

## METODICKÉ POKYNY PRO FARMAKOTERAPII AKUTNÍ A CHRONICKÉ NENÁDOROVÉ BOLESTI

## METHODICAL INSTRUCTIONS FOR PHARMACOTHERAPY OF ACUTE AND CHRONIC NON-MALIGNANT PAIN

METODICKÉ POKYNY BYLY V TOMTO ZNĚNÍ K 15. 4. 2004 SCHVÁLENY VÝBORY SSLB ČLS JEP, ČOS ČLS JEP A SVL ČLS JEP, ČSARIM ČLS JEP A ČSEKFT ČLS JEP

### 1. Úvod

#### 1.1. 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.

#### 1.2. 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 prohloubení stresu se všemi důsledky. Efektivně 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 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 AB** – dosažení komfortní analgezie při současném kauzálním postupu.

#### 1.3. Chronická bolest

Deklarace EFIC (European Federation of IASP Chapters) 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 stížnostmi 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 nutně 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 efektivitu léčby CHNNB, je simultánní použití postupů farmakologických a nefarmakologických.

### Terapeutické postupy v léčbě chronické bolesti:

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

#### Cíl léčby CHNNB:

1. Dosažení úlevy od bolesti
2. Zvýšení funkční kapacity a zlepšení kvality života

#### 1.4. Diagnostika a hodnocení bolesti

Dle původu se bolest dělí na nociceptivní (nociceptorová) a neurogenní (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, škuřavá, ostrá, bolestivý tlak nebo jako „bolení“, somatická NB je dobře lokalizovatelná. NB většinou dobře reaguje na analgetika.

**Neuropatická bolest (NPB)** je způsobena poškozením nervového systému a je výrazem poruchy jeho funkce. Dle topického postižení se rozlišuje NPB periferní a centrální. Poruchu nervového systému způsobují metabolické choroby, trauma, infekce, ischemie. NPB 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, hyperalgie, allodynie apod.). NPB 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 dle vizuálně 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.

2. Vlastní farmakoterapie bolesti

2.1. Obecné schéma farmakoterapie bolesti

Mezi základní vodítka pro racionálně vedenou farmakoterapii nenádorové bolesti patří třístupňový analgetický žebříček WHO, původně koncipovaný pro nádorovou bolest. 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 a 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), které mohou tlumit některé typy bolestí a **pomocných léků**, určených k léčbě vedlejších účinků analgetik.

Analgetický žebříček WHO

| II. stupeň - středně silná bolest |                                           | III. stupeň - silná bolest                  |
|-----------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|
| I. stupeň - mírná bolest          | Slabé opioidy<br>+ neopioidní analgetikum | Silné opioidy<br>+/- neopioidní analgetikum |
| Neopioidní analgetikum            |                                           |                                             |
| +/- koanalgetika a pomocná léčiva |                                           |                                             |

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.

2.2. 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 AIM, renální a žlučnicková kolika). Jinak má jednoznačnou přednost *neinvasivní 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 titrujeme proti bolesti a používá se nejnižší analgeticky efektivní dávka.
- Kombinace neopioidních a opioidních analgetik má aditivní účinek. Aditivní efekt má i kombinace analgetik s adjuvantními analgetiky a paracetamolu s NSA. Zásadně se nekombinují jednotlivá NSA (zvýšení riziko vedlejších účinků).
- Analgetickou léčbu je nutno individualizovat z hlediska volby i dávky analgetika.
- Od počátku je nutná monitorace účinnosti léčby a vedlejších 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.

