. Slika nebulizatora *AeroEclipse BAN®*. *Available at: https://www.trudellmed.com/aeroeclipse-breath-actuated-nebulizer. Accessed February 5, 2018.*

106. National Institutes of Health:ClinicalTrials.gov. AERx OR AeroLEF OR fentanyl TAIFUN. *Available at:*

https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=AERx+OR+AeroLEF+OR+fentanil+TAIFUN&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search. Accessed May 5, 2018.

107. National Institutes of Health:ClinicalTrials.gov. Opioid AND Pulmonary. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Opioid+AND+Pulmonary&Search=Search. Accessed April 25, 2018.*

108. Sublingual mucosa as a route for systemic drug delivery. *Available at: http://www.ijppsjournal.com/Vol3Suppl2/1092.pdf. Accessed January 25, 2018.*

109. Schug SA, Ting S. Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. Drugs 2017; 77(7):747-763

110. *Onsolis®. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/022266s017s018lbl.pdf#page=32. Accessed February 2, 2018.*

111. *Subsys™*. Available at: *https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202788s000mg.pdf. Acce*ssed February 1, 2018.

112. *Apta*r UDS-pumpica sprej. *Available at: https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/aptar-pharma-sublingual-unit-dose-spray-0001. Accessed January 31, 2018.*

113. *Subsys™*:Sastojci. *Available at: https://www.rxlist.com/subsys-drug.htm. Accessed February 1, 2018.*

114. Taylor DR. Single-dose fentanyl sublingual spray for breakthrough cancer pain. Clin Pharmacol 2013; 5: 131-141

115. *Subsys™*: Upute za upotrebu. *Available at: https://www.subsys.com/assets/subsys/client_files/files/MedicationGuide.pdf. Accessed February 1, 2018.*

116. *Zalviso™. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002784/WC500194968.pdf. . Accessed January 30, 2018.*

117. National Institutes of Health:ClinicalTrials.gov. Opioid AND Sublingual. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Opioid+AND+Sublingual &Search=Search. Accessed April 28 , 2018.*

118. National Institutes of Health:ClinicalTrials.gov. Opioid AND Buccal. *Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Opioid+AND+Buccal&Search=Search. Accessed April 28, 2018.*

POPIS SKRAĆENICA

A	Površina kroz koju se odvija difuzija (Fickov zakon)
A	Ukupna količina lijeka (Higuchijeva kinetika)
A_1	Količinu lijeka u centralnom odjeljku
A_2	Količina lijeka u perifernom odjeljku
A_i	Količina lijeka u odjeljku A_i
AND	Logički operator I
ASK	Acetilsalicilna kiselina
AUC	Površina ispod krivulje (engl. *area under the curve*)
C_1	Koncentracija u centralnom odjeljku
C_2	Koncentracija u perifernom odjeljku
cAMP	Ciklički adenozin monofosfat
C_e^{γ}	Koncentracija fentanila na efektorskom mjestu
CGI	Mjera sekundarnog učinka analgezije (engl. *Clinical Global Impression*)
CHMP	Povjerenstvo za lijekove za humanu upotrebu (engl. *The Committee for Medicinal Products for Human Use*)
CL	Totalni klirens
C_{max}	Vršna koncentracija
CNS	Centralni nervni sustav (Središnji živčani sustav)
$C_p(t)$	Koncentacija lijeka u plazmi u ovisnosti u vremenu t
C_s	Topljivost lijeka u matriksu (Higuchijeva kinetika)
$CST_{½}$	Vrijeme poluživota lijeka ovisno o duljini doziranja (engl. *context sensitive time*)
CYP	Citokrom P 450
D	Koeficijent difuzije (Fickov zakon)
dc	Diferencijal koncentracije
Dirac(t)	Diracova delta funkcija u vremenu t

