

Fenol injekció alkalmazása fájdalomcsillapításban

Árok Renáta

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Intézeti Gyógyszertár, 1106 Budapest, Maglódi út 89-91.
arok.renata@bajcsy.hu

Bevezetés

A fenolt elsősorban antiszeptikumként ismerjük, viszketés enyhítésére és érzéstelenítésre is használják, továbbá jelentős a szerepe neurolízis következtében elért fájdalomcsillapításban. A neurolízis egy ideg vagy idegköteg átmeneti denervációja, amelyet kémiai ágensek befecskendezésével (kémiai neurolízis), krioterápiával vagy rádiófrekvenciás ablációval érnek el. A kémiai neurolízis során alkalmazandó szerek: glicerín, hipertóniás sóoldat, ammónium-sóoldat, klorokrezol. Napjainkban az eljárást többnyire etanollal vagy fenollal végzik.

Módszer és problémafelvetés

Céлом a rendelkezésünkre álló irodalmi adatok alapján áttekintést nyújtani a fenol injekcióként való alkalmazásáról a fájdalomcsillapításban. Kiemelt probléma a középüzemi-szintű gyógyszerkészítés megszűnése, amelyen keresztül korábban a néhány helyet érintő fenol injekció igény ellátás országosan megoldott volt, ezért a jelenlegi beszerezhetőségre és a magisztrális készítésre vonatkozó lehetőségekre is szeretnék kitérni.

Eredmények I.: Alkalmazás, indikációk

A kémiai neurolízis célpontja számos ideg, vagy idegköteg lehet (1. ábra). A fenol az axonok és perineurális erek fehérje denaturációját okozza. Olyan perzisztens és erőteljes fájdalmak esetében javallott, mint az előrehaladott vagy végstádiumú daganathoz, vagy nem daganathoz társuló egyéb krónikus és intenzív, gyógyszeres terápiára nem reagáló fájdalmak. Emellett izommerevség alternatív kezelésére is alkalmazzák (1. táblázat).

Eredmények II.: Hatáserősség

A fenol injekció alkalmazására nem létezik egységes irányelv, de a szakirodalmi adatok alapján a neurolízisre alkalmazott fenol injekció koncentrációja 3-12% között változik, leggyakrabban 6-8%-ban alkalmazzák. A toxikus dózist 100mg/ttkg-ban határozták meg. Az 5%-ban alkalmazott fenol oldat hatás szempontjából a 40%-os alkohollal egyenértékű, a fenol előnye azonban, hogy már 3%-os koncentrációban is helyi érzéstelenítő hatása van, így nem szükséges külön érzéstelenítést alkalmazni. Egyes esetekben 50%-os glicerinnel készült oldatot használtak, amelynek előnye, hogy lassabban diffundál a szövetekbe koncentráltabb szöveti hatást elérve, ezzel elkerülhető a nem kívánt területekre történő áttérjedés.