3. Speciální část – návrh farmakoterapie pro vybrané bolestivé stavy

3.1. Akutní bolestivé stavy

Nejčastější klinické stavy spojené s AB

1. Pooperační bolest (včetně AB po „one day surgery“)
2. Bolest v souvislosti s terapeutickými a diagnostickými procedurami
3. Traumatická bolest (včetně běžných a sportovních úrazů)
4. Bolest při popáleninovém úrazu
5. AB na hrudi
6. Zubní bolest
7. Některé specifické akutní bolestivé stavy
  - a) Akutní herpes zoster
  - b) Některá neurologická onemocnění (RS, Guillain-Barré)
  - c) Akutní a rekurentní břišní bolest (renální a biliární kolika, IBS .....
  - d) AB u některých hematologických onemocnění (hemofilie, srpkovitá anemie)
8. Bolest v průběhu gravidity
9. Bolesti v oblasti myoskeletálního systému rozličné etiologie
10. Bolesti dolních zad (lumbágo, lumboischialgický syndrom atd.)
11. Bolesti hlavy
12. Bolesti gynekologického původu
13. AB u dětí
14. AB 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 své specifické farmakoterapeutické postupy a léčbu v některých případech určuje lékař příslušné odbornosti. Základním vodítkem pro racionální farmakoterapii AB však zůstává výběr analgetika dle intenzity bolesti, jejího charakteru a dle analgetického žebříčku. Častým problémem je léčba krátkodobých, tzv. běžných bolestí. Jde o bolesti zad (lumbago, akutní lumboischialgický syndrom, cervikobrachiální syndrom apod), některé typy bolestí hlavy, bolesti v oblasti pohybového systému, bolesti při infekčních chorobách, dysmenorea, bolesti zubního původu atd. Pro ně je určen algoritmus léčby tzv. běžných bolestí.

3.1.1 Algoritmus léčby tzv. běžných, krátkodobých bolestí

Algoritmus farmakoterapie běžných krátkodobých bolestí\*

| 1. stupeň - při mírné (až střední) bolesti                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NSA nejsou KI                                                                                                                                                                                                                                                                          | NSA jsou KI**                                                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• ibuprofen 200*** nebo</li><li>• diklofenak 25 nebo</li><li>• kys. acetylsalicylová 650-1000</li></ul>                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• paracetamol 650-1000 nebo</li><li>• tramadol 75-100</li></ul>                                                                                                                   |
| Nedostatečná úleva bolesti nebo při střední až silné bolesti                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                         |
| 2. stupeň - při střední až silné bolesti                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                         |
| NSA nejsou KI                                                                                                                                                                                                                                                                          | NSA jsou KI**                                                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• ibuprofen 400 (až 800) nebo</li><li>• diklofenak 50 (až 100) nebo</li><li>• jiné klasické NSA nebo</li><li>• nimesulid 100 nebo</li><li>• vhodná analgetická kombinace nebo</li><li>• rofekoxib 50 nebo</li><li>• metamizol 500-1000</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• paracetamol 650-1000 + kodein 60 nebo</li><li>• paracetamol 650 + tramadol 75 nebo</li><li>• vhodná GI šetrná analgetická kombinace</li><li>• nebo metamizol 500-1000</li></ul> |
| Nedostatečná úleva bolesti nebo při velmi silné bolesti                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                         |
| 3. stupeň - při velmi silné bolesti                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                         |
| Silný opioid (případně + paracetamol nebo NSA)                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                         |
| injekčně: morfin, piritramid, petidin                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                         |
| per os: morfin 30 nebo více, oxykodon 10-20                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                         |

\* Bolesti pohybového aparátu, vertebrogenní, hlavy, při akutních infekčních onemocněních, bolesti zubů, po lehkých úrazech, dysmenorea  
 \*\* NSA (nesteroidní antiflogistika, nesteroidní antirevmatika) jsou KI (kontraindikována) zejména u vředové choroby, při současné léčbě anti-koagulancii, kortikoidy (dlouhodobě) a ve vyšším věku (>65 let)  
 \*\*\* Jednotlivé dávky v mg per os u dospělého

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

### 3.1.2 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** – acyklovir, valaciclovir a famciclovir, jsou-li podány v průběhu prvních 3 dní od vzniku kožních projevů, snižují tíži klinických projevů AHZ, redukují 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 tolerován či je 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 senzorycký deficit, diabetes, oftalmická forma, výrazné prodromy).
- **Antikonvulziva** – jsou indikována v případě paroxysmální, vystřelující, bodavé a neuralgiformní bolesti. Možno podat carbamazepin, gabapentin, clonazepam titračním způsobem ve stoupajících dávkách.
- **Analgetika** – dle 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 efektu 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 ASA/chloroform; lidokain místně (náplast).

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).

### 3.2. Chronické bolestivé stavy

#### Základní dělení dle etiologie:

1. Bolest nociceptivního původu
2. Bolest neuropatického původu
3. Bolest psychogenní
4. Bolest dysautonomní
5. Bolest smíšená

**1/ Bolest nociceptivní** – vzniká podrážděním nociceptorů, které se nalézají v oblasti tkání (měkké tkáně, kůže, sliznice, perióst).

