

Farmakoterapie chronické bolesti

MUDr. Dana Vondráčková

Ambulance pro léčbu bolesti, Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK, subkatedra algeziologie IPVZ, Praha

Chronická bolest je chronické onemocnění, které výrazně zhoršuje kvalitu života pacienta. Farmakoterapie vychází z mezinárodních doporučení (IASP, EFNS), upravených Společností pro studium léčby bolesti pro naše podmínky. Léčba bolesti musí být komplexní od farmak, přes intervenční techniky, psychoterapii, rehabilitaci ke spolupráci s dalšími specialisty. Článek se věnuje farmakoterapii. Léčba zahrnuje analgetika rozdělená podle žebříčku WHO (1. st. neopioidní analgetika, NSA, 2. st. slabé opioidy, 3. st. silné opioidy), koanalgetika, antidepressiva, antiepileptika a další adjuvantní terapie. Hlavní část je věnována analgetikům, zmíněny jsou interakce a nežádoucí účinky. V závěru je stručně popsán princip volby komplexní farmakoterapie. Je také popsána farmakoterapie chronické nenádorové bolesti (CHNB).

Klíčová slova: chronická bolest, léčba, neopioidní analgetika, NSA, slabé opioidy, silné opioidy

Pharmacotherapy for chronic pain

Chronic pain is a chronic disease that significantly impairs the patient's quality of life. Pharmacotherapy is based on international recommendations (IASP, EFNS) adapted by the Society for the Study of Pain Management (SSLB) for our conditions. The correct pain treatment must be complex. It should combine application of pharmaceuticals, intervention techniques, psychotherapy, rehabilitation, and cooperation with other specialists as well. The article deals with pharmacotherapy. Treatment by drugs includes WHO analgesics (1st grade non-opioid analgesics, NSAIDs, 2nd grade weak opioids, 3rd grade strong opioids), co-analgesics, antidepressants, antiepileptics, and other adjuvant therapies. The main part deals with analgesics, interactions, and side effects are also mentioned. In conclusion, the principle of choosing the complex pharmacotherapy is briefly described. Pharmacotherapy for chronic non-cancer pain (CNCP) is also discussed.

Key words: chronic pain, pain management, non-opioid drugs, NSAIDs, weak opioids, strong opioids.

Úvod

Definice

Bolest definovaná IASP, Mezinárodní společností pro studium bolesti (International Association for Study of Pain), je nepříjemný senzorický a emocionální zážitek spojený se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně nebo popisovaný výrazy pro takové poškození. Bolest je vždy subjektivní, chronická bolest nemá ochrannou funkci jako bolest

akutní, není fyziologickým jevem, ale syndromem, chronickým onemocněním. Chronická nenádorová bolest (CHNB) je bolest, která přetrvává 3–6 měsíců po předpokládaném vyléčení nebo stabilizaci příčiny bolesti. Může ale vzniknout bez na první pohled zjevné příčiny, která nemusí být nalezena, nebo objektivní nálezy nekorespondují s klinickým nálezem. V čem se liší CHNB od akutní bolesti? Akutní bolest je fyziologický jev, který upozorňuje na potenciální nebo již proběhlé

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Převzato z: *Farmac. praxi.* 2023;19(1):31-37

Článek přijat redakcí: 6. 6. 2022

Článek přijat k tisku: 8. 2. 2023

MUDr. Dana Vondráčková

vondrdan@uvn.cz

poškození tkáně. Typické jsou úrazy, akutní chirurgické stavy, infarkt myokardu a mnoho dalších bolestivých jevů, které jsou varovné a ty vážnější vyžadují rychlý lékařský zákrok, kde se v první řadě hledá příčina a ta se léčí. Malé akutní bolesti mohou být ochranou před větším poškozením. Existuje vzácná genetická vada, kdy člověk bolest necítí, nebo velmi málo. Tito lidé jsou ohroženi na životě a při velmi silně vyvinuté vadě umírají velmi brzy. Takový pacient, který má např. zánět slepého střeva, nemá bolesti, nemá peritoneální příznaky a může zemřít velmi rychle na sepsi. Může utrpět těžkou popáleninu, protože ho spálenina nebolí, neucukne atd. Bylo by mnoho dalších příkladů, méně dramatických, ale pro život stejně významných. Bolest z patofyziologického hlediska dělíme na nociceptivní, to je bolest muskuloskeletální a viscerální, a na neuropatickou, která může být periferní nebo centrální. Nové výzkumy podporují novou jednotku neuropatické bolesti, a to neuroplastickou bolest, která je výsledkem činnosti CNS, zejména thalamu, kde dochází ke zmnožování bolestivých vstupů, a to i když periferní zdroj bolesti není zřejmý. Definice neuropatické bolesti je cílená na nervovou tkáň. Stará definice z roku 1994 definuje neuropatickou bolest jako bolest způsobenou lézí nebo dysfunkcí nervového systému. Z různých důvodů jak klinických, tak vědeckých definice nevyhovovala, protože byla nepřesná. Bylo nutné ji upřesnit. Nová definice je platná od r. 2020. Neuropatická bolest je způsobena lézí nebo onemocněním somatosenzorického systému (SSS). Samotná dysfunkce tedy nezakládá jistotu o neuropatické bolesti. Toto upřesnění je významné jak pro diagnostiku, tak pro léčbu, ale také pro vědecké účely a přesné určení nemoci pacienta při randomizaci do studií (1). Přesné definování chronických syndromů dovozuje v léčbě vybírat takové metody, které povedou k individualizované léčbě, bez závažnějších vedlejších účinků a polypragmatie. Na základě těchto definic jsou také formulovány doporučené postupy pro léčbu chronických bolestivých stavů z nenádorových a nádorových příčin. To je další aspekt, který je nutno brát v úvahu při volbě léčby. Léčení nádorové bolesti má trochu jiná pravidla díky jiným faktorům, které hrají roli ve vnímání bolesti. Toto sdělení se bude věnovat farmakoterapii chronické nenádorové bolesti.