Eredmények III.: Magisztrális készítés

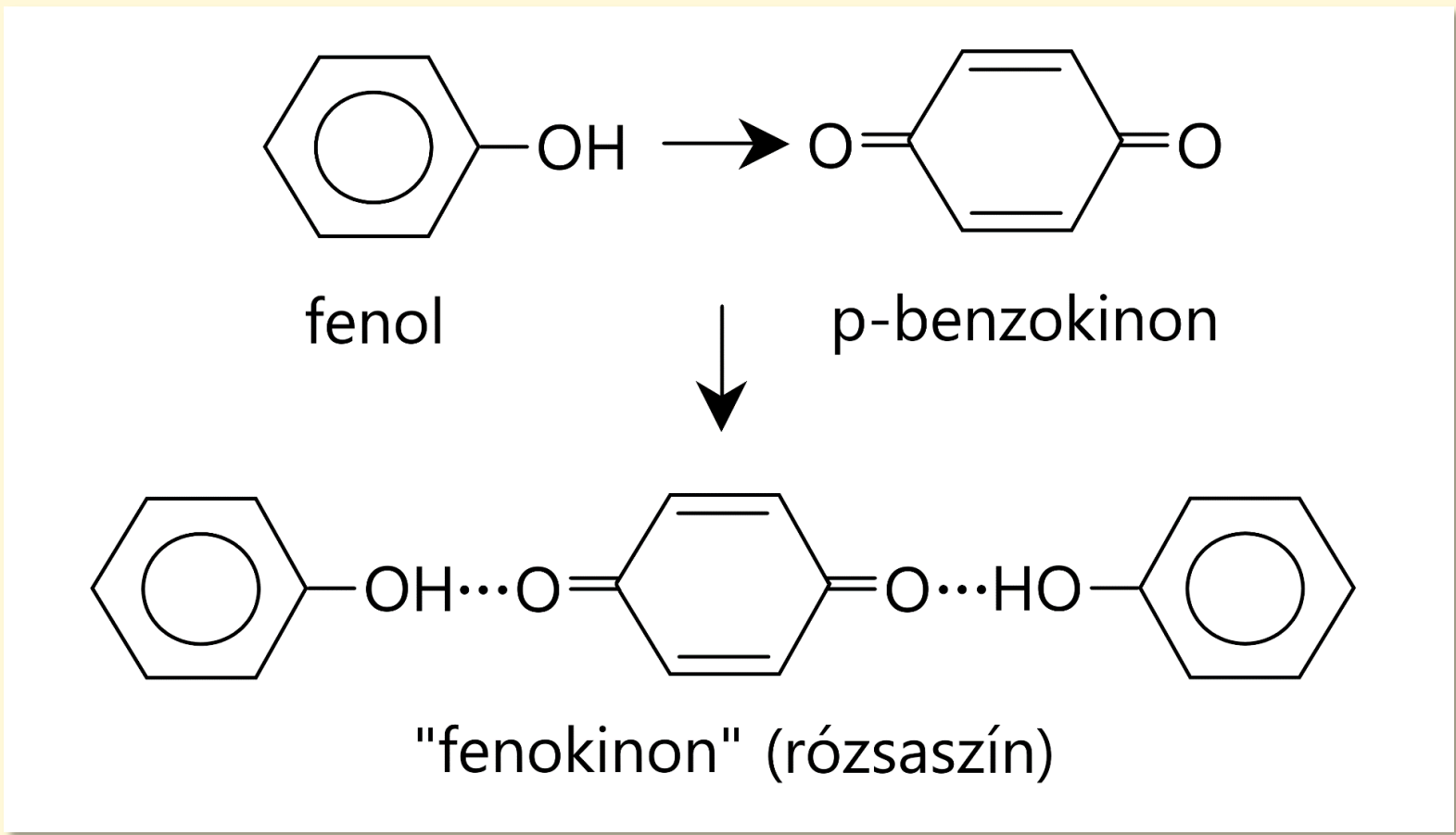
Nemzetközi és hazai viszonylatban sem áll rendelkezésre a fenti indikációban gyárilag törzskönyvezett készítmény. Külföldön fenol tartalmú injekcióként csak az aranyér szklerotizálására alkalmazott mandula olaj alapú *Oily phenol injection* 5% w/v van forgalomban, amelyhez hasonló földimogyoró olaj alapú *Phenol-Erdussöl-Injektionslösung* 5% (NRF 5.3.) injekciót a német szabványos vény minta gyűjtemény (DAC-NRF) is tartalmaz, ezek azonban kémiai neurolízisben nem alkalmazhatóak.

Az Országos Gyógyszerészeti Intézet által kiadott OGYI-G-37-1991-es előírás tartalmazta az Injectio Phenoli 70 mg/ml készítésére és ellenőrzésére vonatkozó utasításokat, amely alapjául szolgált a magyarországi fenol injekció gyártásnak. A közlemény hatályvesztésével az injekció gyártás is megszűnt, így jelenleg az előállítás csak gyógyszerházakban, magisztrális gyógyszerkészítés útján valósítható meg.

Magyarországon alapanyagként a Phenolum és a Phenolum liquefactum is beszerezhető. Az irodalomban az elkészítésre vonatkozóan kétféle előírást találtam, a már említett 1991 közleményt (2. ábra), illetve egy 2013-as irodalmi hivatkozást (3. ábra). Mindkét előírásban kristályos fenolból készül a vizes oldat, amely mérsékelten oldódik vízben (8,3 g/100ml 20 °C-on), így azt folyamatos melegítéssel és kevergetéssel, rázogatással javasolt készíteni. Az oldódást elősegíthetjük azzal is, ha etanolt adunk a rendszerhez. A fenol a levegő, nedvesség és fény hatására oxidálódik és rózsaszín színt vesz fel a keletkező fenokininok (5. ábra) miatt, emiatt üzemi körülmények között javasolt inert gáz alatt, gyógyszerházi körülmények között fényvédett helyen készíteni és tárolni. A kristályos fenol maró hatású, a szemre és bőrre kerülve égési sérüléseket, felszívódva pedig idegrendszeri károsodásokat okozhat, használatakor védőkesztyű és védőszemüveg viselése ajánlott. A könnyebb készítési mód érdekében javasolt gyári készítésű, elfolyosított fenolt (4. ábra) használni kiindulási alapanyagként. A vizes alapú injekció elkészítését, szűrését és letöltését napfénytől védett, aszeptikus gyógyszerkészítést lehetővé tevő helyen kell végezni az injekció készítés gyógyszerkönyvi követelményeinek megfelelően. Az oldatot törőampullába javasolt tölteni, mert a fenol a gumidugót megmarhatja. A végsterilizálás történhet autoklávval vagy fenollal kompatibilis membránszűrővel.



