

Chronická bolest v ordinaci praktického lékaře

MUDr. Marek Hakl, Ph.D.

Centrum pro léčbu bolesti ARK LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Bolest patří mezi jeden z prvních vjemů, se kterými se člověk ve svém životě setkává a který ho doprovází po celou dobu jeho existence. Světová zdravotnická organizace (WHO) i Mezinárodní společnost pro léčbu bolesti (IASP) definují bolest jako „Nepříjemný senzorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či potenciálním poškozením tkání nebo zážitek, který je v termínech takového poškození popisován. Bolest je vždy subjektivní“.

Pro správnou volbu analgetika nebo analgetické kombinace je důležité rozlišovat mezi bolestí akutní, chronickou, nociceptivní a neuropatickou, smíšenou a psychogenní.

Klíčová slova: léčba bolesti, opioidy, nociceptivní bolest, neuropatická bolest, neopioidní analgetika.

Chronic pain in the GP's surgery

Pain is among the first sensations that a person encounters in life and that accompanies them throughout their existence. The World Health Organization (WHO) and the International Association for the Study of Pain (IASP) define pain as: "An unpleasant sensory or emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage. Pain is always subjective". In order to choose the right analgesic or analgesic combination, it is important to distinguish between acute and chronic, nociceptive and neuropathic, mixed and psychogenic pain.

Key words: pain treatment, opioids, nociceptive pain, neuropathic pain, non-opioid analgesics.

Med. praxi 2012; 9(12): 474–476

Dělení bolesti

Nociceptivní bolest je bolest vznikající podrážděním receptorů pro bolest (nocisenzorů), tedy bolest vznikající obvyklým způsobem. Lékem první volby jsou analgetika a jejich kombinace.

Neuropatická bolest je vznikající primárně v periferním nebo centrálním nervovém systému na podkladě její dysfunkce. Lékem první volby jsou antikonvulziva a antidepressiva.

Akutní bolest je zpravidla náhle vzniklý bolestivý stav trvající několik hodin, dnů, výjimečně týdnů. Akutní bolest je „fyzilogická“, plní svoji základní ochrannou funkci organismu, kdy slouží jako signál probíhajícího onemocnění nebo poškození. Akutní bolest bývá dobře lokalizovatelná, ostrého až palčivého charakteru, řadíme k ní bolest pooperační, traumatickou, porodní a bolest při některých vnitřních onemocněních. Akutní bolest má výrazný vliv na celý organismus, aktivuje sympatikus, neuroendokrinní, imunitní a zánětlivé reakce, katabolismus, imunosupresi, zvyšuje spotřebu kyslíku myokardem, snižuje motilitu gastrointestinálního traktu a podílí se na řadě dalších změn.

Chronická bolest, zatímco akutní bolest je symptomem probíhajícího onemocnění, se stává sama nemocí – syndromem. Cílem léčebných postupů u chronické bolesti nemusí být nutně úplné uzdravení jedince, ale zvýšení kvality života, spočívající především v zajištění bolesti nerušeného spánku a ob-

Obrázek 1. Analgetický žebříček WHO (2)

I. stupeň – mírná bolest		III. stupeň – silná bolest
neopioidní analgetikum		silné opioidy +/- neopioidní analgetikum
II. stupeň – středně silná bolest		
slabé opioidy + neopioidní analgetikum		
+/- koanalgetika a pomocná léčiva		

novení funkční zdatnosti v oblasti fyzické, psychické i sociální.

Smíšená bolest obsahuje jak komponentu nociceptivní, tak i neuropatickou.