Příklady typických syndromů :

- vertebrogenní bolesti zad
- osteoartrózy a osteoartridy různé etiologie
- fibromyalgické poruchy

#### Farmakoterapie:

- aplikace třístupňového analgetického žebříčku, dle klinického obrazu adjuvantní a pomocná léčiva

**2/ Bolest neuropatická** – vzniká postižením nervového systému periferního či centrálního.

Příklady periferních neuropatických bolestivých stavů:

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

Příklady centrálních neuropatických bolestivých stavů:

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

#### Farmakoterapie:

- základem terapie je použití AA (antidepresiv a antikonvulziv) dle charakteru bolesti:

*Konstantní pálivá, palčivá bolest* – první volbou jsou anti-depresiva 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 efektu, přidává se antikonvulzivum.

*Paroxysmální, neuralgiformní, vystřelující a bodavá bolest* – primárně jsou indikována antikonvulziva (karbamazepin, k. valproová, gabapentin, klonazepam, fenytoin, 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 (mexokain, lidokain), centrální myorelaxancia,  $\alpha$  agonisté (klonidin, tizanidin), GABA agonisté (baklofen) mohou být efektivní, nejsou ale léky první volby.

**3/ Bolest psychogenní** – typ chronické bolesti u které převažuje, či dominuje psychická komponenta. Např. u depresivních poruch a některých neuroz je bolest somatickou projekcí primárních psychických obtíží. Dle Holmgrena a Wise nejčastějšími psychiatrickými poruchami, které mohou způsobit, zhoršit či doprovázet bolest jsou:

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

#### 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 TCA ze škály psychofarmak zde není imperativem, uplatní se i další druhy psychofarmak (SSRI), jejichž sporný samostatný analgetický efekt zde není klíčový.

**4/ 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 útek), 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 II. (kauzalgie).

## Farmakoterapie:

- je založena na dominující etiologii onemocnění 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 dle WHO, včetně indikace opioidů. Farmakoterapie u KRBS může sloužit jako model analgetické terapie i u chronických stavů, kde je významný podíl vegetativních příznaků.

**5/ 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.

### **3.2.3. Pravidla pro léčbu opioidy u chronické nenádorové bolesti (CHNNB)**

#### **Kritéria pro zahájení léčby opioidy**

1. 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. abusus 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....).
2. Bolest musí být opioid-senzitivní. K tomu může sloužit i.v. test s morfinem či fentanylem provedeným ambulantně. Prediktivní hodnota negativního výsledku i.v. testu je dobrá, pozitivního výsledku testu je nízká. Jako přínosnější pro určení citlivosti chronické bolesti na opioidy se ukazuje pomalá p.o. titrace např. morfinem IR.
3. 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.
4. 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 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.
5. Důležité je stanovení reálných cílů léčby.
6. Léčba musí být analgeticky efektivní 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.
7. Pravidelné kontroly jsou nezbytné pro adekvátní monitoraci stavu pacienta a dodržování léčebného režimu. Po celou dobu léčení musí být vedena přesná a odpovídající dokumentace.

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

#### **Kritéria pro přerušení léčby opioidy**

1. Nedosažení efektivní analgie. 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 pro nemocného přínosný.
2. Nedostatečné zvýšení rozsahu aktivit a izolované ovlivnění psychiky v euforizujícím smyslu.
3. Nekontrolované zvyšování dávek, užívání nepředepsaných léků, nedodržení léčebného režimu.
4. Střídání lékařů a snaha sehnat opioidy jinde. Ad 3 a 4 koresponduje se známkami psychické závislosti - jde o projev adiktivního chování.

#### **Praktické poznámky k dlouhodobé léčbě opioidy u CHNNB**

##### Volba opioidu

Přednost mají m agonisté (morfin, fentanyl, oxycodon, hydromorfon) a některé jiné opioidy (buprenorfin). Po pozitivním testu na opioid-senzitivitu jsou jednoznačně preferovány lékové formy s postupným uvolňováním (morfin SR, fentanyl TTS, buprenorfin 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, psychotropní účinky). Pro léčbu CHNNB jsou zcela nevhodné intermitentní i.m. injekce opioidů. Zvláště nevhodný je petidin (psychotropní 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 hod, morfin SR 10mg a 12hod, fentanyl TTS 25 µg/h, buprenorfin TDS 35 µg/h tak, abychom zachytili nežádoucí účinky léčby (nauzea, zvracení, sedace, deprese kognitivních funkcí, útlum dechu z předávkování) a mohli jim předejít podáním adjuvantních léků (metoklopramid apod.). Jsou-li pozitivní anamnestické známky intolerance opioidů (nevolnost, zvracení), je vhodné antiemetické zajištění od počátku léčby, např. metoklopramid 3 x 10 mg či thietylperazin 2 x 6,5 mg event. čípek. Hledání účinné dávky opioidu může trvat i několik týdnů. Při přechodu i z relativně vysokých dávek slabých opioidů (dihydrokodein, tramadol) začínáme zásadně s nejnižší možnou dávkou silného opioidu. Neuvážlivé zahájení léčby neadekvátně vysokou dávkou je pro pacienta nebezpečné a může diskreditovat jeho cílový analgetický efekt.

