

Léčba chronické bolesti silnými opioidy

MUDr. Eva Hegmonová

Centrum pro léčbu bolesti a paliativní medicínu, s. r. o., Zlín

Úspěšná léčba chronické bolesti by měla být základním cílem pro všechny lékaře, kteří se s bolestí setkávají. Nociceptivní a neuropatická bolest patří mezi dva základní druhy bolesti, které se objevují buď samostatně, nebo bývají kombinované. Světová zdravotnická organizace (WHO) vytvořila třístupňový analgetický žebříček s doporučením k užití opioidů v terapii onkologické bolesti. Tato doporučení jsou dnes široce akceptována a dále aplikována při užití opioidní terapie i v léčbě chronické neonkologické bolesti. Silné opioidy, jejichž představitelem je morfin a novější generace, jako je fentanyl, buprenorfin, oxycodon, hydromorfon a tapentadol, hrají důležitou roli při léčbě u pacientů s chronickou bolestí. Nový opioid tapentadol je molekula s duálním efektem spočívajícím jak ve schopnosti aktivovat opioidní μ receptor, tak zároveň blokovat zpětnou resorpci noradrenalinu, a proto je dnes řazen do nové, tzv. MOR-NRI třídy analgetik.

Klíčová slova: gabapentinoidy, silné opioidy, oxycodon, naloxon, tapentadol.

The use of strong opioids in chronic pain treatment

The effective management of chronic pain is fundamental goal for all clinicians, who treat the pain. Nociceptive and neuropathic pain are two basic kinds of pain, which appears separately or in combination. The three-step analgesic ladder developed by the World Health Organisation (WHO) outlines these opioids in the management of cancer pain, and these widely accepted and extensively validated guidelines have also been influential in the application of opioid therapy for treatment of chronic, non-malignant pain. Potent opioids – such as morfin and the newer-generation agents (fentanyl, buprenorfin, oxycodon, hydromorfon and tapentadol) play an important role in management of pain in patients with chronic pain. New opioid tapentadol is the first compound of the new pharmacological class MOR-NRI, that combines μ -opioid-agonist and noradrenalin re-uptake inhibitor activities in one molecule.

Key words: gabapentinoids drugs, opioids drugs, oxycodon, naloxon, tapentadol.

Interní Med. 2014; 16(3): 102–106

Úvod

Ambulance pro léčbu bolesti jsou určeny pro pacienty, kteří trpí chronickou bolestí trvající několik týdnů a jejichž bolest není dostatečně mírněna. Skladba pacientů je dána místem, kde se ambulance nachází. Průměrně z celkového počtu pacientů léčených pro chronickou bolest (CHB) představuje nádorová bolest jen 8% a zbytek je chronická nenádorová bolest (CHNNB). Praktickými lékaři jsou nejčastěji do ambulance odesíláni senioři s různě vyjádřenou CHNNB v bederní krajině nebo bolestmi váhonosných kloubů. Neurologové spolupracující s algeziology využívají možnosti léčby svodnými technikami a odesílají k ošetření pacienty s chronickými kořenovými syndromy. Velkou skupinou jsou pacienti s postdiskotomickým syndromem nebo bolestmi způsobenými frakturami axiálního skeletu na podkladě osteoporózy. Stále více se dostávají do péče ambulance nemocní s chronickým bolestivým syndromem na podkladě revmatologického onemocnění, pacienti s centrálním neurologickým postižením, jako je skleróza multiplex nebo postiktové bolesti. Nelze opomenout pacienty s projevy těžké postherpetické neuralgie, diabetické polyneuropatie, bolestmi hlavy, šíje, obličejové nebo pooperační bolesti. Ve spolupráci s onkologickými pracovišti jsou v ambulanci řešeny těžké algické stavy u nemocných s nádorovou bolestí

a na některých pracovištích je poskytována také komplexní paliativní péče o tyto nemocné.