Základní pravidla léčby CHNB se řídí „Metodickými pokyny pro farmakoterapii SSLB“ (2) a doporučenými postupy pro neuropatickou bolest (3, 4). Volba léků vychází z žebříčku analgetik WHO. Má tři stupně, jejichž volbu sice určuje intenzita bolesti, ale řídí se základním pravidlem od nejslabších (první stupeň) po nejsilnější (třetí stupeň). Kromě analgetik je pro léčbu bolesti nutno užívat i koanalgetika, podle typu bolesti. Ta jsou volena bez ohledu na stupeň analgetického žebříčku. Patří k nim antiepileptika, např. gabapentiny, kortikoidy, antidepresiva a další léky podporující analgetický účinek zvolené léčby.

Epidemiologie

Odhady výskytu chronické bolesti se liší. Střízlivý odhad výskytu CHB ve světové populaci je nejméně 10 %. V jednotlivých zemích se odhady liší a pohybují se mezi 20 a 25 %. Jackson ve studii z roku 2014 udává, že každý rok se chronická bolest vyvine u jednoho z deseti lidí na celém světě (5). V Evropě trpí téměř 20 % populace bolestmi zad, 20 % dospělé populace trpí středně těžkou nebo těžkou chronickou bolestí (6), což představuje 150 milionů lidí. Haki (7) uvádí podle jedné z mála českých studií, že 20 % návštěv praktického lékaře tvoří pacienti s chronickou bolestí.

Patofyziologie

Chronická bolest vzniká drážděním nociceptorů ve svalch, kostech, podrážděním nitrobršních orgánů (u viscerální bolesti) nebo nervové tkáně u neuropatické bolesti. Může se stát, že zdroj bolesti není nalezen nebo příznaky jsou podstatně větší, než by odpovídalo poškození, a přesto se jedná o chronickou bolest. Bolestivé vzruchy jsou vedeny do míchy a odtud do centrálního nervového systému. Přenosu bolesti se účastní četné mediátory na periférii, v míše i v mozku. V centrálním nervovém systému hraje významnou roli thalamus i mozková kůra. Na vnímání a udržování chronické bolesti se podílí mnoho faktorů, doprovází systémová onemocnění, ale také psychická onemocnění. Pacienti s chronickou bolestí jsou často depresivní nebo úzkostní, s poruchou spánku. Chronická bolest zhoršuje kvalitu

života, omezuje mobilitu, rodinné, pracovní i sociální vztahy. Nezřídka je bolest smíšená nociceptivní a neuropatická s různými komponentami. Nutné je odlišit bolest z nenádorových a nádorových příčin. Bolesti se v mnoha ohledech liší, i když může jít o bolest nociceptivní nebo neuropatickou. Přístup k léčbě není stejný. Různé patofyziologické typy bolesti je třeba při klinickém vyšetření odlišit, protože volba léčby včetně farmakoterapie je odlišná pro každý typ bolesti (8).

Charakteristické rysy chronické bolesti

Intenzita bolesti je jedním z důležitých ukazatelů závažnosti onemocnění. Užívají se různé stupnice, nejčastěji slovní, numerická nebo vizuální analogová. Stejně důležité je zjištění rodinné i osobní anamnézy, začátek onemocnění, jeho průběh a doprovodné příznaky, již vyzkoušená léčba, všechna dosud užívaná analgetika. Zajímá nás změna intenzity bolesti během dne i noci, pravděpodobný původ bolesti, porucha spánku, omezení denních aktivit bolestí. Stejně tak je důležité od pacienta zjistit, jakou farmakoterapii a s jakým efektem i nežádoucími účinky již v terapii vyzkoušel; dále zkušenosti pacienta s nefarmakologickými úlevovými technikami (např. suché teplo, chlad, rehabilitační techniky, alternativní postupy – akupunktura apod.).

Chronická bolest je onemocnění, nikoliv příznak, takto je nutné přistupovat k diagnostice i léčbě.

Komplexní multidisciplinární léčba bolesti

Co znamená multidisciplinární léčba? Pacient v první řadě očekává lék, který ho rychle zbaví bolesti. To jde u akutní bolesti, ale ne u chronické. Součástí léčby chronické bolesti je psychoterapie, rehabilitace, intervenční techniky (různé znečlivující blokády, radiofrekvenční metody, neurostimulační metody atd.). Protože původ bolesti je velmi pestrý a zasahuje do řady lékařských oborů, je proto nutná spolupráce s dalšími specialisty.

Farmakoterapie má mnoho možností, ale také úskalí. Většina pacientů s chronickou bolestí je ve vyšším věku, má řadu jiných zdravotních obtíží a také mnoho léků i pro bolest, časté jsou opakované návštěvy různých

lékařů při hledání pomoci. Interakce a kontraindikace jsou důležitým aspektem volby správné medikace. Základním pravidlem by mělo být co nejméně léků, nejmenší účinná dávka a prevence a léčba vedlejších účinků podávaných léků. Volba léku vychází z kliniky a typu bolesti, věku a stavu pacienta a částečně z etiologie, pokud je známá. Jinak bude algeziolog přistupovat k mladému člověku např. s obličejovou bolestí, jinak k osmdesátiletému polymorbidnímu pacientovi s bolestí v zádech při degenerativním poškození páteře nebo artrózou nosných kloubů. Chronická bolest se projevuje kolísavou intenzitou v závislosti na řadě faktorů. Převážně jde o zvýšenou námahu, fyzickou zátěž, interkurentní krátkodobé změny zdravotního stavu např. infekty, zhoršení základních chorob, komorbidit. V poslední době to byl jednoznačně covid, jehož prodělání vedlo u většiny pacientů s chronickou bolestí ke zhoršení její intenzity. Kolísání bývá i v průběhu dne nebo noci. Na tato krátkodobá zvýšení intenzity bolesti je třeba pacientovi předepsat analgetikum s krátkodobou účinností a bezprostředním uvolňováním a také bezpečné, aby nedošlo k předávkování. Základní pravidlo farmakoterapie chronické bolesti je nastavení dlouhodobé pravidelné terapie, pokud možno retardovanými přípravky s tzv. rescue (pomocnou) dávkou bezprostředně působícího analgetika.