4. ábra: Phenolum liquefactum Ph.Hg.VII.



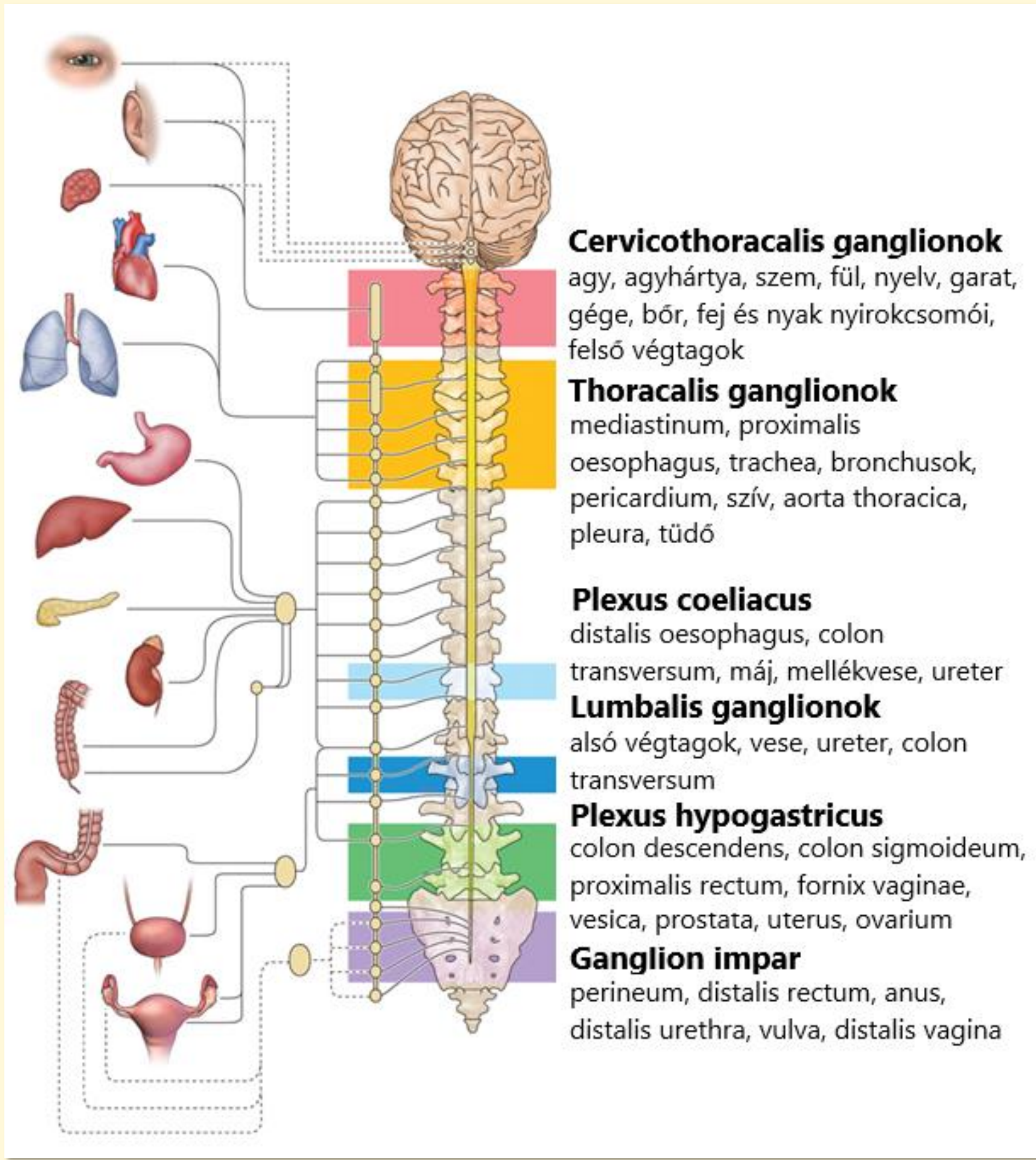
5. ábra: Fenol oxidációja

Következtetés és javaslat

Tekintve, hogy az 1991-es OGYI közlemény hatályát veszítette, és az irodalmi adatok szerint a készítés speciális feltételeket igényel, szükségesnek érzem a készítésre irányuló újabb módszertani levél vagy készítési protokoll kidolgozását és minőségbiztosítási ellenőrzés összeállítását, amelyben kórházi gyógyszerháznak akár vezető szerepet is vállalna. Javasolom továbbá az érintett kórházak összefogását egy centralizált és ütemezett előállítás megszervezésére.