Nociceptivní bolest

Nociceptivní bolest začíná na receptorech bolesti, které se nazývají nociceptory a přesněji nocisenzory. V procesu nocicepce hrají klíčovou roli endogenní opioidní systém, adrenergní a serotonergní systém, endogenní kanabinoidy, NMDA receptory na spinální úrovni a další. Bolest bývá popisována většinou jako ostrá, často pulzující, silná, dobře lokalizovaná. Při léčbě většinou nociceptivní bolest dobře reaguje na podání konvenčních analgetik a opioidů.

Neuropatická bolest

Na rozdíl od nociceptivní bolesti vzniká neuropatická bolest na podkladě léze nebo dysfunkce nervového systému a bývá popisována jako náhlá, vystřelující nebo jako bolest pálivá, palčivá, která špatně reaguje na podání konvenčních analgetik a která se často vyskytuje v oblastech s poruchou citlivosti (2–4). Rozlišují se dva základní typy neuropatické bolesti: bolest vyvolaná stimulací a bolest spontánní, která je nezávislá na stimulaci. Spontánní bolest může být jak kontinuální, tak intermitentní. Kontinuální spontánní bolest je přítomna trvale nebo převážnou část doby, i když její intenzita kolísá. Spontánní intermitentní bolest

má epizodický, paroxysmální charakter a typicky poměrně krátké trvání, když se dostaví. Spontánní bolest zjistíme anamnesticky, zatímco vyvolanou bolest ozřejmí senzitivní stimulace během objektivního vyšetření citlivosti. Spontánní a vyvolaná bolest se často kombinují a bývají u téhož pacienta. Rozlišujeme 4 základní typy spontánních senzitivních symptomů. Jako **parestezie** se označují abnormální senzitivní vjemy nebolestivého charakteru, které vznikají spontánně nebo jsou vyvolané stimulací. Bývají popisované pacientem jako brnění, mrtvení, pálení nebo píchání. **Dysestezie** jsou rovněž spontánní nebo stimulované pozitivní senzitivní vjemy. Nemocnými jsou však vnímány jako velmi nepříjemné až bolestivé. Mezi neuropatické bolesti, které závisí na stimulaci, patří alodynie a hyperalgezie. **Alodynie** je definována jako bolest vyvolaná podnětem, který normálně bolest nevyvolává (dotek). **Hyperalgezie** označuje zvýšenou citlivost a snížený práh k bolestivým impulzům (7).

Diagnostika bolesti

Při diferenciální diagnostice chronických bolestivých stavů je třeba rozpoznat relativní význam hlavních patogenetických složek bolesti – nociceptivní, neuropatické a psychogenní. Pro zjištění typu bolesti je nejdůležitější podrobná anamnéza se zaměřením na typ a charakter

bolesti (tupé, ostré, bodavé, palčivé, pulzující, svíravé), lokalizaci a iradiaci bolesti, její trvání a časový průběh (trvalá, záchvatovitá). Sleduje se vyjádření intenzity bolesti buď s pomocí vizuální analogové škály od 0–10/10, nebo slovní vyjádření. Vhodné je zjištění přítomnosti eventuelních provokačních faktorů, které mohou bolest vyvolávat (pohyb, kašel, vyprazdňování). Následuje klinické vyšetření se zaměřením se na lokální nález (poruchu trofiky, změny barvy kůže, známky zánětu, kloubní změny) a základní neurologické vyšetření. Jeho cílem je topické zařazení chorobného procesu (poranění, fraktura, nádorový proces, postižení periferního nervu, plexu, míšního kořene, míchy, CNS). Doplnující komplementární vyšetření laboratorní a zobrazovací se následně používají ke stanovení strukturálních změn a etiologie onemocnění. U chronických neuropatických bolestí bývá indikována elektromyografie (EMG), která však nedokáže identifikovat postižení tenkých C a A-delta vláken, jež hrají velmi důležitou roli v patofyziologii bolesti. Zobrazovací vyšetření (CT a MRI) následně doplňují diferenciální diagnostiku bolesti a jsou indikována cíleně podle konkrétní lokalizace patologického procesu.