Strategie léčby chronické bolesti

Terapeutické postupy používané v léčbě chronické bolesti

1. Farmakoterapie
2. Rehabilitační postupy
3. Psychoterapeutické metody
4. Sociální podpora
5. Postupy alternativní medicíny
6. Invazivní analgetické metody

Farmakoterapie chronické bolesti

Základní strategii farmakoterapie bolesti představuje třístupňový analgetický žebříček Světové zdravotnické organizace původně určený pro léčbu nádorové bolesti (obrázek 1). Pro svoji názornost a jednoduchost byl následně plně převzat pro léčbu bolesti neonkologické. Současná strategie léčby bolesti výrazně

méně rozlišuje mezi příčinou bolesti, naopak klade výrazně větší důraz na intenzitu bolesti a její odezvu na zavedenou terapii. Analgetický žebříček používá dvě základní skupiny analgetik – neopioidní (1. stupeň) a opioidní analgetika (2. – slabé a 3. stupeň – silné). Podle třístupňového žebříčku WHO se u mírných bolestí (VAS 0–4) doporučuje začínat s analgetiky 1. stupně. V případě nedostatečného efektu se přidávají (středně silná bolest VAS 4–7) slabá opioidní analgetika, pokud nedochází k dostatečné úlevě od bolesti (silná bolest VAS 7–10), mění se slabé opioidy za silné. Zejména v případě velmi silné onkologické bolesti je možné podle posledních doporučení (1) zvolit systém „elevátor“ a v terapii přeskočit II. stupeň žebříčku WHO. V praxi to znamená přímý postup z neopioidních analgetik na analgetika ze skupiny silných opioidů. Vedle analgetik se ve farmakoterapii chronické bolesti využívá i tzv. adjuvantní analgetika (koanalgetika), které mohou tlumit některé specifické bolestivé stavy (neuropatická bolest) a pomocné léky určené k léčbě vedlejších účinků analgetik (antiemetika, projímadla) (1).

Analgetika podle skupin

Neopioidní analgetika

Neopioidní analgetika tvoří chemicky různorodou skupinu (tabulka 3). Ta zahrnuje paracetamol s metamizolem a nesteroidní skupinu nesteroidních antiflogistik (NSA).

Paracetamol – analgetikum bez protizánětlivého účinku. Doporučené dávkování je 650–1 000 mg po 4–6 hodinách. Výraznější analgetický efekt dosahuje od 625 mg v jednotlivé dávce, nižší dávkování má převážně antipyretický účinek. Rychlost nástupu asi 30 minut, maximální denní dávka je 4 000 mg. Při vyšším dávkování hrozí riziko hepatotoxicity/opatrnosti u malnutrice, hepatitidy C. ... Paracetamol je u seniorů pro své minimální nežádoucí účinky neopioidním analgetikem první volby. Je také analgetikem 1. volby v období těhotenství a laktace. Dlouhodobá bezpečnost paracetamol se udává do 2–3 g denně.

Metamizol je analgetikum s nástupem účinku 30 minut, obvyklé dávkování je 500 mg 4x denně. Vzhledem k riziku agranulocytózy je nevhodný k dlouhodobému podávání. CAVE analfylaktoidní reakce. S propyfenazonem (spasmolytikum) je součástí i Algifenu.

Nesteroidní antiflogistika

Princip účinku nesteroidních antiflogistik spočívá převážně v blokádě enzymů cyklooxygenázy (COX), která mění kyselinu arachidonovou na prostaglandiny. Existují dva isoenzymy COX-1 a COX-2. Forma COX-1 je syntetizována v řadě orgánů (játra, ledviny, žaludeční sliznice, krevní destičky) a podílí se na jejich fyziologické funkci. COX-2 forma je v malém množství přítomna v buňkách macula densa a v mozku. Jejich hladina výrazně stoupá při zánětu a traumatu. Vedle tohoto principu účinku se může na výsledném efektu podílet i ovlivnění serotoninergního systému mozku a ovlivnění bradykininem a cytokiny navozené hyperalgie pomocí inhibice uvolňování TNF α .

Dlouhodobé užívání NSA zvyšuje riziko ledvinového poškození a vznik ulcerací a krvácení v zažívacím traktu. Riziko krvácení je u seniorů 4x větší než u mladší části populace, vhodné je souběžné podávání antiulcerózní terapie, zejména H₂ blokátorů. Většinou je doporučována redukce celkového množství NSA.