Analgetický žebříček, antiepileptika, antidepresiva, další koanalgetika

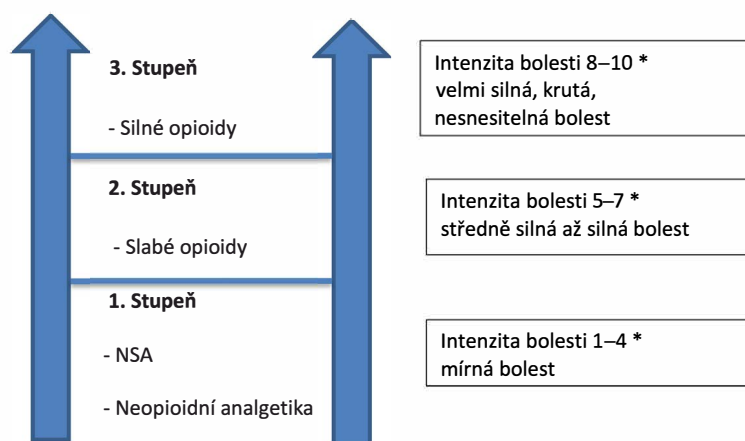
Volba analgetika se řídí analgetickým žebříčkem WHO (viz Obr. 1):

1. stupeň: nesteroidní antirevmatika (NSA) a neopioidní analgetika. S vývojem nových léčiv a lepšího poznání účinků se stírá dělení NSA podle inhibice cyklooxygenáz, konstitutivní COX1 a indukibilní COX2, na neselektivní, preferenční – méně ovlivňující COX1 a COX2 selektivní. COX1 má v organismu ochrannou funkci a její inhibice je do značné míry zodpovědná za nežádoucí účinky těchto léků. Mezi hlavní patří riziko krvácení do trávicího traktu, zvýšení krevního tlaku, indukce nebo zhoršení astmatických příznaků, retence tekutin, zhoršení kardiálních a renálních funkcí. Dlouhodobější užívání inhibitorů COX2 může vést ke kardiálnímu selhání, infarktu

myokardu nebo trombóze. Mezi neselektivní NSA patří např. ibuprofen, diklofenak, novější aceklofenak, naproxen, dexketoprofen a další. Preferenční NSA inhibují méně COX1, a proto se méně často projevuje gastrotoxický efekt. Patří sem nimesulid a meloxikam. První jmenovaný může vyvolat jaterní selhání u citlivých osob zvláště po delším užívání. Nimesulid se užívá maximálně 2× denně a ne déle než 15 dnů, vždy jako druhá volba. Meloxikam se užívá dokonce jen 1× denně. Jako jediný NSA má podle SPC indikaci pro dlouhodobou symptomatickou léčbu revmatoidní artritidy nebo ankylozující spondylitidy, tedy z indikace revmatologa. Selektivní NSA, tzv. koxiby, inhibují hlavně cyklooxygenázu 2, mají významně menší gastrotoxicitu, ale po delším užívání se ukázalo, že mají větší riziko kardiálních a tromboembolických komplikací ve srovnání s inhibitory COX1. U nás je registrovaný celekoxib, parekoxib a etorikoxib. Jsou určené pro symptomatickou terapii osteoartrózy, revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy, ale s použitím co nejkratší dobu a co nejnižší dávky pro kardiovaskulární (KV) rizika. Podávání celekoxibu slabým metabolizérům CYP2C9 má větší KV riziko pro zvýšenou hladinu léku. U pacientů s hepatopatií by měla být dávka snížena na polovinu. Nesteroidní antirevmatika jsou indikována pro akutní bolestivé stavy, hlavně muskuloskeletálního původu. Obecně by jejich užívání nemělo překročit 10 dnů pravidelného užívání. Občasné

užití není tak rizikové. V každém případě by se jejich častého užívání měli vyvarovat pacienti s antikoagulační léčbou, včetně preventivních dávek acetylsalicylové kyseliny. Určitě je rizikovější užívání pro pacienty ve vyšším věku (65+), pro nemocné, kteří prodělali vředovou chorobu nebo mají gastrointestinální problémy, hypertenzi, renální nebo hepatální insuficienci. Při užívání po delší dobu se doporučuje preventivní podávání IPP (inhibitorů protonové pumpy). Užívání nimesulidu by mělo být zvláště omezené u pacientů s hepatopatií. NSA nejsou vhodná pro dlouhodobé užívání, proto nejsou vhodná ani pro léčení chronické bolesti. Je možné je užít krátkodobě při akutním zhoršení chronické bolesti, zejména nociceptivní, nebo se zánětlivou komponentou, ale je velkou chybou podávat je dlouhodobě v pravidelných intervalech a ve vyšších dávkách, a to i při preventivním podávání IPP. Problém je, že řada NSA je volně prodejných (ibuprofen, diklofenak, naproxen), a tak si je pacient může nekontrolovaně kupovat. Mezi volně prodejné léky patří Cetalgen®, paracetamol 500 mg + ibuprofen 200 mg (8). Nízká dávka ibuprofenu a synergický účinek s paracetamolem vděčí za dobrou účinnost při nižším riziku NÚ. Balení má omezený počet tbl. na 10 nebo 20. Pokud se lékař cíleně nezeptá, jaké léky si pacient kupuje, pak to neví a může být překvapen nežádoucími účinky, nejčastěji v gastrointestinálním traktu nebo nekorigovanou hypertenzí.