Základní možnosti léčby bolesti

Většina pacientů se dostává do péče algeziologů v době, kdy již vystřídali různé lékaře a s nimi různé druhy analgetik jak ze skupiny nesteroidních antiflogistik (NSA), tak slabých opioidů. Vzhledem k vysoké spotřebě NSA zvláště u seniorů je potřeba zdůraznit, jak výrazně narůstá nebezpečí postižení gastrointestinálního traktu při jejich chronickém užívání. Vznik koagulopatie, gastropatie, vředové choroby nebo krvácení do GIT při dlouhodobém užití základních nesteroidních antiflogistik (např. ibuprofen, naproxen, diclofenak nebo indometacin) se objevuje ve velkém procentu pacientů. Mezinárodní společností pro léčbu bolesti IASP jsou vytvořena doporučení pro užití analgetik u seniorů starších 65 let. Lékem 1. volby pro bolest mírné a střední intenzity je doporučen paracetamol pro jeho bezpečnost (3).

Neopioidní analgetikum paracetamol může být použit k léčbě bolesti také u warfarinizovaných pacientů bez nebezpečí ovlivnění koagulačních faktorů. Doporučená jednorázová analgetická dávka je 750–1 000 mg (3). Dnes jsou na trhu preparáty v kombinaci paracetamol – tramadol, jež jsou velmi šetrné a vhodné zvláště pro léčbu bolesti u seniorů.

Koanalgetika – Tricyklická antidepresiva (TCA), gabapentinoidy

TCA patří k nejčastější skupině léků používaných v léčbě bolesti. Mechanismem jejich dobrého analgetického efektu je blokáda zpětného vychytávání norepinefrinu a serotoninu, dvou hlavních neurotransmiterů, které inhibují nociceptivní neurony. Starší tricyklická antidepresiva mají mnoho nežádoucích účinků. Mezi nejčastěji udávané bývá sucho v ústech, ospalost, poruchy paměti. Je potřeba zmínit nebezpečí vzniku převodních poruch u nemocných s onemocněním kardiovaskulárního systému. I přesto jsou TCA v algeziologické praxi široce užívána a u pacientů hrají velmi důležitou úlohu pro svůj anxiolytický efekt. Mezi základní představitele patří **amitriptylin**. Terapie se začíná většinou s malými dávkami 10–25 mg na noc pro jeho výrazný tlumivý účinek. V paliativní medicíně a léčbě onkologických nemocných je kromě amitriptylinu častěji používán **nortriptylin/Prothiaden** 25,75 mg/podávaný na noc. Prothiaden má dobrý jak analgetický, tak anxiolytický a hypnotický účinek a pacienty je velmi dobře snášen (7).

Pacienti s neuropatickou bolestí jsou prioritně léčeni koanalgetiky typu antidepresiv TCA a SNRI. Terapie bolesti bývá zaměřena na užití antidepresiv ze skupiny tricyklických antidepresiv, jak již bylo zmíněno výše. Mohou být využita také nová antidepresiva ze skupiny SNRI – **venlafaxin** 75 mg 1× denně s prokázanou analgetickou účinností a nízkým výskytem nežádoucích účinků nebo **duloxetin** 60 mg (Cymbalta).

Mezi další důležité pomocníky při léčbě neuropatické bolesti patří antikonvulziva nazývaná gabapentinoidy působící na úrovni podjednotky

alfa2delta kalciových kanálů. Základními představiteli jsou dva zástupci, starší **gabapentin** a novější **pregabalin**. U některých typů neuropatické bolesti patří mezi léky 1. volby. Jejich účinnost na léčbu neuropatické bolesti byla prokázána randomizovanými studiemi (1, 8).

