

Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti

Autorský kolektiv:

MUDr. Tomáš Doležal; MUDr. Marek Hakl; MUDr. Jiří Kozák; prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.; MUDr. Jan Lejčko; MUDr. Bohumil Skála, Ph.D.; MUDr. Ondřej Sláma; prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.; prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Úvod

Definice bolesti

Bolest je nepříjemný senzorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či potencionálním poškozením tkání nebo je popisována výrazy takového poškození. Bolest je vždy subjektivní.

Akutní bolest

V akutních fázích poruchy zdraví má bolest význam signálu nemoci, nebezpečí a ukazuje na narušení integrity organismu. Akutní bolest (AB) trvá krátkodobě (řádově dny a týdny) a je z biologického hlediska účelná. Léčení prvotní příčiny základního onemocnění je zásadním a logickým medicínským krokem. Ani v této fázi onemocnění by však nemocný neměl trpět bolestí, a to nejen z hlediska lékařské etiky. Symptomatická léčba má hluboký smysl a AB je nutno razantně léčit. Jinak dochází k rozvoji nepříznivých patofyziologických změn a k prohloubení stresu se všemi důsledky. Účinně vedená léčba AB má preventivní význam z hlediska rizika přechodu do chronické bolesti („paměť bolesti“, neuroplasticita). Rozhodující roli v pohotovém ovlivnění bolesti má farmakoterapie. Pro AB, ve srovnání s bolestí chronickou, je typické, že je relativně dobře ovlivnitelná. Často lze vystačit s jednou léčebnou modalitou. Racionálně vedená farmakoterapie má klíčový význam. I u AB jsou však v některých případech zásadní nefarmakologické postupy.

Cíl léčby akutní bolesti:

– dosažení komfortní analgezie při současném kauzálním postupu.

Chronická bolest

Deklarace EFIC (European Federation of IASP Chapters) hovoří o chronické bolesti (CHB) jako důležitém problému zdravotnictví a samostatném onemocnění ve vlastním slova smyslu: „Bolest je důležitý zdravotnický problém v Evropě. Akutní bolest může být považována za symptom onemocnění či úrazu, chronická a opakující se bolest je specifickým zdravotnickým problémem, je samostatným onemocněním.“

Syndrom chronické nenádorové bolesti (CHNNB) se vyznačuje stížností na bolest tělesnou nebo útrobní, trvající déle než 3–6 měsíců. Za chronickou je

třeba považovat bolest i při kratším trvání, pokud přesahuje dobu pro dané onemocnění či poruchu obvyklou. Chronická, dlouhotrvající bolest nemá žádnou biologicky užitečnou funkci a je zdrojem tělesných, duševních i sociálních útrap. Cílem léčebných postupů u chronické bolesti nemusí být nutné úplné uzdravení jedince, ale úprava a event. obnovení funkční zdatnosti v dosažitelné míře v oblasti fyzické, psychické i sociální (D. Vondráčková, F. Neradilek, 2001). Důležitým principem, který zvyšuje účinnost léčby CHNNB, je simultánní použití postupů farmakologických a nefarmakologických.

Terapeutické postupy v léčbě chronické bolesti:

- farmakoterapie
- rehabilitační postupy
- psychoterapeutické metody
- sociální podpora
- invazivní analgetické metody
- postupy alternativní medicíny (akupunktura apod.).

Cíl léčby syndromu chronické nenádorové bolesti:

- dosažení úlevy od bolesti
- zvýšení funkční kapacity a zlepšení kvality života.

Diagnostika a hodnocení bolesti

Podle původu se bolest dělí na nociceptivní (nociceptorovou) a neurogení (neuropatickou).

Nociceptivní bolest (NB), někdy nazývaná periferní, vzniká stimulací nervových zakončení mechanickými, termickými a chemickými (zánětlivými) inzulty. Je výrazem normální funkce nervového systému. Jsou dva typy NB: somatická a viscerální. NB bývá popisována jako tupá, šhubavá, ostrá, bolestivý tlak nebo jako „bolení“, somatická NB je dobře lokalizovatelná. Nociceptivní bolest většinou dobře reaguje na analgetika.

Neuropatická bolest (NPB) je způsobena postižením nervového systému a je výrazem poruchy jeho funkce. Podle topického postižení se rozlišuje NPB periferní a centrální. Poruchu nervového systému způsobují metabolické choroby, trauma, infekce, ischémie. Neuropatická bolest má dvě základní

charakteristiky. Je prožívána buď jako konstantní pálivá, palčivá bolest, nebo jako paroxysmální bolest popisovaná jako bodání, píchání, vystřelování apod. U NPB bývá motorický a senzorický deficit (hypoestezie, hyperalgezie, allodynie apod.). Neuropatická bolest reaguje většinou lépe na adjuvantní analgetika než na vlastní analgetika.

Toto orientační dělení a rozlišení bolestivého stavu na akutní a chronický je rozhodující pro nasazení správné analgetické medikace a stanovení správné strategie léčby. Bolestivý stav je nutno podrobně vyhodnocovat se zaměřením na:

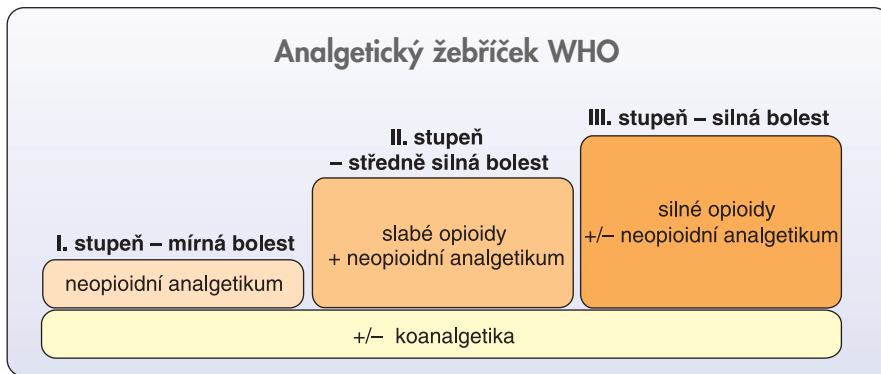
- anamnézu a dobu trvání bolesti
- charakter bolesti a její časový průběh
- faktory ovlivňující průběh bolesti
- topografii bolesti (schematický grafický záznam – pain figure)
- intenzitu bolesti.

Léčba musí být pravidelně monitorována. Standardem je hodnocení intenzity bolesti podle Vizuelní analogové škály (VAS 0–10), kde 0 je stav bez bolesti, 10 je nejsilnější bolest, jakou si pacient dokáže představit. Důležitou pomůckou, zejména při zahájení analgetické léčby, je deník bolesti s možností zachycení spotřeby „záchranné“ léčby, vedlejších účinků, denních aktivit a kvality spánku.

Vlastní farmakoterapie bolesti

Obecné schéma farmakoterapie bolesti

Mezi základní vodítka pro racionálně vedenou farmakoterapii nenádorové bolesti patří třístupňový analgetický žebříček WHO, původně koncipovaný pro nádorovou bolest (obr. 1). Analgetický žebříček používá dvě základní skupiny analgetik – neopioidní (1. stupeň) a opioidní analgetika (2. a 3. stupeň). Podle třístupňového žebříčku WHO se u mírných bolestí (VAS 0–4) doporučuje začínat s analgetiky 1. stupně. Pokud to nestačí (středně silná bolest VAS 4–7), mají se přidat slabá opioidní analgetika, pokud ani to nestačí (silná bolest VAS 7–10), mají se slabé opioidy vyměnit za silné. Dále se počítá s uplatněním tzv. adjuvantních analgetik (koanalgetika), která mohou tlumit některé typy bolestí, a pomocných léčiv, určených k léčbě vedlejších nežádoucích účinků analgetik.