Obr. 1. Žebříček analgetik pro chronickou bolest podle WHO



(*) Intenzita bolesti podle stupnice 0–10 NRS (Numeric Rating Scale)

Vedle NSA patří do prvního stupně neopioidní analgetika, paracetamol, který v dávkách 650 mg a vyšších má analgetický afekt. Ani jeho dlouhodobé užívání není bez rizika. Ve vyšších, déle pravidelně užívaných dávkách může zvyšovat krvácení při současné antikoagulační léčbě. Doporučená dávka pro krátkodobé užívání jsou 4 g na den, nad 10 dnů nemá denní dávka překročit 2–2,5 g. Při renální insuficienci je třeba dávky snížit a u hepatálních postižení dávku redukovat a dodržovat nejméně čtyřhodinový interval mezi dávkami. Pacient by měl být informován, že kombinace s alkoholem může vést k poškození jater. Zejména u seniorů je paracetamol často analgeticky postačující i v minimálních dávkách (např. 1–2 tbl. za den). Vhodný je jako záchranný lék při akutním zhoršení bolesti u pacienta nastaveného na dlouhodobě působící analgetika, např. opioidy. Pro chronické bolesti je vhodným lékem. Dalším z léků často užívaných u CHNB je metamizol (např. Novalgin®), účinné neopioidní analgetikum s antipyretickým a spasmolytickým působením. Má široké terapeutické rozpětí od 1,5 g do 4 g. Rychlé parenterální podání může být spojeno s vyšším rizikem anafylaktoidních reakcí. Riziko agranulocytózy, pro které byl lék velmi dlouho považován za velmi rizikový, je podle současných poznatků velmi malé. Rozvoj agranulocytózy není závislý na dávce, je projevem imunoalergické reakce a může se objevit kdykoliv během léčby. Projevuje se horečkou, bolestí v krku, zimnicí, někdy vředy na sliznici dutiny ústní. Léčba musí být ihned přerušena. Úprava krevního obrazu bývá relativně rychlá, v každém případě vyžaduje sledování hematologem (SPC). Doporučuje se snížení dávky u hepatopatie a renální insuficience. Pro metamizol platí, stejně jako pro všechny léky podávané dlouhodobě, použití co nejmenší dávky a co nejkratší dobu, tedy ne pravidelně, ale podle potřeby při středně silné bolesti. Metamizol je velmi účinné, bezpečné analgetikum jak pro akutní, tak pro chronickou bolest a patří mezi nejčastěji předepisovaná analgetika pro ambulantní i nemocniční praxi (7). Jeho index NNT (Number Needed to Treat: počet pacientů, kterým je nutno podat lék, aby jeden měl 50% úlevu od bolesti) podle Oxfordské ligy analgetik je 1,6–1,8, což je hodnota nižší, než

mají NSA a opioidy (10). Spasmolytické působení je pravděpodobně výsledkem zvýšené prostupnosti kalcia do buněk hladkých svalů. V léčbě CHNB se užívá pro krátkodobou denní medikaci (např. 2–3 × denně) nebo při akutním zvýšení intenzity bolesti. Obecně jsou léky prvního stupně žebříčku indikované pro mírnou až středně silnou bolest a spíše podle potřeby než v pravidelné medikaci.

2. stupeň: slabé opioidy, které se indikují, pokud první stupeň neposkytuje dostatečnou úlevu od bolesti. Patří sem tramadol, dihydrokodein a kodein. Důvodem indikace je středně silná bolest, která odpovídá stupni 5–7 z 10.

Dlouho užívaný a prakticky všemi lékaři předepisovaný je tramadol. Existuje ve všech galenických formách, v injekcích i. m., s. c., i. v. či v infuzních terapiích, kapkách, čípcích, tabletách effervescentních, retardovaných i s bezprostřední účinností. Retardované tablety by se měly podávat po 12 hodinách a neužívat pro akutní úlevu od bolesti. Pravda je, že mnoho lékařů je užívá chybně pro rychlé zvládnutí akutní bolesti. Retardované jsou všechny tablety s dávkou od 100 mg. Tramadol je slabý opioid, působí na μ opioidní receptory, a navíc inhibuje reuptake serotoninu a noradrenalinu. Díky tomuto duálnímu působení má velmi dobré analgetické vlastnosti a dobře působí na nociceptivní i neuropatické bolesti. Má relativně málo nežádoucích účinků a vlastně se stal univerzálním analgetickým prostředkem. Je řazen mezi atypické opioidy právě pro duální efekt. V posledních několika letech je na trhu kombinace tramadolu s paracetamolem, tramadol/paracetamol 37,5/325 mg a 75/650 mg s bezprostředním uvolňováním i ve formě s prolongovaným uvolňováním. Pro akutní bolest je indikovaný, nově uvedený na trh, kombinovaný přípravek tramadolu 75 mg s 25 mg dexketoprofenu (Skudexa®). Tento léčivý přípravek je velmi účinný v akutních bolestivých stavech, jen výjimečně se užívá pro akutní bolestivé stavy u CHNB (10). Tramadol je často užíván v injekční formě, což je výhodné u akutní bolesti, naopak u chronické bolesti jsou pravidelná, nebo častá parenterální podání nevhodná, mohou vést k návyku bez zlepšení chronického bolestivého stavu. Při akutním zhoršení bolesti je možné podat tramadol v infuzi v kombinaci s jinými léky,

např. metamizolem, trimekainem, případně s kortikoidem. Infuzní terapie je indikovaná pro akutní nebo akutně zhoršené chronické převážně nociceptivní bolesti, nejčastěji bolesti zad z různých příčin. Tato léčba je vždy krátkodobá. Není vzácností, že opakované intramuskulární injekce se stanou pro pacienta určitou „drogou“ a dožaduje se jich velmi často.

Dalším slabým opioidem je dihydrokodein, v dávce 60, 90, 120 mg, užívá se po 12 hod. Není vhodný k tlumení bolesti „podle potřeby“ právě pro pozvolné uvolňování, jednorázově nedosáhne účinné hladiny, protože dříve začne hladina klesat. Velmi dobře se hodí pro nociceptivní bolesti, méně už pro neuropatické. Velkou nevýhodou je jeho častý nežádoucí účinek – zácpa. Je dobře snášen i pacienty ve vyšším věku, ale právě u nich je riziko zácpy s možnými vážnými následky větší.

