

Farmakoterapie chronické bolesti

MUDr. Petr Ševčík, Ph.D., MUDr. Hana Vacovská, MUDr. Vladimír Rohan, MUDr. Jiří Polívka, CSc.

Fakultní nemocnice Plzeň

Účinná léčba chronické bolesti může výrazně zlepšit kvalitu života. V článku je uveden krátký přehled mechanismů jejího vzniku a možností farmakologické léčby. Nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou základem léčby mnoha příčin bolesti. Mohou však způsobovat krvácení do žaludku. Inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2) mají riziko krvácení menší než neselektivní inhibitory COX, nemusí však být účinnější. Terapeutický pokus s různými NSA může identifikovat příslušný lék, který je u daného nemocného nejúčinnější. I když se lékaři často brání předepisování opioidů pro chronickou bolest, je použití těchto léků při jasném určení cílů a důsledném sledování průběhu této léčby vhodné. Tricyklická antidepresiva, antikonvulziva, psychofarmaka a další léky mají významnou roli v léčbě chronické a hlavně neuropatické bolesti.

Klíčová slova: bolest, chronická bolest, nesteroidní antirevmatika, NSA, COX-2, opioidy, antidepresiva, antikonvulziva, psychofarmaka.

Pharmacotherapy of chronic pain

Effective treatment of chronic pain may significantly improve the quality of life. A brief overview of its mechanisms of origin and of pharmacological treatment options is presented. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the mainstay of treatment of numerous causes of pain. However, they can cause bleeding into the stomach. Cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors have a lower risk of bleeding than nonselective COX inhibitors; however, they may not be more effective. A therapeutic trial with various NSAIDs may identify an appropriate drug which is most effective in a particular patient. Although physicians are often reluctant to prescribing opioids for chronic pain, using these drugs while clearly determining the goals and thoroughly monitoring the course of the treatment is appropriate. Tricyclic antidepressants, anticonvulsants, psychopharmaceuticals, and other drugs play an important role in the treatment of chronic and, in particular, neuropathic pain.

Key words: pain, chronic pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, COX-2, opioids, antidepressants, anticonvulsants, psychopharmaceuticals.

Prakt. lékař. 2009; 5(3): 130–134

Úvod

Chronická bolest se liší od akutní a její léčba je také komplikovanější. Naše znalosti o mechanismech a léčebných možnostech této bolesti se v posledních letech výrazně zlepšily. V současnosti jsou v její léčbě využívány léky, které běžně za analgetika považována nejsou. Léčba chronické bolesti může významně zlepšit kvalitu života nemocných. Bolest je bio-psycho-sociálně komplexní, a proto i její léčba vyžaduje komplexní přístup. Přístup k léčbě nemocného s chronickou bolestí má být obdobný, jako je přístup k léčbě jiných chronických onemocnění.

Co je bolest?

Bolest je subjektivní pojem, tvrzení nemocného. Nelze ji objektivně potvrdit, ani vyvrátit. Navíc vnímání bolesti může být různé u různých lidí. Jaký je například rozdíl mezi bolestí ze zlomeniny dolní končetiny a bolestí ze „zlomeného srdce“? Navíc vágní terminologie užívaná nemocnými pro popis bolesti může odvést pozornost od skutečné příčiny. „Bolest“ může být vztažena k fyziologickému významu bolesti nebo může zahrnovat (a často zahrnuje) všechny

různé aspekty utrpení, včetně fyzické bolesti, deprese, nedostatečného sebevědomí, sociálního utrpení v mezilidských vztazích i finanční konsekvence.

Diagnostika a klasifikace bolesti

Diagnostikovat chronickou bolest je obtížné. Identifikace zdroje chronické bolesti může být také obtížná a u nemocného může současně existovat více příčin, které způsobují nebo potenciálně mohou způsobovat bolest. Často je obtížné odlišit, zda je bolest nociceptivní (generovaná normální funkcí nociceptivního systému), neuropatická (generovaná dysfunkcí nociceptivního a nervového systému) nebo idiopatická. Všechny tyto faktory včetně jakékoliv jejich kombinace mohou přispívat ke vzniku chronické bolesti. Psychologické faktory mohou také hrát významnou roli a zvyrazňovat jakýkoliv z těchto uvedených aspektů.