Obr. 1

Analgetika, adjuvantní analgetika a pomocná léčiva jsou podrobněji uvedena v příloze. Doporučení, která zde uvádíme, vycházejí především z výsledků metaanalýz kontrolovaných klinických studií účinků léčiv u akutní nebo chronické nenádorové bolesti, přihlížejí však i k osvědčeným klinickým zkušenostem tuzemských algeziologů, odborných a praktických lékařů. Podobně v indikacích, dávkování a aplikačních cestách jednotlivých léčiv vycházíme především ze Souhrnů údajů o přípravku (SPC), i když někdy zmiňujeme i některé zkušenosti neuváděné v SPC (tzv. „off label“). Závazné jsou ovšem pouze údaje uváděné v SPC.

Obecné zásady farmakoterapie bolesti

- Volba a vedení analgetické léčby vychází z pacientova údaje o intenzitě a charakteru bolesti a z konkrétního klinického stavu. Nerozhoduje biologický původ bolesti (nádorová, nenádorová), ale její intenzita.
- Při výběru léčiva z analgetického žebříčku se u AB uplatňuje postup „shora dolů“ (step-down), u CHNNB postup „zdola nahoru“ (step-up).
- U intenzivní AB je na místě parenterální podání analgetika, event. i opioidu (např. anginózní bolest při akutním infarktu myokardu, renální a žlučnicková kolika). Jinak má jednoznačnou přednost neinvazivní podávání analgetik – p.o., transdermálně, rektálně.
- Z hlediska časového faktoru jsou u AB nejvýhodnější analgetika s rychlým nástupem účinku, u CHB se analgetika podávají podle časového plánu, a předchází se tak rozvoji bolesti.
- Analgetika se titrují proti bolesti a používá se nejnižší analgeticky účinná dávka.
- Kombinace neopioidních a opioidních analgetik má aditivní účinek. Aditivní účinek má i kombinace analgetik s adjuvantními analgetiky a paracetamolu s NSA. Zásadně se nekombinují jednotlivá NSA (zvýšené riziko nežádoucích účinků).
- Analgetickou léčbu je nutno individualizovat z hlediska volby i dávky analgetika.

- Od počátku je nutná monitorace účinnosti léčby a vedlejších nežádoucích účinků analgetik, které je nutno razantně léčit.
- U některých typů CHNNB je na místě pacienta vybavit záchrannou medikací k řešení průlomové a incidentální bolesti.
- Prospěšnost analgetické léčby by měla zřetelně převyšovat její vedlejší projevy.

Speciální část – návrh farmakoterapie pro vybrané bolestivé stavy

Akutní bolestivé stavy

- Nejčastější klinické stavy spojené s akutní bolestí:
- pooperační bolest (včetně AB po „one day surgery“)
 - bolest v souvislosti s terapeutickými a diagnostickými procedurami
 - traumatická bolest (včetně běžných a sportovních úrazů)
 - bolest při popáleninovém úrazu
 - akutní bolest na hrudi
 - zubní bolest
 - některé specifické akutní bolestivé stavy:
 - akutní herpes zoster,
 - některá neurologická onemocnění (roztřesená skleróza, syndrom Guillain-Barré)
 - akutní a rekurentní břišní bolest (renální a biliární kolika, IBS, apod.)
 - akutní bolest u některých hematologických onemocnění (hemofilie, srpkovitá anémie)
 - bolest v průběhu gravidity
 - bolesti v oblasti myoskeletálního systému rozličné etiologie
 - bolesti dolních zad (lumbago, lumboschialgický syndrom atd.)
 - bolesti hlavy
 - bolesti gynekologického původu
 - akutní bolest u dětí
 - akutní bolest ve vyšším věku.

Některé typy akutních bolestí (např. bolesti s neuropatickou komponentou, migréna, pooperační a úrazová bolest, nádorová bolest, anginózní bolest, bolest při náhlých příhodách břišních atd.) vyžadují specifické farmakoterapeutické postupy a léčbu v některých případech určuje lékař příslušné odbornosti. **Základním vodítkem pro racionální farmakoterapii AB však zůstává výběr analgetika podle intenzity bolesti, jejího charakteru a dle analgetického žebříčku.**

Častým problémem je léčba krátkodobých, tzv. běžných bolestí. Jde o bolesti zad (lumbago, akutní lumboschialgický syndrom, cervikobrachiální syndrom apod.), některé typy bolestí hlavy, bolesti v oblasti pohybového systému, bolesti při infekčních chorobách, dysmenoreu, bolesti zubního původu atd. Pro ně je určen algoritmus léčby tzv. běžných bolestí.

Algoritmus léčby tzv. běžných, krátkodobých bolestí (obr. 2)

Některé akutní bolestivé stavy vyžadují ještě další farmakoterapeutická opatření podle povahy onemocnění. Zde uvádíme jako příklad algoritmus léčby bolesti při akutním herpes zoster.

Algoritmus léčby bolesti při akutním herpes zoster

Úspěšnost léčby bolesti při akutním herpes zoster (AHZ) koreluje i s prevencí postherpetické neuralgie (PHN). Jakákoliv léčba snižující intenzitu a trvání akutní bolesti má význam pro prevenci a tíži PHN. Tento postup je do určité míry specifický, teoreticky a klinicky ověřený, a proto je v rámci farmakoterapie AB vyčleněn jako doporučený postup zvlášť.

• **Antivirová léčba** – aciclovir, valaciclovir a famciclovir, jsou-li podány v průběhu prvních 3 dní od vzniku kožních projevů, snižují tíži klinických projevů AHZ, redukuje neurologický deficit a trvání bolesti v souvislosti s herpetickým onemocněním.

• **Antidepresiva** – amitriptylin podaný v časně fázi AHZ (počátek kožních projevů) redukuje incidenci PHN. V dávce 25 až 50 mg denně je doporučeno pokračovat 3 měsíce. Není-li amitriptylin snášen či je-li kontraindikován, je možno podat clomipramin či nortriptylin. Podání amitriptylinu je na místě, jsou-li přítomny rizikové faktory (věk nad 50 let, výrazné kožní projevy, intenzivní bolest, horečka, časný senzorický deficit, diabetes mellitus, oftalmická forma, výrazné prodromy).

• **Antikonvulziva** – jsou indikována v případech paroxysmální, vystřelující, bodavé a neuralgiformní bolesti. Možno podat carbamazepin, gabapentin či clonazepam titračním způsobem ve stoupajících dávkách.