Zajímavé informace o rizicích užívání NSA přinesly výsledky studie CONDOR publikované v časopisu The Lancet. Do této studie byli zařazeni pacienti s osteoartritidou nebo revmatoidní artritidou s rizikem NSA-gastropatie. Do sledování bylo zařazeno celkem 4 484 nemocných, z toho

2 238 bylo léčeno celecoxibem (400 mg denně) a 2 246 bylo léčeno diklofenakem (2krát 75 mg denně) s omeprazolem (20 mg denně). Cílem studie bylo porovnat výskyt závažných krvácivých gastrointestinálních příhod nebo vznik klinicky významné anémie. Ve skupině s celecoxibem byl zaznamenán výskyt krvácení do gastrointestinálního traktu u 0,9% nemocných, ve skupině s diklofenakem a omeprazolem bylo krvácení zjištěno u 3,8% pacientů. Rozdíl dosáhl 2,9% (2,0–3,8%, $p < 0,0001$) a byl vysoce statisticky významný. Riziko vyjádřené pomocí „hazard ratio“ bylo 4,3 ve prospěch celecoxibu (3).

Poznámky k terapii neopioidními analgetiky
Jsou indikována v monoterapii k léčbě mírné a středně silné bolesti. Pro léčbu silné bolesti je třeba vždy kombinace s opioidy. Zvyšování dávek neopioidních analgetik nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede k posílení analgetického účinku, ale k zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků. Existuje velká variabilita účinku (a nežádoucích účinků) jednotlivých analgetik u daného pacienta. Někdy je výhodné vyzkoušet jiné neopioidní analgetikum. Kombinace paracetamolu a metamizolu s nesteroidními antiflogistiky zvyšuje analgetický účinek. Kombinace jednotlivých nesteroidních antiflogistik není racionální a zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

Opioidy

Podle síly analgetického účinku se opioidy dělí na slabé a silné opioidy.

Slabé opioidy jsou: dihydrokodein, kodein, tramadol.

Silné opioidy jsou: morfin, piritramid, buprenorfin, fentanyl, oxykodon, hydromorfon a tapentadol.

Slabé opioidy

Kodein je slabým μ -agonistou. V organismu je biotransformován na morfin. Často je používán v kombinaci s paracetamolem.

Dihydrokodein (DHC) je semisyntetický analog kodeinu. K dispozici je retardovaný dihydrokodein, který lze podávat v dávkách 60–120 mg po 12, případně i 8 hodinách. Bohužel je DHC v současné době limitován vysokým doplatkem.

Tramadol vykazuje duální efekt, jednak působí jako slabý μ -agonista, jednak ovlivňuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu v CNS. Na trhu je přítomen v řadě aplikačních forem, od injekční, přes čípkovou až po tablety s bifázickým efektem a účinností 24 hodin (Noax uno).

Kombinace slabých opioidů s neopioidními analgetiky zvyšuje účinek obou s následnou mož-

ností snížit dávky. S tím souvisí omezení vedlejších účinků závislých na dávce. Dnes jsou již na trhu i výhodné kombinované léky obsahující tramadol s paracetamolem (Zaldiar, Doreta, Foxis. ...).

Silné opioidy

Silné opioidy jsou zpravidla agonisty na μ receptorech a jsou určeny pro silné, neztížitelné bolesti, které nelze dostatečně zmírnit neopioidními analgetiky nebo slabými opioidy. Maximální denní dávky silných opioidů nejsou striktně určeny a nejsou limitovány stropovým efektem. Postup určují pravidla pro léčbu opioidy SSLB u chronické nenádorové bolesti. V České republice jsou v současné době k dispozici tyto opioidy:

Morfin je klasickým standardem v léčbě silné bolesti. Injekční forma je vhodná pro léčbu silné akutní bolesti, perorální formy s postupným uvolňováním působící 12 h nebo až 24 h jsou určeny pro chronickou bolest. Z retardovaných forem je dostupný Vendal (MST již na trhu není). Pro léčbu průlomové bolesti je vhodný morfin s bezprostředním uvolňováním, který je opět po krátkodobém přerušení registrace dostupný (Sevredol). V některých lékárnách je možné připravit levné magistraliter morfiové kapky.

Fentanyl v transdermálním terapeutickém systému (TTS) – vhodný pro léčbu silné chronické bolesti. Výhodou léčby fentanylem v TTS je velmi stabilní plazmatická koncentrace fentanylu. Ve srovnání s jinými opioidy byl u fentanylu v této lékové formě zaznamenán nižší výskyt obstrukce. Ekvianalgeticky je 100x silnější než morfin.