DMPC	1,2-dimiristol-sn-glicero-3-fosfokolin
DMPG	1,2-dimiristol-sn-glicero-3-fosfoglicerol
D_V	Koeficijent difuzije lijeka u matriksu (Higuchijeva kinetika)
dx	Diferencijal pomaka
E_0	Bazalna farmakodinamička aktivnost
EAPC	Europskog udruženja za palijativnu skrb (engl. *European Association for Palliative Care*)
EC_{50}	Koncentracija fentanila kod pola maksimalnog farmakodinamičkog učinka
EEG	Elektroencefalogram
EMA	Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency)*
E_{max}	Maksimalna farmakodinamička aktivnost
EPCRC	Europska radna skupina za istraživanja palijativne skrbi (engl. *European Palliative Care Research Collaborative*)
ERLA-REMS	Smjernice za smanjenje rizika primjene opiodnih analgetika s produljenim oslobađanjem/djelovanjem (engl. *Extended-release and long acting opioid analgesics risk evaluation and mitigation strategy*)
F	Bioraspoloživost (engl. b*ioavailability*)
$f_D(t)$	Funkcija ovisnosti dispozicije lijeka o vremenu t
FDA	Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (engl. *Food and Drug Administration*)
$f_I(t)$	Funkcija ovisnosti ulaska lijeka o vremenu t
$f_{I,\ apsorpcija}$	Funkcija apsorpcije (koncentracije)
$f_{I,bolus}(t)$	Funkcija distribucije bolusa
$f_T(t)$	Funkcija prijenosa fentanila u CNS
GRADE	Vrednovanje preporuka, procjena, razvoja i sustava ocjenjivanja (engl. *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation System*)

HALMED	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
HUVEC	Humana linija umbilikalnih stanica endotela vena (engl. *Human Umbilical Vein Endothelial Cells*)
ICH	Međunarodna konferencija za harmonizaciju (engl. *The International Conference on Harmonisation*)
IN	Intranazalna primjena (engl. i*ntranasal delivery*)
IV	Intravenska primjena (engl. i*ntravenous delivery*)
IV PCA	Inravenska analgezija (djelomično) kontrolirana od strane pacijenta (engl. i*ntravenously administered patient controlled analgesia*)
J	Tok mase u vremenu (Fickov zakon difuzije)
k_a	Konstanta apsorpcije
k_{e0}	Konstanta prijenosa prvog reda kroz krvno-moždanu barijeru
KOPB	Kronična opstruktivna plućna bolest
LLC-PK1	Svinjska stanična linija proksimalnih tubula (engl. *Lilly Laboratories Cell Porcine Kidney 1*)
m	Masa oslobođene tvari (Higuchijeva kinetika)
m	Masa
NIH	Nacionalni institut zdravlja (engl. *National Institutes of Health*)
NSAR	Nesteroidni antireumatici (engl. *NSAIL*)
palmitoil--GRGDS	Palmitoilirani-peptid (slijed aminokiselina GRGDS)
PCA	Analgezija djelomično kontrolirana od strane pacijenta (engl. p*atient controlled analgesia*)
PCD	Uputa o sigurnom korištenju, skladištenju i odlaganju pripravka (engl. *Patient counseling document*)
PD	Farmakodinamički učinak (engl. *pharmacodynamic activity*)

PID	Omjer intenziteta boli (engl. *pain intensity difference*)
PO	Peroralna primjena (engl. *peroral delivery*)
PSI	Jedinica tlaka ekvivalentna 0,07 bara (engl. *pound per square inch*)
Q	Klirens između odjeljaka
RFID	Identifikacija radio-frekvencijom (engl. *radio frequency identification*)
RGD	Tripeptidni slijed arginin-glicin-aspararginska kiselina
t	Vrijeme
$\mathbf{t_{½ke0}}$	Vrijeme potrebno za postizanje ravnoteže plazma-receptori
VAS	Vizualna analgona skala boli (engl. *visual analogue scale*)
$\mathbf{V_n}$	Volumen distribucije odjeljka n
$\boldsymbol{\alpha_i}$	Klirens odjeljka *i*
$\boldsymbol{\lambda_i}$	Konstanta prvog reda eliminacije lijeka iz i-tog odjeljka