Algoritmus farmakoterapie běžných krátkodobých bolestí*

1. stupeň – při mírné (až střední) bolesti

NSA nejsou kontraindikována

- ibuprofen 200*** nebo
- diclofenac 25 nebo
- kyselina acetylsalicylová 650–1000

NSA jsou kontraindikována**

- paracetamol 650–1000 nebo
- tramadol 75–100

nedostatečná úleva od bolesti nebo při střední až silné bolesti

2. stupeň – při střední až silné bolesti

NSA nejsou kontraindikována

- ibuprofen 400 (až 800) nebo
- diclofenac 50 (až 100) nebo
- jiná klasická NSA nebo
- nimesulid 100 nebo
- vhodná analgetická kombinace nebo
- rofecoxib 50 nebo metamizol 500–1000

NSA jsou kontraindikována**

- paracetamol 650–1000 + codein 60 nebo
- paracetamol 650 + tramadol 75 nebo
- vhodná analgetická kombinace šetrná ke GIT nebo
- metamizol 500–1000

nedostatečná úleva od bolesti nebo při velmi silné bolesti

3. stupeň – při velmi silné bolesti

- silný opioid (případně + paracetamol nebo NSA)
 - injekčně: morfin, piritramid, pethidin
 - per os: oxycodon 10–20, morfin 30 nebo více

* Bolesti pohybového aparátu, vertebrogenní, hlavy, při akutních infekčních onemocněních, bolesti zubů, po lehkých úrazech, dysmenorea.

** NSA (nesteroidní antiflogistika, nesteroidní antirevmatika) jsou kontraindikována zejména u vředové choroby, při současné léčbě antikoagulancii, kortikosteroidy (dlouhodobě) a ve vyšším věku (>65 let).

*** Jednotlivé dávky v mg per os u dospělého

Obr. 2

• **Analgetika** – podle třístupňového žebříčku a intenzity bolesti včetně silných opioidů. Při neztišitelné formě akutní bolesti je možno podat silný opioid i parenterálně, např. i.v. titračně (alfentanil po 0,250 mg, piritramid po 2,5 mg, morfin po 2 mg) do dosažení účinku, a pak navázat formou s postupným uvolňováním.

V jednotlivých případech mohou být prospěšné: kortikosteroidy celkově i lokálně (ale nelze je užívat paušálně), topicky krém s kapsaicinem, aplikace roztoku kyselina acetylsalicylová/chloroform, lidocain místně (formou náplasti).

Farmakoterapie je v popředí léčby celého klinického průběhu AHZ. Nedaří-li se bolest ovlivnit, je nutno pacienta odeslat na pracoviště léčby bolesti (sympatické blokády, epidurální analgezie).

Chronické bolestivé stavy

Základní dělení podle etiologie:

- bolest nociceptivního původu
- bolest neuropatického původu

- bolest psychogenní
- bolest dysautonomní
- bolest smíšená.

Bolest nociceptivní

Nociceptivní bolest vzniká podrážděním nociceptorů, které se nalézají v oblasti tkání (měkké tkáně, kůže, sliznice, periost).

Příklady typických syndromů:

- vertebrogenní bolesti zad
- osteoartrózy a osteoartritidy různé etiologie
- fibromyalgické poruchy.

Farmakoterapie

Aplikace třístupňového analgetického žebříčku, podle klinického obrazu adjuvantní a pomocná léčiva.

Bolest neuropatická

Neuropatická bolest vzniká postižením nervového systému periferního či centrálního.

Příklady periferních neuropatických bolestivých stavů:

- postherpetická neuralgie
- polyneuropatické poškození různé etiologie (infekční, metabolické, toxické, poradiační apod.)
- traumatické poškození periferních nervů.

Příklady centrálních neuropatických bolestivých stavů:

- thalamická bolest
- bolest při postižení centrálního nervového systému během neurologického onemocnění (syringomyelie, stp. CMP různé etiologie, zánětlivá a nádorová onemocnění v centrálním nervovém systému)
- fantomová bolest (zvláštní forma).

Farmakoterapie

• Základem terapie je použití adjuvantních analgetik (antidepresiv a antikonvulziv) podle charakteru bolesti:

– Konstantní pálivá, palčivá bolest: první volbou jsou antidepresiva I. generace (amitriptylin, clomipramin, dosulepin). Antidepresiva novějších generací (SSRI, SNRI) jsou méně účinná. Dávky se podávají nižší než v psychiatrických indikacích, nástup analgetického účinku je po 7–14 dnech, dříve než účinek antidepresivní. Nedosáhne-li se postupnou titrací klinického účinku, přidává se antikonvulzivum.

– Paroxysmální, neuralgiformní, vystřelující a bodavá bolest: primárně jsou indikována antikonvulziva (carbamazepin, kyselina valproová, gabapentin, clonazepam, phenytoin, topiramát, lamotrigin). Antidepresivum se přidává následně při nedostatečném klinickém účinku.

• Analgetika ze třístupňového žebříčku rovněž připadají v úvahu, nejsou však léky první volby. Užití silných opioidů se řídí doporučeným postupem (viz níže). Antagonisté NMDA-receptorů (ketamin, amantadin), lokální anestetika (mesocain, lidocain), centrální myorelaxancia, α_2 -agonisté (clonidin, tizanidin), GABA-agonisté (baclofen) mohou být účinní, nejsou ale léky první volby.

Bolest psychogenní

Jedná se o typ chronické bolesti, u které převažuje či dominuje psychická komponenta. Např. u depresivních poruch a některých neuróz je bolest somatickou projekcí primárních psychických obtíží. Podle Holmgrena a Wise nejčastějšími psychiatrickými poruchami, které mohou způsobit, zhoršit či doprovázet bolest, jsou:

- somatoformní poruchy, hypochondrie a simulace
- předstíraná (faktivní) porucha
- disociační a psychotická porucha
- poruchy osobnosti.

Tab. 1 OXFORDSKÁ LIGA ANALGETIK (UPRAVENO)

skupina	NNT	
1.	<2,9	nesteroidní antirevmatika – ibuprofen 200 nebo 400 mg, diclofenac 25 nebo 50 mg aj. – rofecoxib 50 mg
		paracetamol + opioidy vysoké dávky – paracetamol 1 000 mg + codein 60 mg – paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg
		metamizol 500 mg
	2,9	morfin 10 mg i.m., pethidin 100 mg i.m.
2.	3–4	paracetamol nebo kyselina acetylsalicylová vysoké dávky (1 000 mg)
		paracetamol + codein střední dávky – paracetamol 600–650 mg + codein 60 mg
3.	4,1–6	paracetamol + codein nízké dávky – paracetamol 300 mg + codein 30 mg
		tramadol 100 mg

Pozn.:

Liga analgetik byla sestavena na základě metaanalýz četných klinických zkoušení analgetik, (parametr NNT viz výše), a to podle účinků jednotlivých dávek analgetik per os u akutní (pooperační) bolesti, a je přístupná na internetu v bulletinu Bandolier. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>

Farmakoterapie

Základ terapie tvoří psychofarmaka, která jsou indikována po podrobném vyšetření pacienta a stanovení druhu psychogenního postižení. Základní chybou je nasazení analgetické léčby u dominující psychogenní bolesti. Terapie je neúčinná i při opakovaných záměnách samostatných analgetik včetně opioidů. Použití tricyklických antidepressiv ze škály psychofarmak zde není imperativem, uplatní se i další druhy psychofarmak (SSRI), jejichž sporný samostatný analgetický účinek zde není klíčový.

Bolest dysautonomní

Jde o typ bolesti, kde zásadní podíl na intenzitě, resp. chronifikaci příznaků má autonomní vegetativní systém, zejména sympatikus. Při akutní bolesti se podílí na typické reakci typu „fright, fight or flight“ (příprava na boj a útěk), u bolesti chronické má potom významný podíl na udržování patologického stavu organismu a bolesti samotné. Typickým příkladem je komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS) typu I (reflexní sympatická dystrofie, algodystrofie) a typu II (kausalgie).