Hydromorfon je efektivní μ agonista, lze jej uplatnit obecně v rámci rotace opioidů, k dispozici je v retardované 12 (Palladone) a 24 (Jurnista) hodinové formě. Ekvianalgeticky je 5–7x silnější než morfin.

Oxykodon je další silný opioid určený pro léčbu silné chronické neonkologické bolesti a v některých případech i akutní bolesti. Pravděpodobně díky agonizmu i na κ receptorech je vhodným opioidem pro léčbu neuropatické bolesti. Ekvianalgeticky je 2x silnější než morfin.

Buprenorfin je dostupný v náplastové formě s délkou účinnosti jedné náplasti 72–84 hodin.

Nevýhodou všech náplastových forem je relativně dlouhý nástup účinku a potíže s adhezí u pacientů kteří se více potí nebo se rádi koupou. TDS buprenorfin je občas zdrojem silné lokální reakce.

Tapentadol je horkou novinkou na českém trhu. K dispozici je od 1. srpna 2012.

Tapentadol je silné opioidní analgetikou s duálním efektem. Je agonistou na μ opioidních receptorech, zároveň je inhibitorem zpětného vychytávání noradrenalinu v CNS. Dle klinických studií je očekáván nižší výskyt nežádoucích účinků. Dávkování tapentadolu je 1 tbl á 12 hodin.

Maximální dávky silných opioidů nejsou stanoveny, farmakologicky jsou bez stropového efektu. Limitujícím faktorem v jejich užívání u je výskyt nežádoucích účinků. Nejčastěji se objevují ospalost, závratě, zmatenost, nauzea, zvracení a zácpa. Jejich nižší výskyt byl zaznamenán u forem s postupným uvolňováním a zejména u transdermálních forem. Při nasazování opioidní medikace je důležitá pomalá titrace vždy od nejnižší možné dávky a dále titrace dle tolerance a analgetické účinnosti, pečlivé sledování výskytu nežádoucích účinků a rychlá terapeutická reakce (1, 4).

Praktické poznámky k farmakoterapii chronické bolesti

- Dávkování retardovaných léků by mělo být v pravidelných intervalech.
- **Vždy by mělo být preferované neinvazivní podávání léků.**
- **Je nutná důsledná léčba akutní bolesti jako prevence jejího přechodu do chronicity.**
- Léčbu chronické bolesti zahajujeme neopiodním analgetikem, lékem první volby je doporučován paracetamol v dávce 1,5 až 2 tbl 3× denně. Výhoda paracetamolu je ve velké terapeutické bezpečnosti a minimu nežádoucích účinků.
- Při nedostatečném efektu přidáváme NSA. Vzhledem k tomu, že při léčbě chronické bolesti předpokládáme nutnost dlouhodobější léčby, volíme NSA ze skupiny COX2 preferenčních. Nejbezpečnější v dlouhodobé léčbě se jeví meloxicam v dávce 7,5 mg/den. Při příležitostném užívání lze použít nimesulid 100 mg. Zvýšená opatrnost je nutná u pacientů nad 65 roků, pacientů s kardiovaskulárním nebo gastrointestinálním onemocněním, užívajících kortikoidy nebo antikoagulanty. Nikdy nekombinujeme různá NSA včetně čípkových forem. NSA jsou často v našich zemích neuvážlivě nadužívána. Velmi často nejvíce vhodnější převést pacienty na opioidní léčbu, která na rozdíl od NSA nevykazuje orgánovou toxicitu.
- Není pravda, že čípková NSA jsou šetrnější vůči gastrointestinálnímu traktu!