##### Udržování léčby

Neexistuje maximální dávka silného opioidu. Optimální denní dávka je taková, při které je dosaženo uspokojivé analgie 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. Ztrácí-li léčba na účinnosti nebo dominantními se stávají vedlejší účinky, je doporučována tzv. rotace opioidů. V této situaci je vhodné dávku nového opioidu zpočátku redukovat o 30 až 50% bez ohledu na ekvivalenční dávky (viz tabulka ekvivalenčních dávek opioidů doporučená SSLB).

##### 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 stup-

ně analgetického žebříčku. Je-li indikován jako „záchranné“ analgetikum silný opioid, velikost jednotlivé dávky se rovná 10–15 % celkové denní dávky základního opioidu. Předepíše se omezené množství opioidu a užití záchranného 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. Prospěšné mohou být v této fázi i adjuvantní léky: klonidin 2 x 0,150 mg,  $\beta$ -lytika (např. metipranolol 2 x 5mg), neuroleptika (např. tiaprid 3 x 100 mg), trankvilizéry a antidepresiva. Náhlé odnětí opioidu může vést k rozvoji abstinenciho syndromu jako projevu fyzické závislosti. Každého pacienta léčeného opioidy je nutno považovat za jedince s fyzickou závislostí.

## 4. Přílohy

### 4.1. Srovnání analgetické účinnosti analgetik

Nedávno byl sestaven žebříček analgetik na základě meta-analýz četných klinických zkoušení analgetik podle zásad medicíny založené na důkazech (tzv. oxfordská liga analgetik). Tyto meta-analýzy 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 efekt 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 účinku mají u akutních (pooperačních) bolestí nesteroidní anti-revmatika-antiflogistika (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 kodein (60 mg) se podle meta-analýz nelišil od placeba.

Tabulka 1:

| Oxfordská liga analgetik (upraveno) |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Skupina                             | NNT     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 1.                                  | < 2,9   | <ul style="list-style-type: none"> <li>nesteroidní antirevmatika ibuprofen 200 nebo 400 mg, diklofenak 25 nebo 50 mg aj rofekoxib 50 mg</li> <li>paracetamol + opioidy vysoké dávky paracetamol 1000 mg + kodein 60 mg paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg</li> <li>metamizol 500 mg</li> </ul> |
|                                     | 2,9     | morfin 10 mg i.m., pethidin 100 mg i.m.                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 2.                                  | 3 – 4   | <ul style="list-style-type: none"> <li>paracetamol nebo KAS vysoké dávky (1000 mg)</li> <li>paracetamol + kodein střední dávky paracetamol 600–650 mg + kodein 60 mg</li> </ul>                                                                                                                 |
| 3.                                  | 4,1 – 6 | <ul style="list-style-type: none"> <li>paracetamol + kodein nízké dávky paracetamol 300 mg + kodein 30 mg</li> <li>tramadol 100 mg</li> </ul>                                                                                                                                                   |

Liga analgetik byla sestavena na základě meta-analýz 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>

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.

## 4.2. Neopioidní analgetika

### Analgetika-antipyretika

- **Paracetamol/acetaminofen** – v terapeutických dávkách (tj. max. 1000 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 podat v dostatečné dávce, tj. 650–1000 mg pro dosi u dospělého (u dětí až 15 mg/kg pro dosi). Paracetamol je jen vzácně přísně kontraindikován 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 3000 mg.
- **Bazické (nekyselé) pyrazolony** – například **metamizol** (500–1000 mg pro dosi u dospělého, 4000–6000 mg pro die) nebo **propyfenazon**. Pyrazolony mají velmi dobrou analgetickou účinnost bez závažných gastrointestinálních rizik. Vzácně mohou způsobit nebezpečné poruchy krvetvorby nebo anafylaktické šokové reakce. Jejich používání nebývá doporučováno. Jde spíše analgetika poslední volby a zejména nejsou vhodná pro chronickou bolest.