Farmakoterapie

Je založena na dominující etiologii nemocnění a ovlivnění jeho vegetativních příznaků. V počátcích u typu I se používá tzv. Mikešova směs (Prothiaden, Secatoxin, Xanidil, Plegomazin), při typu II se využívá i strategie léčby bolesti neuropatické (viz výše). Analgetická terapie se řídí obecnými zásadami třístupňové škály podle WHO, včetně indikace opioidů. Far-

makoterapie u KRBS může sloužit jako model analgetické terapie i u chronických stavů, kde je významný podíl vegetativních příznaků.

Bolest smíšená

Jde o stavy, na kterých se podílí více předchozích typů bolesti. Velmi častá je kombinace bolesti neuropatické s nociceptivní (např. failed back surgery syndrom). Asi u 40 procent pacientů s chronickou bolestí je prokazatelná psychogenní složka bolesti.

Farmakoterapie

Odvíjí se od převažujícího podílu jednotlivých složek, které se podílí na bolestivém stavu.

Pravidla pro léčbu opioidy u chronické nenádorové bolesti (CHNNB)

Kritéria pro zahájení léčby opioidy

– Léčba opioidy je indikována u nemocných, u kterých v léčbě chronické bolesti selhaly standardní léčebné postupy. Rozhodující je intenzita bolesti, ne její původ. Léčba opioidy, zejména ve vybraných případech (např. abúzus alkoholu a psychotropních látek, nejistá sociální anamnéza, poruchy chování, nejasná příčina bolesti) by měla být zahájena, či alespoň konzultována na specializovaném pracovišti pro léčení chronické bolesti. K léčbě opioidy je indikován nemocný, jehož kvalita života je chronickou bolestí výrazně alterována. Další terapie, která přispívá k dosažení úlevy od bolesti, by měla být ponechána (TENS, antidepressiva, léčebná rehabilitace, psychoterapie).

– Bolest musí být senzitivní vůči opioidům. K tomu může sloužit i.v. test s morfinem či fentanylem provedený ambulantně. Prediktivní hodnota negativního výsledku i.v. testu je dobrá, pozitivního výsledku testu je nízká. Jako přírůstek pro určení citlivosti chronické bolesti na opioidy se ukazuje pomalá p.o. titrace např. morfinem IR (s okamžitým uvolňováním).

– Indikující lékař by měl být dobře seznámen s psychosociální situací nemocného. Významná je anamnéza abúzu alkoholu, psychotropních látek a léků (benzodiazepiny, barbituráty apod.), kouření cigaret. Pozitivní anamnéza abúzu je relativní kontraindikací pro léčbu opioidy.

– Dlouhodobá léčba opioidy je možná jen tehdy, je-li navozena vzájemná důvěra mezi lékařem a pacientem. Léčba opioidy není právem ani privilegiem nemocného. Nemocný musí být dobře informován o možných vedlejších nežádoucích účincích a potenciálním riziku této léčby. Je doporučeno získání informovaného souhlasu s podpisem pacienta. Nemocný se tak podílí na rozhodování o typu léčby, více akceptuje faktická rizika spojená s podáváním opioidů a lépe dodržuje pravidla terapie.

– Důležité je stanovení reálných cílů léčby.

– Léčba musí být analgeticky účinná a měla by vést ke zvýšení funkční kapacity nemocného a rozsahu jeho denních aktivit. V průběhu léčby je nutno opakovaně hodnotit, zda jsou naplňovány dva základní cíle léčby CHNNB – úleva od bolesti a zlepšení funkce. Izolované navození psychického komfortu se zhoršením funkčního stavu (funkce psychické, fyzické, sociální) je důvodem k přerušení léčby opioidy. V některých případech však nelze při limitujícím somatickém postižení očekávat zlepšení fyzických funkcí.

– Pravidelné kontroly jsou nezbytné pro adekvátní monitoraci stavu pacienta a dodržování léčebného režimu. Po celou dobu léčení musí být vedena přesná a odpovídající dokumentace.

– Za předpis opioidů musí být zodpovědný jeden lékař (jedno pracoviště) a léky vydává jedna lékárna.

Kritéria pro přerušení léčby opioidy

– Nedosažení účinné analgezie. U nemocného s chronickou bolestí však i nevelký pokles ve VAS (Vizuální analogová stupnice 0–10; např. z 8 na 6), neuspokojivý pro léčení akutní bolesti, může být přínosný.

– Nedostatečné zvýšení rozsahu aktivit a izolované ovlivnění psychiky v euforizujícím smyslu.

– Nekontrolované zvyšování dávek, užívání nepředepsaných léčiv, nedodržení léčebného režimu.

– Střídání lékářů a snaha sehnat opioidy jinde. Ad 3 a 4 koresponduje se známkami psychické závislosti – jde o projevy adiktivního chování.

Praktické poznámky k dlouhodobé léčbě opioidů u CHNNB

Volba opioidu

Přednost mají μ -agonisté (morfin, fentanyl, oxycodon, hydromorphon) a některé jiné opioidy (buprenorphin). Po pozitivním testu na senzitivitu k opioidům jsou jednoznačně preferovány lékové formy s postupným uvolňováním (morfin SR, fentanyl TTS, buprenorphin TDS, oxycodon CR). Parenterální formy opioidů nejsou v léčbě chronické bolesti vhodné. O volbě vlastního opioidu rozhoduje zkušenost lékaře a individuální kontext celkového zdravotního stavu pacienta. Skupina agonistů-antagonistů není pro léčbu CHNNB vhodná (stropový efekt, psychomimetické účinky). Pro léčbu CHNNB jsou zcela nevhodné intermitentní i.m. injekce opioidů. Zvláště nevhodný je pethidin (psychomimetické účinky, toxické metabolity) a pentazocin.

Zahájení léčby

Zásadně titrujeme od nejnižších dávek, např. rychle se uvolňující morfin (IR – immediate release) či morfin magistraliter 5 mg po 6–12 hodinách, morfin SR 10 mg po 12 hodinách, fentanyl TTS 25 μ g/h, buprenorphin TDS 35 μ g/h tak, aby bylo možné zachytit nežádoucí účinky léčby (nauzea, zvracení, sedace, deprese kognitivních funkcí, útlum dechu z předávkování) a mohli jsme jim předejít podáním adjuvantních léčiv (metoclopramid apod). Jsou-li pozitivní anamnestické známky nesnášenlivosti opioidů (nevolnost, zvracení), je vhodné antiemetické zajištění od počátku léčby, např. metoclopramid 10 mg 3x denně či thiethylperazin 6,5 mg 2x denně, event. čípek. Hledání účinné dávky opioidu může trvat i několik týdnů. Při přechodu i z relativně vysokých dávek slabých opioidů (dihydrocodein, tramadol) se začíná zásadně s nejnižší možnou dávkou silného opioidu. Neuvážlivé zahájení léčby neadekvátně vysokou dávkou je pro pacienta nebezpečné a může diskreditovat cílový analgetický účinek.