- V případě přetrvávající bolesti k neopiodní medikaci přidáváme lék ze skupiny slabých opioidů, finančně nejdostupnější je na českém trhu tramadol. Vždy začínáme nejnižšími dávkami, tedy 2 × 100 mg denně u retardovaných forem (resp. 1 × 100 mg u 24 hodinové formy) nebo 3 × 50 mg (20 kapek nebo 4 stisky u 96 ml balení) u forem s rychlým účinkem (IR). Pacienta poučíme o možných nežádoucích účincích (závrťe, nauzea, zvracení). Pacienty s horší lékovou snášenlivostí v anamnéze vybavíme metoprololamidem. Pacientům je nutné vysvětlit přechodnost těchto nežádoucích účinků (1–2 týdny). Pokud je opioidů zapotřebí pouze pro občasné zhoršení bolesti, vždy volíme IR formu nebo kombinované léky s paracetamolem. Výhoda opioidní medikace oproti NSA je v téměř nulové orgánové toxicitě.
- Z hlediska rizikovosti vzniku psychické závislosti na opioidech je nejrizikovější IR forma tramadolu. V léčbě chronických bolesti není smysluplné používání intramuskulární nebo subkutánní aplikace analgetik.
- Při přetrvávání silných chronických bolestí (VAS > 4 na stupnici 0–10) je indikován přechod na silnou opioidní léčbu. Indikací podávání silných opioidů je intenzita bolesti, nikoliv její původ (onkologická × neonkologická). Výběr silného opioidu je vždy individuální. Obvykle je doporučováno zahájení léčby tabletovou formou, která umožňuje rychlejší titraci, lze však použít i TTS formy. Vždy však začínáme nejnižší dostupnou dávkou, dle reakce na terapii postupně titrujeme až na dávku účinnou. Cílem je dosažení VAS < 4 (na stupnici 0–10). V případě, že se nedaří dosáhnout dostatečné terapeutické odpovědi nebo v průběhu léčby došlo k rozvoji tolerance (dříve účinná dávka již k utlumení bolesti je nedostatečná) volíme rotaci opioidu. Použijeme jinou účinnou látku v ekvivalentní dávce nebo v dávce o 10–30 % nižší.
- U některých pacientů je zapotřebí lék na krátkodobé zhoršení bolesti (průlomová bolest). Používáme zásadně léky s rychlým nástupem účinku a to jak ze skupiny neopiodní analgetik tak slabých (tramadol cps, gtt) nebo silných (IR morfin, morfiový sirup) opioidů. U onko-

logických pacientů lze použít trans mukózní fentanyl.

- U opioidní medikace pacienta edukujeme o možnosti výskytu přechodných nežádoucích účinků (nauzea, zvracení, vertigo, ospalost). Jediným přetrvávajícím nežádoucím účinkem je obstrukce, vyžadující úpravu životosprávy, více tekutin, střídání laxativ apod. Výskyt mírných nežádoucích účinků je důvodem k jejich léčbě, nikoliv vysazení opioidní medikace!
- Neuropatickou bolest (posttherpetická neuralgie, neuralgie n. trigeminus, radikulopatie, centrální bolesti apod.) léčíme antikonvulzivy. Z léků bez preskripčního omezení je to carbamazepin (lék 1. volby u neuralgie trigeminu). Účinná dávka je od 2 × 200 mg u retardovaných forem a od 3 × 200 u neretardovaných forem 1. volby (gabapentin, pregabalin) mají omezení odborností (neurologie, algeziologie, diabetolog, geriatricie), pacienty je nutno odeslat na specializované pracoviště. Tuto terapii je možné doplnit antidepresivy především první generace (amitriptylin, clomipramin). Účinná antidepresiva SNRI antidepresiva mají opět překripční omezení odborností (psychiatrie, sexuologie, neurologie).

Literatura

1. Doležal T, Hakl M, Kozák J, Kršík M, Lejčko J, Skála B, Sláma O, Ševčík P, Vorlíček J, Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, Bolest – Suplementum 2009; 2: 4–27.
2. World Health Organisation. Publis Pain Relief: with a guide to opioid availability, 1986.
3. Chan F, Lanas A, Scheiman J, et al. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a randomised trial. Lancet publisher online June, 17, 2010 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60673-3.
4. Hakl M, Ševčík P. Léčba bolesti u seniorů. Postgraduální medicína 2008; 10(7): 510–515.

Článek přijat redakcí: 4. 9. 2012

Článek přijat k publikaci: 11. 12. 2012

MUDr. Marek Hakl, Ph.D.

Centrum pro léčbu bolesti ARKL F M
a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
marek.hakl@fnusa.cz