### Nesteroidní antiflogistika a antirevmatika (NSA)

NSA tlumí bolest podle meta-analýz se stejnou pravděpodobností jako morfin. NSA lze považovat za velmi účinná analgetika. Dosavadní poznatky svědčí pro to, že analgetická účinnost četných NSA se v průměru příliš neliší (u jednotlivých pacientů se však může značně lišit). Analgetický efekt NSA je závislý na velikosti dávky a není pro ně typický „stropový efekt“ v účinnosti. Další výhodnou vlastností u NSA je minimální tolerance 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, antikoagulancií nebo dalších NSA. Relativní riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků je u různých NSA různé (může být minimální až vysoké). Je minimální u nejméně účinných NSA, **selektivních inhibitorů COX-2** (koxiby např. rofecoxib, parecoxib) a největší u starších, klasických NSA, které 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 GINŮ než u starších NSA neselektivních inhibitorů COX.

### Neselektivní inhibitory COX (starší, klasická NSA)

- **Ibuprofen** – je gastrointestinálně nejšetrnějším klasickým NSA (v dávkách do 1200 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. Dos.max. pro die – 2400 mg.
- **Diklofenak** – je někdy považován za analgeticky účinnější než ibuprofen. To však platí spíše pro určitého konkrétního pacienta, než obecně: v lize analgetik (tab. 1) byly nejčastěji používané dávky ibuprofenu (400 mg) a diklofenaku (50 mg) stejně účinné. Diklofenak patří mezi klasická NSA s menším rizikem krvácení z peptického vředu (rela-

tivní 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 h) analgetického účinku. Přípravky s řízeným uvolňováním diklofenaku působí 24 h. Dos.max. pro die – 150 mg.

- **Piroxikam** – má na rozdíl od ostatních NSA velmi dlouhý poločas eliminace (průměrně 50 h), což sice umožňuje delší trvání účinku, ale je také spojeno s pomalejším nástupem hladin a účinku a delší trváním dosažení ustálených hladin (několik dní). Komplex piroxikamu s beta-cyklohexanem má rychlejší disoluci. Piroxikam je více GI rizikový (relativní riziko GI krvácení bylo 13,7). Dos.max. pro die – 20 mg.
- **Kyselina tiaprofenová** – analgetický efektivní, dos.max. pro die – 900 mg.
- **Naproxen** – má poněkud delší poločas (13 h) než většina ostatních klasických NSA a patří v některých zemích k nejpoužívanějším NSA. Má střední riziko GI krvácení (relativní riziko 9,1). Dos.max. pro die – 1000 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). Dos.max. pro die – 300 mg.
- **Indometacin** – silný analgetický účinek, vysoké riziko GIT krvácení, nevhodný pro chronické užívání, dos.max. pro die – 200 mg krátkodobě.

#### Přednostní COX-2 inhibitory

- **Nimesulid** – dobrý analgetický efekt (jeho NNT není známo), není však prostý GI nežádoucích účinků. Hepatotoxicity nebyla potvrzena. Dos.max. pro die – 200 mg.
- **Meloxicam** – dle SPC (Souhrn údajů o přípravku) určen pouze pro revmatické choroby, v zahraničí se však používá i u dalších bolestí. Dos.max. 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 na trhu tři koxiby – celekoxib, rofekoxib a parekoxib. Celekoxib a rofekoxib (v dávce do 25 mg pro die) jsou určeny pro léčbu revmatoidní artritidy a osteoartrózy.

- **Rofekoxib** – v dávce 1 x 50 mg pro die je určen pro léčbu akutní, krátkodobé bolesti. Výhodou rofekoxibu je delší trvání účinku (má poločas 17 hod). Nevýhodou je cena, k dispozici jsou balení po 2 nebo 5 tabletách, které stačí na akutní dvou nebo až pěti denní bolest (např. bolest zubů, dysmenorea, preemtivní a pooperační analgezie – např. v rámci jednodenní chirurgie).
- **Parekoxib** – je zatím jediným injekčním koxibem. Je určen pro léčbu pooperační bolesti.
- **Etorikoxib** – nejrychlejší nástup účinku ze skupiny COX-2 inhibitorů, indikovaný u akutního dnového záchvatu (indikace pro AB není dosud stanovena).

### **4.3. Opioidní analgetika**

Farmakologický účinek opioidních analgetik se rozvíjí aktivací opioidních receptorů. Nejvýznamnější je analgetický účinek, ale opioidy mají na lidský organizmus komplexní vliv. U lidí se uplatňují tři druhy opioidních receptorů:  $\mu$ ,  $\kappa$  a  $\delta$ , přičemž ještě mohou existovat jejich podtypy (např.  $\mu_1$  a  $\mu_2$ ).