Udržování léčby

Neexistuje maximální dávka silného opioidu. Optimální denní dávka je taková, při níž je dosaženo uspokojivé analgezie při minimu vedlejších účinků opioidů (terapeutická odezva na opioidy – opioid responsiveness). I zdánlivě malý pokles v intenzitě bolesti může být pro pacienta s CHNNB přínosný a může vést ke zvýšení denních aktivit, funkčních schopností a kvality života. Ztráceli léčba na účinnosti nebo se dominant-

ními stávají nežádoucí účinky, je doporučována tzv. rotace opioidů. V této situaci je vhodné dávku nového opioidu zpočátku redukovat o 30 až 50 % bez ohledu na ekvianalgetické dávky (viz tabulka ekvianalgetických dávek opioidů doporučená SSLB – tab. 2).

Záchraná analgetická léčba

Na rozdíl od bolesti nádorového původu není poskytována paušálně, ale přísně individuálně. Podle charakteru bolesti může být vhodný buď silný opioid (IR forma), nebo některá z rozepsaných forem morfinu připraveného magistraliter, vhodný opioid jiného typu (tramadol) či analgetikum z prvního stupně analgetického žebříčku. Je-li indikován jako „záchraná“ analgetikum silný opioid, velikost jednotlivé dávky se rovná 10–15 % celkové denní dávky základního opioidu. Předepisuje se omezené množství opioidu a užití záchraného analgetika by měl pacient zaznamenat (deník bolesti).

Ukončení léčby

Postup závisí na denní dávce, trvání léčby a spočívá v postupném snižování dávky v rozmezí dnů až týdnů. Je nutno důsledně uplatnit individuální přístup. Prospěšná mohou být v této fázi i adjuvantní léčiva: clonidin 0,150 mg 2x denně, β -lytika (např. metipranolol 5 mg 2x denně), neuroleptika (např. tiaprid 100 mg 3x denně), trankvilizéry a antidepresiva. Náhlé odnětí opioidu může vést k rozvoji abstinenčního syndromu jako projevu fyzické závislosti. Každého pacienta léčeného opioidy je nutno považovat za jedince s fyzickou závislostí.

Přílohy

Srovnání analgetické účinnosti analgetik

Nedávno byl sestaven žebříček analgetik na základě metaanalýz četných klinických zkoušení analgetik podle zásad medicíny založené na důkazech (tzv. Oxfordská liga analgetik – tab. 1). Tyto metaanalýzy používají jako kritérium analgetické účinnosti tzv. NNT hodnotu (The Number Needed to Treat), udávající počet pacientů (nereagujících na placebo), který musí být léčen určitým analgetikem, aby alespoň u jednoho z nich došlo nejméně k 50% poklesu intenzity bolesti. Např. NNT 2 udává, že analgetikum má tento účinek u 1 ze 2 pacientů (nereagujících na placebo). Čím nižší je hodnota NNT, tím vyšší je pravděpodobnost, že léčivo bude tlumit bolest. Výhodou NNT hodnoty (mimo jiné) je, že připomíná interindividuální rozdíly v účincích analgetik, což je velmi důležité mít na zřeteli právě při volbě analgetik v lékařské praxi. Výsledky zveřejněné v Oxfordské lize analgetik svědčí pro to, že nejvyšší pravděpodobnost analgetického účin-

ku mají u akutních (pooperačních) bolestí nesteroidní antirevmatika – anti-flogistika (NSA), kombinace paracetamolu s opioidy podané ve vysokých (ale ještě přípustných) dávkách a metamizol (tab. 1, skupina 1). Samotná kyselina acetylsalicylová nebo paracetamol tlumily bolest s menší pravděpodobností než výše uvedená léčiva, a to i v nejvyšších jednotlivých dávkách (1000 mg, tab. 1, skupina 2). Nejhorší se v Oxfordské lize analgetik umístily samotné slabé opioidy, tramadol se dostal do skupiny s NNT 4,1–6 (tab. 1, skupina 3), a to až v dávce 100 mg, samotný codein (60 mg) se podle metaanalýz nelišil od placeba.

Oxfordská liga tak upřesňuje některé dosavadní vžitě představy o účinnosti analgetik. I když má své meze (měří spíše pravděpodobnost než intenzitu analgetického účinku, vychází z účinků jednorázové aplikace analgetik u pooperační bolesti), mohla by se také stát (spolu s trojstupňovým analgetickým žebříčkem WHO) určitým vodítkem pro volbu analgetik při farmakoterapii bolesti.

Neopioidní analgetika

Analgetika-antipyretika

Paracetamol/acetaminophen – v terapeutických dávkách (tj. max. 1 000 mg nejdříve po 4 h, max. 4 g denně) patří mezi relativně nejbezpečnější analgetika. Je také nejlevnějším a gastrointestinálně šetrným analgetikem. Důležité je ho však podávat v dostatečné dávce, tj. 650–1 000 mg pro dosi u dospělého (u dětí až 15 mg/kg pro dosi). Paracetamol je jen vzácně přísně kontrindikován a lze jej využít i v průběhu gravidity.

Kyselina acetylsalicylová – jako analgetikum již byla většinou překonána jinými účinnějšími, a někdy i bezpečnějšími NSA, zejména ibuprofenem. Maximální denní dávka z indikace léčby bolesti je 3 000 mg.

Bazické (nekyselé) pyrazolony – např. metamizol (500–1 000 mg pro dosi u dospělého, 4 000–6 000 mg pro die) nebo propyphenazon. Pyrazolony mají velmi dobrou analgetickou účinnost bez závažných gastrointestinálních rizik. Vzácně mohou způsobit nebezpečné poruchy krev tvorby nebo anafylaktické šokové reakce. Jejich používání nebývá doporučováno. Jde spíše o analgetika poslední volby, a zejména nejsou vhodné pro chronickou bolest.

Nesteroidní antiflogistika a antirevmatika (NSA)

NSA tlumí bolest podle metaanalýz se stejnou pravděpodobností jako morfin. NSA lze považovat za velmi účinná analgetika. Dosavadní poznatky svědčí o tom, že analgetická účinnost četných NSA se v průměru příliš neliší (u jednot-

livých pacientů se však může značně lišit). Analgetický účinek NSA je závislý na velikosti dávky a není pro ně typický „stropový efekt“ v účinnosti. Další výhodnou vlastností NSA je minimální snášenlivost i při dlouhodobém používání a neexistence fyzické závislosti.

Jednou z hlavních nevýhod NSA je riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků, zejména krvácení do trávicího traktu. To je zvýšené nejen u vředové choroby a po vyšších dávkách, ale i u starších osob (nad 65 let), při současném podávání kortikoidů, antikoagancií nebo dalších NSA. Relativní riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků je u různých NSA různé (může být minimální až vysoké). Je minimální u nejnovějších NSA, selektivních inhibitorů COX-2 (koxiby, např. rofecoxib, parecoxib) a největší u starších, klasických NSA, která tlumí COX-1 i COX-2 (neselektivní inhibitory COX), i když i mezi nimi jsou značné rozdíly (nejmenší riziko má ibuprofen). U tzv. přednostních (preferenčních, částečně selektivních) inhibitorů COX-2, které tlumí COX-2 mnohem více než COX-1 (např. nimesulid), se předpokládá menší riziko GI NÚ než u starších NSA neselektivních inhibitorů COX.