Strach z návyku: bariéra pro léčbu

Bohužel hlavní obava lékařů pracujících s chronickou bolestí je potenciální eskalace medikace a zvyšování dávek. Bolest není příliš

často léčena adekvátně právě pro obavu z návyku na medikaci.

Léčba chronické bolesti

Akutní bolest může být obvykle ovlivněna standardními, dobře zavedenými léčebnými režimy, jež zahrnují nesteroidní antirevmatika (NSA), paracetamol a mírně až středně silné opioidy. Akutní bolest je časově omezená, obvykle má identifikovatelnou příčinu a časově limitovaný průběh. Chronická bolest často není takto jednoduchá a logická, což vede k frustraci a neadekvátní léčbě.

Stanovení cílů léčby

Léčbu chronické bolesti zahajujeme stanovením jasných a rozumných cílů. Návrat funkce bývá nejvýznamnější cíl pro sledování léčebného úspěchu. Definice léčebného úspěchu má být prodiskutována s nemocným před zahájením léčby. Léčebný cíl a jeho plnění má být trvale kontrolováno. Cíle mají být konkrétní, reálné a dosažitelné (v závislosti na výchozím stavu nemocného), protože to zlepší spolupráci nemocného (při úspěchu či neúspěchu). Má být jasné, kdy se cíle dosáhlo a kvalita života nemocného se má zlepšit.

Jak působí analgetika?

Odstanění bolesti (analgezie) může být dosaženo působením na různé buněčné mechanismy. Rozmanitost analgetických mechanismů různých léků, používaných k léčbě bolesti, ukazuje na komplexitu mechanismů bolesti.

Blokáda cyklooxygenázy (COX) snižuje tvorbu zánětlivých prostaglandinů a prostacyklinů. Kůra vrby, první dostupný COX inhibitor, byla široce používána po staletí. Až v poslední době byly objeveny léky selektivně inhibující COX-2 a také léky inhibující COX-2 v centrálním nervovém systému.

Agonisté opioidních receptorů zůstávají velmi významnými léky pro léčbu akutní bolesti, v současnosti se však stále častěji používají i pro léčbu chronické bolesti.

Blokáda buněčných kanálů, jako jsou sodíkové kanály, je dobře známá a využívána u lokální anestezie a při tlumení neuropatické bolesti. V poslední době se začalo s využíváním blokování NMDA receptoru (N-methyl D-aspartát), který obsahuje i vápníkový kanál, v léčbě neuropatické bolesti a v zabránění vzniku tolerance k opioidům. Mezi NMDA antagonisty patří hlavně ketamin, dextromethorfan a methadon.

Blokáda specifických vápníkových kanálů pomocí ziconotidu má rovněž výrazné analgetické vlastnosti.

Zvýšení koncentrace noradrenalinu i serotoninu v synaptické štěrbině tricyklickými antidepresivy (TCA) může být užitečné při léčbě neuropatické bolesti. Navíc TCA mohou stabilizovat membrány blokádou sodíkových kanálů. Stabilizace membrán dohromady s blokádou NMDA receptorů může zvyšovat jejich analgetické vlastnosti. Mnohé z konvenčních analgetik, které se používají pro léčbu neuropatické bolesti odpovídají profilu TCA, novějších antidepresiv a antikonvulziv tím, že stabilizují neuronální membrány. Jinými slovy mají antidepresivní, antiarytmický a antikonvulzivní efekt.

Dále mohou být v léčbě neuropatické bolesti účinní **agonisté receptoru GABA-A a GABA-B** nebo **alfa-adrenergní agonisté** (klonidin a tizanidin).

Čili papriky ve formě kapsaicinu způsobují **depleci substance P** v nervových zakončeních a mohou být užitečné u některých forem akutní a chronické bolesti.

Blokáda specifických vápníkových kanálů pomocí ziconotidu má rovněž výrazné analgetické vlastnosti.