Pohled algeziologa na léčbu bolesti s užitím opioidů

Léčba bolesti s pomocí silných opioidů se neodvíjí od toho, zdali se jedná o bolest onkologickou či nikoliv. Užití silných opioidů by mělo být dáno intenzitou bolesti. Pacient s bolestí by měl být nejprve řádně klinicky vyšetřen. Velmi důležité je zjištění místa bolesti, její intenzity, výskytu bolesti v průběhu dne a noci, je-li bolest v klidu nebo při zátěži. Popis charakteru bolesti, zdali je ostrá, štiplavá, píchavá, vystřelující nebo tupá, tlaková, svíravá, pálivá, chladivá, svědivá, brnivá. Tyto deskriptory pomáhají určit a rozlišit typ bolesti. Následně by měla být provedena rámcová pracovní diagnóza. Vzhledem ke správné léčbě je velmi důležité rozlišení, zdali se jedná o somatickou, nociceptivní bolest nebo neuropatickou bolest. Příkladem nociceptivní bolesti mohou být fraktury, artrózy váhonosných kloubů, metastázy do kostí. Pacienti s projevy neuropatické bolesti mívají nejčastěji diagnostikovány kořenové syndromy, distální polyneuropatie, postherpetickou neuralgii, centrální neuropatie po mozkových příhodách a další. Podle typu bolesti je navržena většinou kombinovaná léčba s analgetiky a koanalgetiky z řad antidepresiv a antikonvulziv.

V České republice v posledních letech narůstá užití slabých opioidů, zvláště tramadolu a v současné době jsme v jeho spotřebě na počet obyvatel na 1. místě v Evropě. V preskripci má tramadol i přes množství jeho nežádoucích účinků, jako je vertigo a nauzea mezi praktickými lékaři i odbornými specialisty výraznou preferenci.

Na konci května 2013 byl v Praze pořádán kongres v rámci Evropské asociace paliativní péče – EAPC a organizační spoluúčasti České společnosti pro paliativní medicínu, kterého se zúčastnili čelní představitelé paliativní medicíny nejen z Evropy, ale také odborníci z celého světa. Na mnoha úrovních zde byly prezentovány výsledky různých studií jak na poli medicínském, psychologickém, ale také ekonomickém. Při dlouhodobém sledování nákladovosti léčby u pacientů v závěru života je dnes ve vyspělých zemích provozujících paliativní péči dokázáno, že poskytování časné paliativní péče a zajištění léčby bolesti u paliativních pacientů v nemocnicích i v domácím prostředí přináší pro zdravotnický systém v dané zemi snížené náklady na celkovou

Tabulka 1. Průměrná spotřeba opioidů

Země	Průměrná spotřeba silných opioidů	Morfin	Fentanyl
Česká republika	70.95	6 %	74 %
Rakousko	382.82	32 %	54 %
Německo	331.44	7 %	74 %
Dánsko	280.75	20 %	46 %
Švédsko	170.1	13 %	57 %
Slovensko	62.9	11 %	75 %
UK	140.22	40 %	44 %

léčbu v závěru života, zlepšení péče a větší spokojenost jak nemocných, tak rodinných příslušníků.

Španělskými autory byl vytvořen EAPC – Atlas of Palliative Care in Europe 2013, ve kterém lze nalézt jednotlivé základní ukazatele poskytování paliativní péče (PP). Jedním z ukazatelů PP je spotřeba silných opioidů přepočítaná na jednotky morfinu. Podle jednotlivých číselných a grafických ukazatelů v jednotlivých evropských zemích je možno konstatovat, že Česká republika stále pokulhává ve spotřebě silných opioidů v PP oproti vyspělým evropským zemím. Následující tabulka ukazuje srovnání spotřeby morfinu (morfin je zde přepočítán na počet obyvatel a rok) a dalšího opioidu fentanyl v ČR, Rakousku, Německu, Dánsku, Švédsku, Slovensku a UK. V tabulce je dokladována 4–5x nižší spotřeba opioidů v ČR než v Rakousku nebo Německu.

Silné opioidy v léčbě chronické bolesti

Mezi základní představitele silných opioidů patří stále **morfin**. V terapii bolesti a zvláště v paliativní hospicové péči je užití morfinu v parenterálním podání jedním z prvních a nezastupitelných kroků. Ukazuje se, že čím je vyspělejší země v poskytování paliativní péče, tím více je preferován morfin pro jeho nižší finanční zátěž a nezastupitelnou roli jak v léčbě bolesti, tak zmírnění utrpení v terminálních stádiích onemocnění.