Neselektivní inhibitory COX (starší, klasická NSA)

Ibuprofen – je z hlediska gastrointestinálního traktu nejšetrnějším klasickým NSA (v dávkách do 1 200 mg/den). Relativní riziko GI krvácení po nejméně tříměsíčním podávání ibuprofenu bylo 2,0. Tlumí bolest s vysokou pravděpodobností, a to již ve volně prodejné dávce 200 mg. Dosis maxima pro die – 2 400 mg.

Diclofenac – je někdy považován za analgeticky účinnější než ibuprofen. To však platí spíše pro určitého konkrétního pacienta než obecně: v Oxfordské lize analgetik (tab. 1) byly nejčastěji používané dávky ibuprofenu (400 mg) a diclofenacu (50 mg) stejně účinné. Diclofenac patří mezi klasická NSA s menším rizikem krvácení z peptického vředu (relativní riziko 4,2). Důležité je rozlišovat, zda jde o přípravky s normálním, bezprostředním úplným uvolněním účinné látky (IR forma), které mají rychlý nástup účinku, ale tlumí bolest jen několik hodin, nebo o retardované přípravky s postupným (řízeným) uvolňováním účinné látky (SR a CR formy). Perorální přípravky s postupným uvolňováním mívají (až na výjimky) pomalejší nástup účinku. Jsou dostupné i farmaceutické formule se složkou IR (25 mg) i SR (50 mg), kde se uplatňuje jak rychlý nástup, tak i dostatečně dlouhé trvání (až 24 hodin) analgetického účinku. Přípravky s řízeným uvolňováním diclofenacu působí 24 hodin. Dosis maxima pro die – 150 mg.

Piroxicam – má na rozdíl od ostatních NSA velmi dlouhý biologický poločas eliminace (průměrně 50 h), což sice umožňuje delší trvání účinku, ale je také spojeno s pomalejším nástupem plazmatických hladin a účinku a delším trváním dosažení ustálených hladin (několik dní). Komplex piroxicamu s β -cyklodextrinem má rychlejší disoluci. Piroxicam má vyšší GI riziko (relativní riziko GI krvácení bylo 13,7). Dosis maxima pro die – 20 mg.

Kyselina tiaprofenová – analgeticky účinná, dosis maxima pro die – 900 mg.

Naproxen – má poněkud delší biologický poločas eliminace (13 hodin) než většina ostatních klasických NSA a patří v některých zemích k nejpoužívanějším NSA. Má střední riziko GI krvácení (relativní riziko 9,1). Dosis maxima pro die – 1 000 mg.

Ketoprofen – účinný je pravotočivý dexketoprofen, má rychlejší nástup účinku. Ketoprofen bývá analgeticky účinný, má však i vysoké riziko GI krvácení (relativní riziko 23,7). Dosis maxima pro die – 300 mg.

Indometacin – silný analgetický účinek, vysoké riziko GI krvácení, nevhodný pro chronické užívání, dosis maxima pro die – 200 mg krátkodobě.

Přednostní COX-2 inhibitory

Nimesulid – dobrý analgetický účinek (jeho NNT není známo), není však prostý nežádoucích účinků na GIT. Hepatotoxicita nebyla potvrzena. Dosis maxima pro die – 200 mg.

Meloxicam – podle SPC (Souhrn údajů o přípravku) je určen pouze pro revmatické choroby, v zahraničí se však používá i u dalších bolestí. Dosis maxima pro die – 15 mg.

Selektivní COX-2 inhibitory

Selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2) – koxiby – tlumí bolest s podobně vysokou pravděpodobností jako neselektivní klasická NSA, avšak na rozdíl od nich mají podstatně nižší gastrointestinální toxicitu, která se někdy téměř neliší od placeba. Nicméně koxiby jsou kontraindikovány u pacientů s aktivní peptickou vředovou chorobou. V současné době jsou v ČR k dispozici tři koxiby – celecoxib, rofecoxib a parecoxib. Celecoxib a rofecoxib (v dávkách do 25 mg pro die) jsou určeny pro léčbu revmatoidní artritidy a osteoartrózy.

Rofecoxib – v dávkách 50 mg pro die (1x denně) je určen pro léčbu akutní, krátkodobé bolesti. Výhodou rofecoxibu je delší trvání úlevy bolesti (má biologický poločas eliminace 17 hodin). Nevýhodou je cena, k dispozici jsou balení po 2 nebo 5 tabletách, která stačí na akutní dvou- nebo až pětidenní bolest (např. bolest zubů, dysmenorea,

preemptivní a pooperační analgezie – např. v rámci jednodenní chirurgie).

Parecoxib – je zatím jediným koxibem pro injekční aplikaci, je určen pro léčbu pooperační bolesti.

Etoricoxib – nejrychlejší nástup účinku ze skupiny COX-2 inhibitorů, indikovaný u akutního dnavého záchvatu (indikace pro akutní bolest není doposud stanovena).

Opioidní analgetika

Farmakologický účinek opioidních analgetik se rozvíjí obsazením opioidních receptorů. Nejvýznamnější je analgetický účinek, ale opioidy mají na lidský organismus komplexní vliv.

U lidí se uplatňují tři druhy opioidních receptorů: μ , κ a δ , přičemž ještě mohou existovat jejich podtypy (např. μ_1 a μ_2). Opioidní analgetika se liší ve své afinitě a vnitřní aktivitě vůči těmto receptorům a samozřejmě i ve svých farmakokinetických vlastnostech. To může být příčinou vysoké variability v individuální odpovědi na opioidy a zároveň podkladem pro provedení tzv. rotace (záměny jednoho opioidu druhým pro nesnášenlivost nebo nedostatečnou účinnost prvního). Opioidní analgetika patří, podobně jako paracetamol, mezi nejbezpečnější analgetika. Opioidy nejsou toxické pro parenchymatózní orgány a hematopoézu. Mohou sice způsobit různé nežádoucí účinky (nevolnost, zvracení, sedace, dezorientace, pruritus, obstipace), ale téměř žádný z nich při adekvátním terapeutickém postupu neohrožuje život pacienta. Riziko vzniku psychické závislosti (léková, chemická závislost, toxikomanie) u pacientů bez anamnézy abúzu (alkohol, psychofarmaka, jiná závislost) je nízké. Každý pacient dlouhodobě léčený opioidy však musí být považován za fyzicky závislého. Tzn. při náhlém vysazení je riziko vzniku abstinenčního syndromu. Vznik tolerance na analgetický účinek není vážným problémem léčby opioidy. Opioidy lze při intenzivní bolesti podávat i v průběhu gravidity. Pro plod je rizikové perinatální období, kdy hrozí nebezpečí útlumu dechového centra. Dalším rizikem pro plod je dlouhodobé užívání opioidů matkou (jako u toxikomanie), kdy je nutno počítat s fyzickou závislostí novorozence.