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 hematopoezu. Mohou sice způsobit různé nežádoucí účinky (nevolnost, zvracení, sedace, dezorientace, pruritus, obstrukce), ale téměř žádný z nich při adekvátním terapeutickém postupu neohrožuje život pacienta. Riziko vzniku psychické závislosti (léková, chemická závislost, toxikomanie) u pacientů bez anamnézy abuzu (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 abstinčního syndromu. Vznik tolerance na analgetický účinek není vážný problém léčby opioidy. Opioidy lze při intenzivní bolesti podávat i v průběhu gravidity. Pro plod je rizikové perinatální období, kdy je 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 efekt, ale s jejich vedlejšími účinky (nevolnost, obstrukce, ovlivnění kognitivních funkcí atd.) je nutno rovněž počítat. Farmakologicky jde o slabé  $\mu$ , agonisty (tramadol, kodein, dihydrokodein) nebo smíšené agonisty-antagonisty s parciální aktivitou na  $\mu$  a  $\kappa$  receptorech (pentazocin, butorfanol, nalbupin). Použití agonistů-antagonistů a parciálních agonistů 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 umístila v lize analgetik (tab. 1, skupina 1). Dos.max. pro die – 600 mg.
- **Kodein** – 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 kodeinu (viz oxfordská liga analgetik - tab. 1, skupina 2). Kombinace 1000 mg paracetamolu + 60 mg kodeinu se dostala dokonce na přední místa ligy analgetik (tab. 1, skupina 1). Dos.max. pro die – 240 mg.
- **Dihydrokodein** – jeho analgetická účinnost je však po perorální aplikaci obdobná jako u samotného kodeinu. Maximální racionální dos. pro die – 360 mg.
- **Tildin** – výhodná je výborná biologická dostupnost po orální aplikaci a snadná možnost aplikace dětem od 1 roku. Nástup účinku urychluje vstřebání z dutiny ústní (kapy na kostku cukru). Je používán u nás, v Německu, nikoli však v anglosaských zemích. Tildin má psychotropní efekt, 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, butorfanol a nalbupin** – jsou určeny pro akutní nebo krátkodobou bolest, nejsou vhodné pro chronickou bolest. Patří mezi tzv. smíšené agonisty-antagonisty (aktivují kappa receptory ale antagonizují  $\mu$  receptory) a mají malou biologickou dostupnost per os, takže se musí podávat parenterálně s výjimkou pentazocinu. U této skupiny se uplat-

ňuje stropový efekt (další zvyšování dávek nezvýší analgetický efekt, pouze nežádoucí účinky). U těchto opioidů je zvýšené riziko vzniku psychické závislosti.

### Silné opioidy

Silné opioidy jsou plnými agonisty na  $\mu$  receptorech a jsou určeny pro silné, neztížitelné bolesti, které nelze dostatečně zmírnit neopioidními analgetiky 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 h nebo až 24 h 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 náplasti zajišťuje třídní působení. Výhodou léčby fentanylem v TTS je velmi stabilní plasmatická koncentrace fentanylu. Ve srovnání s jinými opioidy byl u fentanylu v této lékové formě zaznamenán nižší výskyt obtíže.
- **Hydromorfon** – efektivní  $\mu$  agonista, v p.o. formě je určen pro léčbu NB, lze jej uplatnit obecně v rámci rotace opioidů.
- **Oxykodon** – systém s řízeným uvolňováním, další silný opioid pro léčbu silné CHNNB a v některých případech i AB.
- **Buprenorfin** – z farmakologického hlediska se jedná o parciálního agonistu na  $\mu$  receptorech a antagonistu na kappa receptorech. Přesto je řazen do skupiny silných opioidů, neboť vyšší dávky jsou ekvianalgetické jiným silným opioidům. Trvání účinku je 6–8 h (injekční a sublingvální forma). Preskripce buprenorfinu je nyní vázána na recepty s modrým pruhem. V transdermální formě (systém TDS) se aplikuje na 72 hod. Sublingvální forma je při léčbě TDS buprenorfinem 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. dle 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 spazmogenní efekt, je tudíž vhodnější u akutní kolikovitě bolesti. Pethidin však má kratší trvání účinku (2 h) 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 monoaminoxidázy, kdy hrozí nebezpečné poruchy CNS (koma nebo excitace), výrazné změny krevního tlaku a činnosti srdce a hyperpyrexie. Nevhodnost pro léčbu chronické bolesti vyplývá i z psychotropního efektu a zvýšeného rizika vzniku psychické závislosti.
- **Piritramid** – v injekční formě vhodný pro silnou akutní bolest (pooperační analgezie). Jeho účinek trvá poněkud déle (4–6 h), 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 opioidy ve specializovaných centrech.