Posledním slabým opioidem je kodein, který se pro léčbu bolesti samotný neužívá, ale u mírnějších forem bolesti je možné ho podat v kombinované tabletě s paracetamolem, kde je ve třech přípravcích: Korylan® má 325 mg paracetamolu a 28,73 mg kodeinu, Ultracod® 500 mg paracetamolu a 30 mg kodeinu, Talvosilen® 20 mg kodeinu a Talvosilen forte® 30 mg kodeinu a 500 mg paracetamolu. Délka léčby je doporučena jen 3 dny, potom by se mělo přejít na jiné léky. Maximální doporučená dávka Ultracodu® je 8 tbl/den, ale u pacientů s poruchou funkce ledvin a hepatopatií lze podávat jen výjimečně, krátkodobě a maximálně 3 tbl/den. Velikost dávky je nutné přizpůsobit také váze pacienta. Neměl by se podávat pacientům s váhou nižší než 60 kg. Obě léčiva mohou způsobovat zácpu. Není vzácná psychická závislost na kombinovaných přípravcích s kodeinem.

Jmenovaná analgetika jsou dostupná jen na lékařský předpis. Slabé opioidy mají stropový efekt, to znamená, že nad doporučenou maximální dávku se nezvyšuje analgetický účinek. U tramadolu je to 400 mg/den, u dihydrokodeinu 240 mg, u kodeinu nesmí být překročena dávka 240 mg. U starších pacientů je třeba dávky redukovat. Přípravky s kodeinem jsou potenciálně návykové, i proto je důležité podávat je krátkodobě, sledovat preskripci a při nedostatečném efektu přejít na

jiný způsob léčby nebo na třetí stupeň analgetického žebříčku, pokud je bolest intenzivní.

3. stupeň: silné opioidy. Historie užívání opioidů sahá hluboko do historie lidstva. Opium je užíváno přibližně tři tisíce let. Začátkem 19. století Sertürner objevil morfin, který se od té doby užívá v medicíně k tišení bolesti. Morfin je hlavním alkaloidem opia, sušené šťávy z nezralých makovic. Dnes máme k dispozici kromě morfinu několik dalších opioidů. Hovoříme o exogenních opioidech, ale organismus produkuje vlastní opioidy, endogenní (beta endorfin, enkefalin, dynorfin a endomorfiny). Endogenní opioidy jsou produkovány v mozku, míše a některých dalších tkáních. Jsou zapojeny do různých fyziologických procesů, ale jejich hlavní rolí je ovlivňování bolesti. Nejvíce receptorů je na sestupné inhibiční dráze pro bolest. Exogenní opioidy jsou přirozené (morfin, kodein a thebain), polosyntetické (diacetylmorfin – heroin, hydromorfon a oxykodon) a syntetické (pethidin, fentanyl, sufentanil...). Působí na opioidních receptorech jako agonisté, nebo antagonisté. Jsou 4 základní typy těchto receptorů: μ , κ , δ a ORL (opioid receptor-like receptor), ten má však negativní úlohu v tlumení bolesti. Je obsazován orfaninem a potlačuje aktivitu opioidních receptorů, snižuje práh bolesti a může se uplatnit při vzniku hyperalgie, tj. zhoršení bolesti v důsledku toxického působení opioidů (11). Podle vztahu opioidu k receptoru rozlišujeme čisté agonisty, parciální agonisty a antagonisty.

Nová klasifikace rozlišuje 2 typy opioidů: konvenční a atypické. Mezi konvenční patří morfin, hydromorfon, fentanyl, methadon a další agonisté μ receptorů, atypické opioidy jsou tramadol, buprenorfin a tapentadol. Atypické opioidy jsou velmi účinná analgetika, která se od konvenčních opioidů liší další specifickou působností (12). Tramadol je čistý agonista μ receptorů, ale navíc inhibuje zpětné vstřebávání serotoninu a částečně i noradrenalinu. Buprenorfin je derivát thebainu, odlišný silnou afinitou k μ receptoru, ale menší vnitřní aktivitou na tomto receptoru. Navíc je antagonistou κ receptoru. Právě jeho vysoká afinita k μ receptoru je důvodem jeho užití pro léčbu drogově závislých v sublingvální tabletě buď v čisté formě, nebo v kombinaci s naloxonem. V současné

době jsou k dispozici opioidy ve formě s prodlouženým účinkem (retardované) a některé z nich ve formě s bezprostředním uvolňováním (IR–immediate release).

Pro chronickou bolest se nejčastěji užívají opioidy s prodlouženým uvolňováním, aby pokryly analgetickým působením 24 h trvající chronickou bolest. Zvláštní formou jsou transdermální lékové formy opioidů buprenorfinu a fentanylu. Náplast s buprenorfinem se mění po 84 až 92 hodinách, ale v poslední době se na trhu objevil buprenorfin s doporučenou výměnou stejně jako fentanyl, tj. po 72 hod. Fentanyl je ještě v ultrarychlé transdukční formě, určený jen pro pacienty s nádorovou bolestí pro průlomovou bolest s aplikací sublingválně, bukalně a intranazálně. Toto je však téma mimo rámec tohoto článku.

Injekční formy opioidů nejsou indikovány pro běžnou léčbu chronické bolesti. Mimo jiné jsou rizikové pro větší sklon navodit syndrom závislosti, zvláště při častějším podávání.

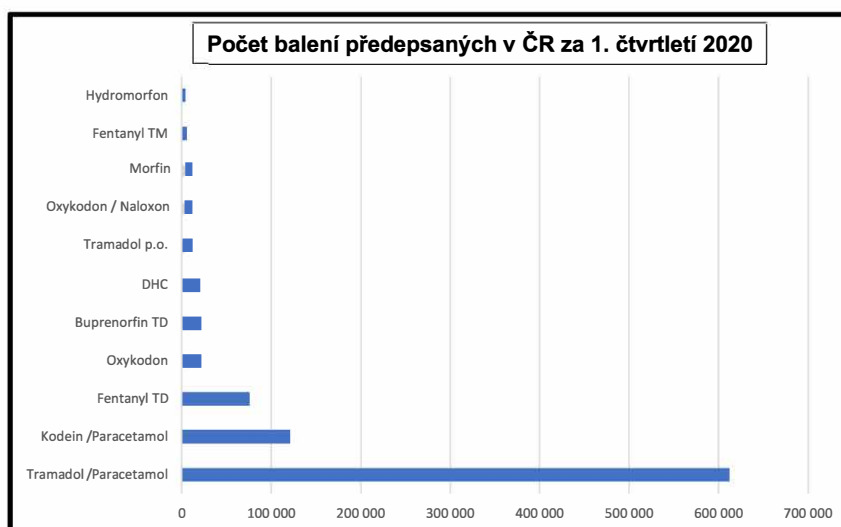
V algeziologii se užívají silné opioidy (Obr. 2): morfin (např. Vendal), oxykodon (Oxycontin, Oxykodon...), hydromorfon (Palladone), tapentadol (Palexia Retard) a nově methadon, který byl dříve určen jen pro odvykací léčbu drogově závislých nemocných. Oxykodon je agonista μ i κ receptorů. Náplastové formy fentanylu (Fentalis, Durogesic, Matrifen, Adolor, Dolforin, Fentanyl...) se mění po 3 dnech, (72 hodinách) buprenorfin (Transtec, Bupretec,