Slabé opioidy

Ve srovnání se silnými opioidy mají sice slabší analgetický účinek, ale s jejich nežádoucími účinky (nevolnost, obstipace, ovlivnění kognitivních funkcí atd.) je nutno rovněž počítat. Farmakologicky jde o slabé μ -agonisty (tramadol, codein, dihydrocodein) nebo smíšené agonisty-antagonisty s parciální aktivitou na μ - a κ -receptorech (pentazocin, butorphanol, nalbuphin). Použití agonistů-antagonistů a parciálních agonis-

tů může být limitováno stropovým efektem. V České republice jsou v současné době k dispozici tyto slabé opioidy: Tramadol – jeho hlavní výhodou je relativně nízké riziko zácpy, vzniku závislosti, dobrá biologická dostupnost po perorální aplikaci a velký počet lékových forem. Někteří pacienti však po něm mívají závratě nebo nauzeu, vzácněji i jiné nežádoucí účinky. Bohužel analgetická aktivita samotného tramadolu může být mnohdy nedostatečná. Jak ukázal poslední výzkum, analgetický účinek tramadolu se však dá podstatně zvýšit současným podáváním paracetamolu. Kombinace paracetamolu (650 mg) s tramadolem (75 mg) se výborně umísťla v Oxfordské lize analgetik (tab. 1, skupina 1). Dosis maxima pro die – 600 mg. Codein – je analgeticky poměrně slabý, a proto se používá prakticky jen v kombinacích, nejlépe s paracetamolem.

Dostatečnou dávkou u dospělého je alespoň 650 mg paracetamolu + 60 mg codeinu (viz Oxfordská liga analgetik – tab. 1, skupina 2). Kombinace 1 000 mg paracetamolu + 60 mg codeinu se dostala dokonce na přední místa Ligy analgetik (tab. 1, skupina 1). Dosis maxima pro die – 240 mg.

Dihydrocodein – jeho analgetická účinnost je však po perorální aplikaci obdobná jako u samotného codeinu. Maximální racionální dosis pro die – 360 mg.

Tilidin – výhodná je výborná biologická dostupnost po orální aplikaci a snadná možnost aplikace dětem od 1 roku. Nástup účinku urychluje vstřebání z dutiny ústní (kapky na kostku cukru). Je používán v ČR, v Německu, nikoli však v anglosaských zemích. Tilidin má psychomimetický účinek, pro který je vyhledáván některými jedinci s rizikem vzniku

psychické závislosti. Proto není vhodný pro léčbu chronické bolesti. Maximální racionální dos. pro die – 400 mg.

Pentazocin, butorphanol a nalbuphin – jsou určeny pro akutní nebo krátkodobou bolest, nejsou vhodné pro chronickou bolest. Patří mezi tzv. smíšené agonisty-antagonisty (aktivují κ -receptory, ale antagonizují μ -receptory) a mají malou biologickou dostupnost per os, takže se musí podávat parenterálně, s výjimkou pentazocinu. U této skupiny se uplatňuje stropový efekt (další zvyšování dávek nezvýší analgetický účinek, pouze nežádoucí účinky). U těchto opioidů je zvýšené riziko vzniku psychické závislosti.

Silné opioidy

Silné opioidy jsou plnými agonisty na μ -receptorech a jsou určeny pro silné, neztišitelné bolesti, které nelze dostatečně zmírnit neopioidními analgetiky

Tab. 2 EKVIANALGETICKÉ DÁVKY OPIOIDŮ

morfin s.c. (i.m.)	10	20	30	40	50	60	80	100	200
morfin p.o. ¹	30	60	90	120	150	180	240	300	600
morfin i.v.	7,5	15	20	25	35	40	55	70	140
TTS fentanyl v mg/24 h	0,3	0,6		1,2		1,8	2,4	3,0	6,0
TTS fentanyl v μ g/h (Durogesic)		25		50		75	100	125	250
oxycodon p.o. (Oxycontin)	20 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (90)	160 (120)	200 (150)	400
buprenorphin i.m.	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,4		
buprenorphin s.l. v mg/24 h (Temgesic)	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,2		
TDS buprenorphin v mg/24 h (Transtec)		0,84	1,26	1,68	2,10	2,52	3,36		
TDS buprenorphin v μ g/h (Transtec)		35	52,5	70	87,5	105	140		
hydromorphon i.m. (Dilaudid)	1,5								
hydromorphon p.o. (Paladon)	7,5								
pethidin – meperidin (Dolsin) i.m.	100 (75)								
pethidin p.o.	300								
piritramid i.m. (Dipidolor)	15	30	45						
nalbuphin (Nubain)	20								
tramadol p.o.	150	300	450	600					
tramadol i.m./i.v.	100	200	300	400					
dihydrocodein p.o.	120	240	320						
tilidin p.o.	150	300	450	600					

¹ Platí pro chronické p.o. dávkování morfinu SR (poměr 1 : 3); pro jednorázové podání je poměr 1 : 3–6 (10 mg morfinu s.c. odpovídá spíše 60 mg morfinu SR).

Základním porovnávacím parametrem je analgezie navozená 10 mg morfinu s.c. Přepočtení má orientační hodnotu a je nutné brát v úvahu četné interindividuální diference (věk, aktuální bolest, vedlejší účinky, vnímavost na opioidy, cestu podání, opioid, na který se rotuje). Podle toho je vhodné vypočtenou dávku ještě přizpůsobit.

nebo slabými opioidy. Maximální denní dávky silných opioidů nejsou určeny a nejsou limitovány stropovým efektem. Postup určují pravidla pro léčbu opioidy u CHNNB (viz výše). 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, per os SR formy s postupným uvolňováním působící 12 hodin nebo až 24 hodin jsou určeny pro chronickou bolest. Pro léčbu průlomové bolesti je vhodný morfin s bezprostředním uvolňováním (IR forma).

Fentanyl v transdermálním terapeutickém systému – vhodný pro léčbu silné chronické bolesti. Transdermální aplikace prostřednictvím depa umístěného v náplastí zajišťuje třídní působení. Výhodou léčby fentanylem v TTS je jeho velmi stabilní plazmatická koncentrace. Ve srovnání s jinými opioidy byl u fentanylu v této lékové formě zaznamenán nižší výskyt obtíže.

Hydromorphon – účinný μ -agonista, v p.o. formě je určen pro léčbu NB, lze jej uplatnit obecně v rámci rotace opioidů.

Oxycodon – systém s řízeným uvolňováním, další silný opioid pro léčbu silné CHNNB, a v některých případech i AB.

Buprenorphin – z farmakologického hlediska se jedná o parciálního agonistu na μ -receptorech a antagonistu na κ -receptorech. Přesto je řazen do skupiny silných opioidů, neboť vyšší dávky jsou ekvivalentické jiným silným opioidům. Trvání účinku je 6–8 hodin (injekční a sublingvální forma). Preskripce buprenorphinu je nyní vázána na recepty s modrým pruhem. V transdermální formě (systém TDS) se aplikuje na 72 hodin. Sublingvální forma je při léčbě TDS buprenorphinem vhodná pro

průlomovou bolest. Tento opioid lze užít i v rámci rotace silných opioidů (pokud nejde o režim s vysokou denní dávkou opioidu). Dos. max. podle SPC je 140 $\mu\text{g/h}$, ale tato dávka má význam doporučení. Není zcela jasné, jaký je klinický význam stropového efektu.

Pethidin/meperidin – má ve srovnání s morfinem nižší spasmogenní účinek, je tudíž vhodnější u akutní kolikovitě bolesti. Pethidin však má kratší trvání účinku (2 hodiny), a navíc není vhodný pro chronickou léčbu, protože se při ní může hromadit toxický metabolit norpethidin způsobující třes, myoklony, neklid až křeče. Je také třeba vyvarovat se interakce pethidinu s inhibitory monoaminooxidázy, kdy hrozí nebezpečné poruchy CNS (kóma nebo excitace), výrazné změny krevního tlaku a činnosti srdce a hyperpyrexie. Nevhodnost pro léčbu chronické bolesti vyplývá i z psychomimetického účinku a zvýšeného rizika vzniku psychické závislosti.