### 4.4. Adjuvantní analgetika (AA)

Jedná se o skupinu léků, primárně určenou pro jinou indikaci než je bolest (epilepsie, deprese atd.). AA se užívají pro svůj

analgetický efekt samostatně nebo jako doplněk při základní analgetické medikaci. Portenoy dělí adjuvantní analgetika na 4 základní velké skupiny:

**Víceúčelová AA** – působí adjuvantně u většiny typů chronické bolesti.

- **Antidepresiva (AD)** I. generace – **amitriptylin**, titrační podávání, maximálně do 100mg denně, riziko anticholinergních projevů, kontraindikace – glaukom, hypertrofie prostaty, arytmie. **Clomipramin**, nižší anticholinergní projevy, stejné dávkování. **Dosulepin**, dobře snášen, do 150 mg denně. AD II. a III. generace – maprotilin, fluoxetin, paroxetin, citalopram – jsou indikovány v případě zvýšeného rizika AD I. generace. AD III. generace (SSRI) nižší vlastní analgetický efekt než AD I. generace.
- **$\alpha$  2-adrenergní agonisté** – **klonidin**, **tizanidin** mohou být účinné u chronické refrakterní bolesti s dysfunkcí sympatiku. Klonidin potlačuje projevy abstinčního syndromu.
- **Kortikosteroidy** – mívají podpůrný efekt u některých typů chronické refrakterní bolesti – **metylprednizolon**, **dexametazon** v ekvivalentních dávkách v počáteční nárazové dávce a následně udržovací. Riziko iritace GIT, poruchy tolerance glukózy, koagulopatie, osteoporózy atd.

### AA pro neuropatickou bolest

- **Antikonvulziva a GABA agonisté** – **karbamazepin** do 1600 mg pro die, **kyselina valproová** do 1000 mg pro die, **gabapentin** do 3600 mg pro die (výhodný bezpečnostní profil, nízký výskyt lékových interakcí a efektivita jsou faktory, pro které je gabapentin dnes uváděn jako antikonvulzivum první volby pro neuropatickou bolest), **klonazepam** do 3 mg pro die.
- **Lokální anestetika** – **mexiletin**, **mesokain** v pomalé infuzi.
- **Kalcitonin** – bývá efektivní u bolesti udržované sympatií a u bolestí při osteoporóze.
- **Sympatolytika** – **prazosin**, **fenoxybenzamin** – při dysfunkci sympatiku.

**AA pro muskuloskeletální bolest** – centrální myorelaxancia mohou mít analgetický efekt zejména u některých typů akutních bolestí zad.

**AA pro nádorovou bolest** – viz doporučený postup pro farmakoterapii nádorové bolesti.

### 4.5. 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 souvislosti s opioidy či výskyt kinetózy, by podání antiemetik mělo být zahájeno současně s opioidy. Vhodný je metoklopramid 3 x 1 tbl a 10 mg, haloperidol 2 x 5 kapek (0,5 mg), thiethylperazin 2 x 6,5 mg, event. 2 x čípek. Při nedostatečném efektu a nutnosti podávat opioidy připadají v úvahu i inhibitory 5-HT<sub>3</sub> receptorů – ondansetron, tropisetron, granisetron.

#### Laxativa

Pravidelný problém léčby opioidy představuje obtíže, 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 3 x 1 až 2 lžičce. Další možností jsou stimulační laxativa – sena, bisakodyl, dále pikosulfát sodný, parafinové projímadlo, glycerinový čípek. Je vhodné laxativa střídát.

#### Gastroprotektiva

Riziko vzniku ulcerogenních defektů a závažného krvácení do GIT v souvislosti s podáváním NSA může snížit současné podá-

ní antagonistů H<sup>2</sup> receptorů, ale především inhibitorů protonové pumpy. Při chronickém podávání NSA a při zvýšeném riziku gastropatie (pozitivní anamneza, kortikoidy, antikoagulan-  
cia) je vhodné současné podávání omeprazolu 1 x až 2 x denně 20 mg. U podávání antagonistů H<sup>2</sup> receptorů není tento pro-  
tektivní účinek tak spolehlivý (ranitidin, famotidin).