Indikáció
Kevésbé invazív terápiát követően fennálló intenzív, csillapíthatatlan fájdalom
Jól lokalizált, elsődlegesen szomatikus fájdalom
Fájdalomcsillapító kezelés mellékhatásainak intolerabilitása
Perifériás érrendszeri betegségek fájdalomkezelésére szolgáló szimpatetektómia
Intratekális katéter vagy pumpa alkalmazása nem lehetséges
Előrehaladott vagy végstádiumú daganatos betegségek
Intraspinális tumor szóródás hiánya
Spaszticitás (izommerevség)

1. táblázat: Neurolízis főbb indikációi (Diwan, Staats: Atlas of Pain Medicine Procedures, McGraw-Hill Education 2014)



1. ábra: Neurolízis célpontjai a szimpatikus idegrendszerben (Diwan, Staats: Atlas of Pain Medicine Procedures, McGraw-Hill Education 2014)

INJECTIO PHENOLI 70 mg/ml

Összetétel ampullánként:

Phenolum Ph.Hg.VII.	70 mg
Aqua destillata pro injectione Ph.Hg.VII.	ad 10,00 ml

Készítés:

Az enyhén felmelegített fenolt (C₆H₆O₆) kb. 400 ml injekcióhoz való desztillált vízben oldjuk, és injekcióhoz való desztillált vízzel 1000,0 ml-re kiegészítjük. Az oldatot közvetlen napfénytől védett helyen szűrjük és színtelen ampullákba töltjük. Az ampullákat autoklávban 121 °C-on 20 percen (min) át sterilizzuk, majd azonnal sötét, hűvös helyre tesszük.

2. ábra: Injectio phenoli 70 mg/ml összetétele és készítése. (OGYI közlemény 1992/1., 1.06 Az Országos Gyógyszerészeti Intézet minőségi előírása OGYI-G-37-1991, A hatálybalépés időpontja: 1991. március 29.)

7%-os fenol injekció

Javasolt összetétel ampullánként:

Kristályos fenol (Phenolum)	2,10 g
95%-os etanol	1,00 ml
Injekcióhoz való desztillált víz	ad 30,00 ml

Javasolt készítés:

Mérjük ki a fenolt főzőpohárba. Adjuk hozzá a 95%-os etanolt és hagyjuk feloldódni. Keverés közben adjuk hozzá az injekcióhoz való desztillált vizet. 0,22 µm-es, fenollal kompatibilis steril membránszűrőt nedvesítsünk be 95%-os etanollal, majd mossuk át 5 ml injekcióhoz való desztillált vízzel. Szívjuk fel az oldatot 30 ml-es fecskendőbe, helyezzük rá a membránszűrőt és egy 18 G vagy 20 G tűt. A fenol oldatot injektáljuk egy 30 ml-es steril ampullába. A dugót töröljük le alkohollal, majd zárjuk le az ampullát és szignáljuk.

3. ábra: Javaslat 7%-os fenol injekció összetételére és készítésére. (Martin A. Erickson III, RPh: Compounding Hotline: Your Compounding Questions Answered. May 17, 2013. www.pharmacytimes.com)



Irodalomjegyzék: **1.** Ryan S. D'Souza; Nafisseh S. Warner: Phenol Nerve Block. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525978/> **2.** <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/phenol> **3.** Diwan, Staats: Atlas of Pain Medicine Procedures, McGraw-Hill Education 2014. **4.** N. Weksler et al.: Phenol neurolysis for severe chronic nonmalignant pain: Is the old also obsolete? Pain medicine. Volume 8, Issue 4, p. 332-337, 2007. **5.** DAC-NRF **6.** OGYI közlemény 1992/1., 1.06 Az Országos Gyógyszerészeti Intézet minőségi előírása OGYI-G-37-1991, A hatálybalépés időpontja:1991. március 29. **7.** Martin A. Erickson III, RPh: Compounding Hotline: Your Compounding Questions Answered. May 17, 2013. www.pharmacytimes.com, **8.** Rodd's Chemistry of Carbon Compounds (Second Edition), Volume III., 1964, Pages 1-166., Chapter 8: Benzoquinones and Related Compounds. J. Malcolm Bruce