Piritramid – v injekční formě vhodný pro silnou akutní bolest (pooperační analgezie). Jeho účinek trvá poněkud déle (4–6 hodin) než u pethidinu, snášenlivost je statisticky podobná jako u jiných opioidů, snad způsobuje méně často zvracení.

Opioidy sufentanil, alfentanil a remifentanil je možno podávat pouze v anesteziologickém prostředí. Methadon, opioid se specifickými vlastnostmi, je v ČR zatím určen jen pro detoxifikační léčbu psychické závislosti na opioidech ve specializovaných centrech.

Adjuvantní analgetika (AA)

Jedná se o skupinu léčiv primárně určených pro jinou indikaci, než je bolest (epilepsie, deprese atd.). Adjuvantní analgetika se užívají pro svůj analgetický účinek samostatně nebo jako dopl-

něk při základní analgetické medikaci. Portenoy dělí adjuvantní analgetika na 4 základní velké skupiny:

Víceúčelová adjuvantní analgetika – působí adjuvantně u většiny typů chronické bolesti

Antidepresiva (AD) I. generace – amitriptylin, titrační podávání, maximálně do 100 mg denně, riziko anticholinergních projevů, kontraindikace – glaukom, hypertrofie prostaty, arytmie. Clomipramin, nižší anticholinergní projevy, stejné dávkování. Dosulepin, dobře snášen, do 150 mg denně. Antidepresiva II. a III. generace – maprotilin, fluoxetin, paroxetin, citalopram – jsou indikována v případě zvýšeného rizika I. generace. Antidepresiva III. generace (SSRI) mají nižší vlastní analgetický účinek než AD I. generace.

α_2 -adrenergní agonisté – clonidin, tizanidin – mohou být účinní u chronické refrakterní bolesti s dysfunkcí sympatiku. Clonidin potlačuje projevy abstinenčního syndromu.

Kortikosteroidy – mívají podpůrný účinek u některých typů chronické refrakterní bolesti – methylprednisolon, dexamethason v ekvivalentních dávkách v počáteční nárazové dávce a následné udržovací. Riziko iritace GIT, poruchy tolerance glukózy, koagulopatie, osteoporózy atd.

Adjuvantní analgetika pro neuropatickou bolest

Antikonvulziva a GABA-agonisté – carbamazepin do 1 600 mg pro die, kyseлина valproová do 1 000 mg pro die, gabapentin do 3 600 mg pro die (výhodný bezpečnostní profil, nízký výskyt lékových interakcí a účinnost jsou faktory, pro které je gabapentin dnes uváděn jako antikonvulzivum

Tab. 3 TABULKA ROZDÍLŮ MEZI AKUTNÍ A CHRONICKOU BOLESTÍ

	akutní bolest	chronická bolest
charakter	symptom	syndrom, onemocnění sui generis
biologický význam	pozitivní, signál nemoci, obrana organismu	negativní, škodlivý, destruktivní
patofyziologické mechanismy	relativně jednoduché	komplexní, složitě
vegetativní odpověď	bezprostřední, krátkodobá, ↑ tonus sympatiku, stresová reakce	udržovaná, nevýrazná
psychická reakce	anxieta	deprese
chování	ochranné, reaktivní	naučené, bolestivé
léčbu určuje a řídí	praktik, specialista	algeziolog, tým odborníků
rozsah terapie	monomodální, farmakoterapie je klíčová	multimodální, biopsychosociální, komplexní
farmakoterapie	analgetika	analgetika, adjuvantní a pomocná léčiva
analgetický účinek farmakoterapie	výrazný	často nevýrazný
strategie farmakoterapie podle analgetického žebříčku WHO	„step-down“	„step-up“

první volby pro neuropatickou bolest), clonazepam do 3 mg pro die.

Lokální anestetika – mexiletin, mesocain v pomalé infuzi.

Calcitonin – bývá účinný u bolesti udržované sympatikem a u bolestí při osteoporóze.

Sympatolytika – prazosin, phenoxybenzamin – při dysfunkci sympatiku.

Adjuvantní analgetika pro muskuloskeletální bolest

Centrální myorelaxancia mohou mít analgetický účinek zejména u některých typů akutních bolestí zad.

Adjuvantní analgetika pro nádorovou bolest

Viz doporučený postup pro farmakoterapii nádorové bolesti.

Pomocná léčiva

Jsou to léčiva používaná k prevenci a léčbě nežádoucích účinků analgetik.

Antiemetika

Zahájení léčby opioidy bývá u vnímavých jedinců spojeno s výskytem nauzey a zvracení. Pacient, u kterého je zahajována léčba opioidy, by měl mít k dispozici antiemetikum. Tam, kde je pozitivní anamnéza nevolnosti v souvis-

losti s opioidy či výskyt kinetózy, by podání antiemetik mělo být zahájeno současně s opioidy. Vhodný je metoclopramid 1 tbl (10 mg) 3x denně, haloperidol 5 kapek (0,5 mg) 2x denně, thiepylperazin 6,5 mg 2x denně, event. čípek 2x denně. Při nedostatečném účinku a nutnosti podávat opioidy připadají v úvahu i inhibitory 5-HT₃-receptorů – ondansetron, tropisetron, granisetron.

Laxativa

Pravidelný problém léčby opioidy představuje obstipace, zpravidla výraznější u p.o. opioidů. Vedle úpravy diety (dostatek zeleniny, ovoce, kompoty, kysané mléčné produkty, tekutiny) jsou často nutná laxativa. Nejvhodnější jsou osmotická laxativa – laktulóza 1 až 2 lžičky 3x denně. Další možností jsou stimulační laxativa – senna, bisacodyl, dále pikosulfát sodný, parafinové projímadlo, glycerinový čípek. Je vhodné laxativa střídat.

Gastroprotektiva

Riziko vzniku ulcerogenních defektů a závažného krvácení do GIT v souvislosti s podáváním NSA může snížit současné podání antagonistů H₂-receptorů, ale především inhibitorů protonové pumpy. Při chronickém podávání NSA

a při zvýšeném riziku gastropatie (pozitivní anamnéza, kortikosteroidy, antikoagulancia) je vhodné současné podávání omeprazolu 20 mg 1–2x denně. U podávání antagonistů H₂-receptorů není tento protektivní účinek tak spolehlivý (ranitidin, famotidin).

Psychostimulancia

U některých jedinců nelze dosáhnout účinné analgezie opioidy, protože dříve nastupuje sedativní účinek a deprese kognitivních funkcí. Určitým řešením může být užití psychostimulancií – kofein (šálek kávy), event. mephenhydinat 1 tbl. 2x denně.

Antipruriginóza

Při svědivce v souvislosti s podáváním opioidů může být přínosné podání redukováné dávky antihistaminika – např. bisulepin 1 mg (1/2 tbl) 2x denně.

Ekvianalgetické dávky opioidů (tab. 2)

Základním porovnávacím parametrem je analgezie navozená 10 mg morfinu s.c. Přepočítání má orientační hodnotu a je nutno brát v úvahu četné interindividuální rozdíly (věk, aktuální bolest, vedlejší účinky, vnímavost k opioidům, cestu podání, opioid, na který se rotuje – viz megafon – apod.). Podle toho je vhodné vypočtenou dávku ještě přizpůsobit.