**Psychostimulancia**

U některých jedinců nelze dosáhnout efektivní analgezie opi-  
oidy, jelikož dříve nastupuje sedativní efekt a deprese kogni-  
tivních funkcí. Určitým řešením může být užití psychostimu-  
lancí - kofein (šálek kávy), event. methylfenidát 2 x 1 tbl.

**Antipruriginóza**

Při svědivce v souvislosti s podáváním opioidů může být při-  
nosné podání redukované dávky antihistaminika – např. bisu-  
lepin 2 x 1/2 tbl.

**4.6. Ekvianalgetické dávky opioidů**

Základním porovnávacím parametrem je analgezie navozená  
10 mg morfinu s.c. Přepočít má orientační hodnotu a je nutno  
brát v úvahu četné interindividuální difference (věk, aktuální  
bolest, vedlejší efekty, vnímavost na opioidy, cestu podání,  
opioid na který se rotuje – viz metadon - apod). Podle toho je  
vhodné vypočtenou dávku ještě přizpůsobit.

| Morfin s.c. (i.m.)                      | 10          | 20         | 30         | 40         | 50          | 60          | 80           | 100          | 200 |
|-----------------------------------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-----|
| Morfin p.o. <sup>1</sup>                | 30          | 60         | 90         | 120        | 150         | 180         | 240          | 300          | 600 |
| TTS fentanyl µg/hod. (Durogesic)        | 12,5        | 25         |            | 50         |             | 75          | 100          | 125          | 250 |
| TTS fentanyl v mg/24 hod                | 0,3         | 0,6        |            | 1,2        |             | 1,8         | 2,4          | 3,0          | 6,0 |
| Oxykodon p.o.<br>(Oxycontin)            | 20<br>(15)  | 40<br>(30) | 60<br>(45) | 80<br>(60) | 100<br>(75) | 120<br>(90) | 160<br>(120) | 200<br>(150) | 400 |
| Buprenorfin i.m.                        | 0,3         | 0,6        | 0,9        | 1,2        | 1,5         | 1,8         | 2,4          |              |     |
| Buprenorfin s.l. v mg/24 hod (Temgesic) | 0,4         | 0,8        | 1,2        | 1,6        | 2,0         | 2,4         | 3,2          |              |     |
| TDS buprenorfin v mg/24 hod (Transtec)  |             | 0,84       | 1,26       | 1,68       | 2,10        | 2,52        | 3,36         |              |     |
| TDS Buprenorfin µg/hod (Transtec)       |             | 35         | 52,5       | 70         | 87,5        | 105         | 140          |              |     |
| Hydromorfon i.m. (Dilaudid)             | 1,5         |            |            |            |             |             |              |              |     |
| Hydromorfon p.o. (Palladone)            | 4           | 8          | 12         | 16         | 20          | 24          |              |              |     |
| Petidin - meperidin (Dolsin) i.m.       | 100<br>(75) |            |            |            |             |             |              |              |     |
| Petidin p.o.                            | 300         |            |            |            |             |             |              |              |     |
| Piritramid i.m. (Dipidolor)             | 15          | 30         | 45         |            |             |             |              |              |     |
| Nalbufin (Nubain)                       | 20          |            |            |            |             |             |              |              |     |
| Tramadol p.o.                           | 150         | 300        | 450        | 600        |             |             |              |              |     |
| Tramadol i.m./i.v.                      | 100         | 200        | 300        | 400        |             |             |              |              |     |
| Dihydrokodein p.o.                      | 120         | 240        | 320        |            |             |             |              |              |     |
| Tilidin p.o.                            | 150         | 300        | 450        | 600        |             |             |              |              |     |

<sup>1</sup> Platí pro chronické p.o. dávkování morfinu (poměr 1 : 3). Pro jednorázové podání je poměr 1 : 3 - 6 (10 mg morfinu s.c. odpovídá spíše 60 mg morfinu).

**4.7. 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, složité                         |
| Vegetativní odpověď                                        | Bezprostřední, krátkodobá,<br>↑ 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 pomocné léky      |
| Analgetický efekt farmakoterapie                           | Výrazný                                                          | Často nevýrazný                            |
| Strategie farmakoterapie dle WHO<br>analgetického žebříčku | „Step down“                                                      | „Step up“                                  |

Kolektiv autorů: DOLEŽAL T., HAKL M., KOZÁK J., KRŠIAK M., LEJČKO J., SKÁLA B., SLÁMA O., ŠEVČÍK P., VORLÍČEK J.