Při léčbě chronické bolesti je potřeba zdůraznit snahu o udržení vyrovnané hladiny opioidu v organismu. Proto zvláště v ambulantní péči by měly být využívány retardované formy analgetik a tyto podávány v pravidelných časových intervalech dle jejich doporučení. Velmi často se stává, že senioři mají nevhodně léčenou bolest s pomocí NSA a lékař se obává pacienta převést na opioidní terapii. Terapie bolesti s užitím silných opioidů je přitom pro polymorbidního pacienta šetrnější a bezpečnější (4). Užití opioidů s pomocí transdermálních forem je u starších pacientů s výhodou. Na trhu jsou náplasti obsahující opioidy. **Transdermální fentanyl** TTS 12, 25, 50, 75, 100 mikrog/h nebo **buprenorfin** TDS 35, 52,5, 70 mikrog/hod. Je možné tak nastavení vyrovnané hladiny opioidu v organismu bez zátěže na gastrointestinální trakt. Právě senioři a pacienti s poruchami příjmu potravy mají z transdermální léčby výrazný prospěch. Dalším silným opioidem dobře působícím na nociceptivní bolesti je **hydromorfon**. Současný výzkum působení opioidů předpokládá u některých opioidů aktivitu nejen na μ receptorech, ale také na κ receptorech. Právě další silný opioid **oxycodon** patří mezi μ a κ agonisty, které pů-

sobí na obou receptorech. Oxycodon má tím vyšší pravděpodobnost ovlivnění jak některých druhů neuropatické bolesti, tak bolesti viscerální (2, 5). Současné zkušenosti s oxycodonom při léčbě neuropatické a viscerální bolesti podporují pozorování, že agonisté μ a κ receptorů mohou zajistit lepší zmírnění bolesti než samotný agonista μ receptorů, jehož představitelem je morfin (6). Z algeziologické praxe se ukazuje, že právě oxycodon se svými vlastnostmi se stává prvním opioidem, který je pacientovi se silnou neuropatickou bolestí nabídnut. Na začátku terapie je však potřeba řádně pacienta poučit o působení opioidu a možném vzniku nežádoucích účinků při jeho užití. V prvních dnech při zahájení terapie může dojít ke dráždění chemorecepční zóny opioidy a u pacienta se může objevit nauzea nebo zvracení. Tyto obtíže mohou vzniknout při užití jak silných, tak slabých opioidů. Vždy je potřeba zahájit léčbu nejnižší dávkou opioidu a pacientovi přidat na první dny do terapie antiemetikum. Například metoclopramid se užívá s doporučením 3x denně před jídlem. Pokud se nauzea objeví, většinou po několika dnech léčby odezní. U pacienta dojde ke vzniku tolerance a v dalším období léčby opioidy se již nauzea neobjevuje. V prvních dnech užití opioidů může být pacient více ospalý, mohou se objevit až dezorientace a zmatenost zvláště, pokud se pacientovi nabídnou vyšší dávky. Je potřeba pamatovat na možnost vzniku hypotenze, bradykardie, otoků dolních končetin, svědění a ostatních vedlejších účinků, tak jak opioidy působí na jednotlivé systémy v organismu. I přes tyto obtíže zvláště senioři většinou terapii dobře snáší. Při zahájení léčby se analgetická hladina opioidu nastavuje od nejnižšího dávkování. Pacient musí být pravidelně kontrolován a řádně poučen a mít možnost konzultace svých obtíží. Po prvních týdnech titrace dávky opioidu často u neonkologického pacienta zůstává tato dávka několik měsíců i let stejná a není potřeba ji zvyšovat. U některých pacientů dochází po určité době k rozvoji tolerance na daný opioid a je potřeba provést rotaci a zkusit nastavení analgetické terapie s pomocí jiného typu opioidu. V neposlední řadě je potřeba se zmínit o vzniku obstrukce při užití opioidů. Zácpa je typický opioidní nežádoucí účinek, který se dostavuje u některých pacientů, navíc u něj prakticky nevzniká tolerance. Řádná léčba obstrukce předchází nebezpečí vzniku komplikací s poruchami vyprazdňování.