Buprenorphine za 3 a ½ dne, 84 h, tedy 2× týdně, jen u Buprenorfinu Actavis je doporučena výměna po 3 dnech). Jeden z významných vedlejších účinků opioidů je vyvolání zácpy, což je způsobeno obsazením μ receptorů v myenterickém plexu střeva (plexus myentericus Auerbachii) a inhibicí uvolňování acetylcholinu. Antidotem tohoto účinku je antagonist μ receptorů naloxon, který je součástí kombinovaného přípravku oxykodon/naloxon v poměru 2 : 1 pod originálním názvem Targin a další generika stejného složení.

Metabolismus opioidů a interakce opioidů

Morfin podléhá glukuronidaci a metabolity jsou morfin-3-glukuronid s antinocitivními účinky, zodpovědný za neurotoxicitu a nežádoucí účinky, a druhý metabolit morfin-6-glukuronid, 50× potentnější agonista μ receptoru. Renální selhávání vede k rozvoji tolerance a neurotoxicity z důvodu hromadění obou metabolitů. Další opioid, hydromorfon, je též metabolizován glukuronidací, a to na hydromorfon-3-glukuronid, který je oxykodon z 92 % metabolizován na noroxykodon a z 5 % na oxymorfon, oba metabolity jsou analgeticky účinné. Další opioidy nemají významné aktivní a toxické metabolity. Fentanyl je metabolizován na neaktivní metabolity. Účinnost zvyšují inhibitory CYP3A4 a snižují induktory tohoto enzymového systému. Buprenorfin je charakteristický velmi pomalým uvolňováním

Obr. 2. Spotřeba opioidů v ČR – počet předepsaných balení v 1. čtvrtletí 2020 (19)



Fentanyl TM – transdukční, tramadol p. o. – perorální. Buprenorfin a fentanyl TD – transdermální, všechny ostatní opioidy zde uvedené jsou perorální

z mí receptoru. Má stropový efekt (140 mg), ale pouze pro útlum dechového centra. Enterohepatální cirkulace u buprenorfinu je zanedbatelná. Norbuprenorfin je vylučován žlučí a jen 10–30 % se vylučuje močí, proto je vhodný pro pacienty s renální insuficiencí. Tapentadol nemá toxické metabolické produkty. Pro pacienty s renálním selháním jsou bezpečné buprenorfin a fentanyl, ostatní opioidy, hydromorfon, methadon, morfin, oxycodon a slabé opioidy kodein a tramadol, jsou nevhodné při renální insuficienci, protože jejich toxické produkty se mohou kumulovat a vyvolat závažné nežádoucí účinky. Při závažných poruchách jaterní funkce je nutné snížit dávky (hydromorfon) a prodloužit intervaly podávaných opioidů (tramadol, tapentadol, morfin, oxycodon) (13). Mezi nejzávažnější interakce opioidů patří kombinace s benzodiazepiny. V USA byl zaznamenán 15× vyšší počet úmrtí uživatelů opioidů v kombinaci s benzodiazepiny (14). Důvodem je deprese dechového centra. Riziková může být i kombinace s antidepresivy (TCA, inhibitory MAO). Z antikonvulziv je třeba velké opatrnosti při kombinaci s fenytoinem a karbamazepinem (15). Volba opioidu se řídí věkem, stavem pacienta, medikací a částečně typem bolesti, jestli se jedná o neuropatickou bolest, kde se upřednostňuje oxycodon, buprenorfin, tapentadol. U nociceptivní bolesti morfin, hydromorfon, fentanyl.

Zásady léčby opioidů

Před doporučením opioidu je nutné zhodnotit klinický stav pacienta, intenzitu bolesti, komorbiditu, úroveň renálních a hepatálních funkcí a souběžně užívané léky i volně pro-

dejně a dřívější zkušenost s analgetiky včetně opioidů. Pacienta informujeme o cílovém snížení bolesti na tolerovatelnou hladinu. U chronické bolesti je velmi výjimečné dosažení naprosté bezbolestnosti. Po výběru vhodného opioidu se začíná nejnižší dávkou. Např. pro polymorbidního seniora s bohatou medikací s pečující rodinou, kde není vhodné přidávat další perorální léky, začneme se ¼ nejnižší náplasti buprenorfinu 35 mg/hod.

Tuto náplast je možné stříhat, na rozdíl od fentanylu. Tam ani není potřeba, protože máme náplasti s velmi nízkou dávkou 12, nebo 12,5 µg/h. Navíc náplasti jsou velmi malé a další zmenšení by ohrozilo adhezi náplasti. Efekt počáteční dávky retardovaného nebo náplastového opioidu můžeme hodnotit až po stabilizaci hladiny. U perorálních opioidů je to 24–48 h, u náplastí nejdříve po druhé výměně. Než nastoupí účinek a vytitruje se optimální dávka opioidu, je třeba vybavit pacienta analgetikem, které by pomohlo tlumit trvající chronickou bolest. Může to být metamizol nebo paracetamol, pokud pacient užíval dlouhodobě tramadol, pak je možné jako pomocnou medikaci užít tramadol, a ještě lépe tramadol s paracetamolem. U velmi silných bolestí, zvláště pokud bolest ruší spánek, je možné doplnit medikaci některým rychlým opioidem, optimálně stejným, jaký dostává v retardované formě. Sledujeme nejen analgetickou účinnost, ale také možné nežádoucí účinky (NÚ): nauzeu, sedaci, hypotenzi a hlavně zácpu. Ta jediná zůstává jako nepříjemný a závažný nežádoucí účinek. Ostatní NÚ trvají maximálně 2 týdny a spontánně, díky toleranci, ustoupí. Zácpa nejen, že přetrvává, ale zhoršuje se se zvyšováním

dávky. Důležitá je úprava stravy, pitný režim, podávání laktulózy, projímavé vody. Někdy pomůže změna opioidu na kombinovaný přípravek oxycodon/naloxon. Pokud se zácpa nezlepší, je indikován specifický lék naloxegol, antagonist mí receptorů (Moventig 25 mg). V perorální formě se z trávicího traktu nevstřebává, a tudíž neovlivňuje mí receptory v CNS a nesnižuje antinociceptivní působení podávaných opioidů. Naloxegol působí na mí receptory ve stěně trávicího traktu (16).

NÚ je nutné sledovat po celou dobu podávání opioidů. Pacient na opioidní terapii musí být pod trvalou kontrolou lékaře. Sleduje se účinnost, nežádoucí účinky a nakládání s opioidy. Nutná je prevence nadužívání, případně včasné zachycení poruchy z užívání drog, tedy závislosti na předepisovaných opioidech. Rizikové je u pacientů užívajících silné opioidy současné užívání benzodiazepinů (klonazepam, alprazolam, diazepam) a hypnotik. **Tyto kombinace vedou k život ohrožující depresi dechového centra, halucinacím a někdy k mylné diagnóze „závislosti na opioidech“.** Další úskalí pravidelného užívání silných opioidů je abstinenční syndrom (AS). Náhlé vysazení déle užívaných opioidů vyvolá AS (jen výjimečně tomu tak není). Je to dáno obsazením opioidních receptorů a potlačením produkce endorfinů. Pro diagnózu psychická, tedy patologická závislost, je třeba minimálně jeden další příznak podle MKN10 F11.2 (viz Tab. 1) (17). Léčba silnými opioidy není totéž jako užívání NSA nebo neopiodních analgetik. Lékař indikující opioidy pro CHNB by měl být zkušený jak v léčbě chronické bolesti, tak v léčbě opioidy. Důležitá je velmi podrobná informace pro pacienta, jaký benefit a jaká rizika tato léčba má, a měl by být seznámen s podmínkami, za kterých bude opioidy užívat, že při nedostatečném efektu mohou být opioidy vysazeny, že má navštěvovat jen jednoho lékaře a jednu lékárnu, aby se předešlo obstarávání léku od jiných lékařů. Řada algeziologických pracovišť dává pacientům dohodu o léčení.

Chronická bolest je multidimenzionální syndrom, s bio-psycho-sociálním základem. Pacienti s CHNB mají výrazně sníženou kvalitu života, omezenou pohyblivost, zhoršenou sebeobsluhu, omezené sociální kontakty.

Tab. 1. Příznaky závislosti na opioidech vyžadující léčbu podle MKN-10

Porucha chování při užívání opioidů	Příznaky kromě projevů tělesného odvykacího stavu (AS)
V průběhu 12 měsíců musí být splněna alespoň 3 z následujících kritérií	■ Silná touha nebo nutkání užít opioidy ■ Zhoršená schopnost kontrolovat chování spojené s užíváním opioidů ■ Patofyziologické projevy tělesného odvykacího stavu ■ Tolerance k účinku opioidů jako užívání vyšších dávek opioidů, aby se dosáhlo účinků původně vyvolaných nižšími dávkami opioidů ■ Zaujetí užíváním opioidů, projevující se postupným pozbyváním jiných potěšení nebo zájmů ve prospěch užívané psychoaktivní látky (opioidu) ■ Trvalé užívání opioidů navzdory jasnému důkazu škodlivých následků

Červeně označené příznaky jsou běžné u pacientů dlouhodobě léčených opioidy. Pro dg. „závislost na předepsaných opioidech“ je tedy nutná přítomnost alespoň jednoho dalšího zde uvedeného příznaku (17)

V důsledku dlouhotrvající bolesti trpí pacienti často depresí nebo úzkostí, poruchou spánku. Léčení musí postihnout všechny komponenty chronické bolesti, proto se k léčení bolesti užívají vedle analgetik antidepresiva, antiepileptika a další adjuvantia. Součástí léčby by měla být rehabilitace, případně psychoterapie a spolupráce s dalšími specialisty, kterých se konkrétní CHNB týká.

Antidepresiva hrají významnou roli v léčbě bolesti a pro neuropatickou bolest jsou podle Doporučených postupů na prvním místě (2, 3). Volba analgetik pro neuropatickou bolest je rozdělena do tří stupňů. V prvním jsou tricyklická antidepresiva TCA (amitriptylin, imipramin, dosulepin) nebo SNRI (Serotonin noradrenalin reuptake inhibitor), u kterých byl prokázán analgetický efekt na rozdíl od SSRI (Selective serotonin reuptake inhibitor). Amitriptylin nebo dosulepin jsou podávány jako analgetikum, i ke zlepšení spánku od dávky 25 mg. Efekt nastupuje poměrně rychle na rozdíl od vysokých dávek používaných psychiatry, dnes už výjimečně u depresí. Často však i v malých dávkách mají příliš sedativní účinek. U neuropatické bolesti anebo viscerální bolesti je lze nahradit imipraminem, který je TCA s minimálně sedativním účinkem. Představitelem SNRI je venlafaxin užívaný u neuropatické bolesti a duloxetin indikovaný pro bolestivou diabetickou polyneuropatii. Neuropatická bolest je bolest z traumatu nebo poškození somatosenzorického systému, tedy nervové tkáně. Tato CHNB je obtížně léčitelná, proto musí být přístup komplexní a často

převážně farmakologický, který je stále častěji doplňován a posilován intervenčními algeziologickými postupy, zejména díky technickému pokroku (neuromodulace).