Na základě vzniku syndromu opioidy indukované obstrukce (OIC) byl vyvinut kombinovaný preparát **oxycodon + naloxon** pod názvem Targin 10/5, 20/10, 40/20 v retardované

formě. Naloxon je kompetitivní antagonist ligand opioidních receptorů, dobře se vstřebává i po perorální aplikaci, ale do systémové cirkulace se již nedostane, protože se celý metabolicky eliminuje již při prvním průchodu játry. Může tedy antagonistovat obstrukční účinky opioidů ve střevě, nikoliv však jejich analgetické účinky v CNS. Tento preparát se nejčastěji používá u pacientů s neuropatickou bolestí, u kterých se objevila obstrukce indukovaná opioidy. Poslední klinické zkušenosti nasvědčují tomu, že jej nejvíce oceňují pacienti s nastavenými nižšími hodnotami oxycodonu a vznikem OIC.

Dalším novým silným opioidem, který se objevil na českém trhu, je **tapentadol**. Jedná se o novou a zajímavou molekulou silného opioidu pod názvem Palexia SR 50, 100, 150, 200 mg. Je to po dlouhé době skutečně originální analgetická molekula se synergickým duálním mechanismem účinku (MOR-NRI). Agonistická aktivita na μ receptoru zajišťuje analgetický potenciál zejména pro nociceptivní složku bolesti a inhibice zpětné resorpce noradrenalinu využití u neurogenního typu bolesti. Z klinického hlediska je velmi přínosný jeho nízký potenciál k nežádoucím lékovým interakcím. Příznivý je i profil typických opioidních vedlejších efektů. Přestože je zatím krátce na trhu, ukazuje se již v předložených klinických studiích, že při dávkování 100–250 mg se u něj využívá tento duální efekt při léčbě bolesti.

Závěr

Léčba bolesti je dlouhodobý komplexní problém. Velmi důležitá je proto spolupráce se všemi lékaři jak praktickými, tak specialisty. Při léčbě všech atributů chronické bolesti je potřeba nejen volba nejvhodnějšího postupu a kombinací léků, ale i dlouhodobá spolupráce pacienta jak s lékaři v ambulanci bolesti, tak s lékaři z ostatních oborů. Použití silných opioidů a jejich volba při terapii chronické bolesti, jak nádorové tak chronické neonkologické, patří mezi důležité nástroje, se kterými by měl umět pracovat každý klinik i praktik při ovlivnění nejen intenzity bolesti, ale i komplexní léčbě.

Převzato z *Med. praxi* 2014; 11(1): 22–25.

Článek přijat redakcí: 1. 12. 2013

Článek přijat k publikaci: 23. 1. 2014

MUDr. Eva Hegmonová

Centrum pro léčbu bolesti a paliativní medicínu, s. r. o.

Třída 2. května 3 070, 760 01 Zlín

eva.hegmonova@centrumlb.cz

Literatura

1. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–1123.
2. Eissenberg E, Mc Nicol ED, Car DB. Efficacy of mi-opioi agonist in treatment of evoked neuropathic pain: systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 2006; 10: 667–676.
3. Kršiak M. Dávkování paracetamolu u dospělých s ohledem na hmotnost a kinetiku: simulace na počítači. *Bolest* 2011; 14(1): 23–28.
4. Kršiak M. Novinky ve farmakologii opioidů s významem pro praxi. *Paliat med léčba bolesti* 2010; 3(1): 28–30.
5. Riviere PJ. Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 1331–1334.
6. Staal C, Dimceviski AM, Anderson SD, et al. A comparative study of oxycodone and morphine in multimodal tissue differentiated experimental pain model. *Pain* 2006; 123: 28–36.
7. Rokyta R, Kršiak M, Kozák J. *Bolest Tígis*, Praha 2012 přepracované doplněné vydání *Bolest* 2012; 24: 250.
8. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348(13): 1223–1232.