Ve skupině léků první volby pro neuropatickou bolest mají nezastupitelné místo antiepileptika, a to na prvním místě gabapentiny (gabapentin, pregabalín). Karbamazepin má jedinou indikaci, a to je primární neuralgie trigeminu se záchvatovitými šlehavými bolestmi. Také se používá k potvrzení této diagnózy při dobrém efektu po jeho podání. Další antiepileptika se používají vzácně, spíše tam, kde gabapentiny selhaly. Do první skupiny patří ještě lokálně aplikovaný lidokain v náplasti, zatím indikovaný jen pro přecitlivělost kůže (alodynii) při postherpetické neuralgii (PHN).

V druhé volbě jsou v první řadě slabé opioidy, tedy tramadol samotný nebo lépe v kombinaci s paracetamolem nebo pro akutní stavy s dextetoprofenem (Skudexa). Další v řadě jsou silné opioidy (oxycodon, tapentadol, buprenorfin, morfin) a jednorázová náplast s 8% kapsaicinem (Qutenza). Náplast se aplikuje pouze zdravotníkem (lékařem, sestrou), a to jedna náplast na jedno sezení. Na rukou a nohou se ponechává půl hodiny a na ostatních částech těla 1 hod. Před aplikací je možné použít gel s lokálním anestetikem. Někdy jsou pálivé bolesti vyvolané kapsaicinem tak silné, že pacient vyžaduje analgetikum v průběhu nalepení. Procedura se může opakovat na stejné místo nejdříve za 3 měsíce.

Další možností je doporučit léčebné konopí. To má stále větší prostor v léčbě nejen neuropatické bolesti. Používají se v lékárně vyrobené kapsle nebo rostlinný materiál k inhalaci-vaporizaci. Léčebné konopí se ukazuje být velmi prospěšné, dokonce je možné snížit dávku opioidu a rozhodně zlepšuje spánek pacientů s chronickou bolestí (18).

V třetí volbě doporučení pro léčení neuropatické bolesti jsou další antikonvulziva (karbamazepin), dále NMDA (N-metyl-D-aspartátové receptory), antagonisté receptoru (ketamin, dextrometorfan), klonidin, tizanidin (ten má nejen myorelaxační účinky, ale také analgetické).

Závěr

Chronická bolest je onemocnění, které invalidizuje a významně zhoršuje kvalitu života ve všech rovinách. Vyžaduje proto specifickou léčbu nejlépe specialisty algeziology (nástavbová specializace algeziologie). Nezbytný je komplexní přístup k pacientovi, farmakoterapie (analgetika, koanalgetika a adjuvantia) individualizovaná pro každého pacienta. Využívají se i další formy léčby, jako je intervenční léčba, psychoterapie, rehabilitace a spolupráce s jinými specialisty. Aby byla léčba opioidy bezpečná, musí být vedena a kontrolována po celou dobu léčby zkušenným, pokud možno jedním, lékařem. Pacientů s chronickou bolestí přibývá i v důsledku změn životního stylu a prodloužováním věku populace. Výzkum chronické bolesti a nové léky vyžadují další kvalitní studie.

LITERATURA

- Kozák J. Bolest a její nová definice. MT, 21. září 2020 <https://www.tribune.cz/archiv/bolest-a-její-nova-definice/>.
- Fricová J, Hakl M. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. Bolest. 2017;19(Supl. 2):1-28.
- Bednařík J, Ambler Z. Klinický standard profarmakoterapie neuropatické bolesti. Cesk Slov Neurol N 2012; 75/108(1): 93-101.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010;17:1113-1188.
- Jackson TP, Sutton-Stabile V, McQueen KAK. The global burden of chronic pain. ASANewsletter. 2014;78(6):24-27.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. 2006;10:287-333.
- Hakl M. Metamizol jako analgetikum první volby. www.prolekare.cz. 21. srpen 2021 <https://www.prolekare.cz/tema/analgesie/detail/metamizol-jako-analgetikum-prvni-volby-kdy-pro-koho-jak-a-proc-128047>.
- Nosková P. Nové fixní kombinace při léčbě bolesti a jejich použití. Med. praxi. 2022;19(2):115-18. <https://doi.org/10.36290/med.2022.016>.
- Halbichová, D. Analgetika v neurologii, jejich specifika a nežádoucí účinky. Neurol. praxi. 2022;23(1):76-83. <https://doi.org/10.36290/neu.2021.093>.
- Slíva, J. Fixní kombinace paracetamol + ibuprofen. Cetalgen, 7. leden 2021. <https://cetalgen.cz/fixni-kombinace-paracetamol-ibuprofen/>.
- Rokyta R. Patofyziologie a mechanismy účinků opioidů. In Kozák J et al. Opioidy. 2. vyd. Maxdorf 2021;71-80.
- Shug SA. The typical opioids: buprenorphine, tramadol and tapentadol. Med Today. 2019;20:31-36.
- Halačková M, Vrba I. Farmakokinetické lékové interakce a metabolismus opioidů. In Kozák J et al. Opioidy. 2. vyd. Maxdorf 2021;131-147.
- Babalonis, S, Walsh SL. Warnings Unheeded: The Risks of Co-Prescribing Opioids and Benzodiazepines. Painclinicalupdates. 2015;23(6):1-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7747834/>.
- Halačková M, Vrba I. Interakce v léčbě opioidů. In Kozák J et al. Opioidy. 2. vyd. Maxdorf 2021; 147-151.
- Vondráčková D. Obstipace vyvolaná opioidy – naloxegol. Podpůrná léčba. 2021;4:14-18.
- Lejčko J, Popov P. Opioidy a závislost. In Kozák J et al. Opioidy. 2. vyd. Maxdorf 2021;116-130.
- Vondráčková D, Vorlíková H. Konopí v léčbě bolesti. MT, 27. prosinec 2021. <https://www.tribune.cz/archiv/konopi-v-lecbe-bolesti/>.
- Málek J. Epidemiologie používání opioidů. In: Kozák J et al. Opioidy. 2. vyd. Maxdorf 2021;46-54.