Výčet analgetik pro léčbu chronické bolesti je širší, než lze podat v tomto přehledu.

Nesteroidní antirevmatika (NSA) a paracetamol

NSA a paracetamol jsou základem léčby většiny bolestivých stavů. Užívání těchto léků však není bez rizik. Gastropatie způsobená NSA je jedna z nejčastějších závažných komplikací způsobenou farmakologickou léčbou ve vyspělých zemích (1). Její výskyt je nejčastější při léčbě artrózy a revmatoidní artritidy (NSA se zde užívají dlouhodobě) a může končit i smrtelně. Po zjištění, že se enzym COX-1 podílí na ochraně žaludeční sliznice a agregaci destiček, byly k minimalizaci ulcerace žaludeční sliznice a krvácení vyvinuty selektivní COX-2 inhibitory.

NSA a paracetamol nezpůsobují ani toleranci ani závislost. Jejich analgetická účinnost se široce liší u jednotlivých nemocných. Při zkoušení účinnosti jednotlivých NSA lze najít lék s největším analgetickým účinkem u konkrétního nemocného. Tato individuální variabilita může být způsobena selektivitou NSA k inhibici enzymů COX-1 a COX-2 u konkrétního nemocného.

Mechanismus účinku

Tradičně se učí, že NSA účinkují pomocí inhibice enzymu COX-2 v oblasti zánětlivé léze. NSA však mohou tlumit zánět i dalšími mechanismy, které se mohou vzájemně doplňovat (2). NSA tlumí bolest rychle, zatímco jejich protizánětlivý účinek je obvykle opožděn. Navíc COX-2 inhibitory účinkují analgeticky ještě dříve, než zánětlivý proces způsobí indukci tvorby COX-2. Působení COX-2 v centrálním nervovém systému se může lišit od periferního protizánětlivého účinku a může být ovlivněno i konstitučně.

Nejvíce dat o účinnosti a toxicitě NSA bylo získáno ze studií u nemocných s artrózou, jen omezené množství u pooperační bolesti. Proto použití NSA u nemocných s chronickou neartrotickou bolestí je založeno především na extrapolaci zkušeností.

Jsou COX-2 selektivní inhibitory lepší než COX neselektivní?

Nové selektivní COX-2 inhibitory byly vyvinuty ke snížení četnosti krvácení a vzniku žaludečních vředů spojených s užíváním standardních NSA (COX neselektivní). Jako analgetika však nemusí být účinnější než standardní NSA. Jejich výhodou je dlouhý poločas, který vede k delšímu účinku a méně častému podávání, nevýhodou je vyšší cena.

Překonání analgetického stropu

Jedna z limitací NSA je jejich stropový efekt – horní dávka, nad kterou se účinnost

již nezvyšuje. Stropový efekt však může být překonán přidáním synergické medikace, jako je například přidání paracetamolu k ibuprofenu nebo paracetamolu k diklofenaku (3). Navíc některé izoformy COX-2 mohou být inhibovány určitými NSA více než jiným. Například paracetamol může specificky inhibovat isoformu COX-2, která je rezistentní k inhibici diklofenakem nebo aspirinem (4).

Opioidní analgetika v léčbě chronické nenádorové bolesti

Použití opioidů v léčbě nemaligní bolesti zůstává kontroverzní. Rozhodnutí k chronické léčbě opioidy se dělá často zdrženlivě a po selhání jiných léčebných možností. Chronická léčba opioidy na druhé straně může být jediný způsob, jak dosáhnout u nemocného přiměřený způsob života. Někteří nemocní potřebují stejné dávky opioidů po dlouhý čas bez zvyšování, u jiných však dochází k častému zvyšování.

Benefit versus riziko abúzu opioidů

Skutečný rozsah abúzu opioidů není znám. Důvod užívání opioidů k léčbě chronické bolesti (nádorové i nenádorové) se významně liší od jejich užívání při abúzu, kdy je cílem vznik euforie a ne analgezie. Ve skutečnosti dlouhodobá opioidní léčba u nemocných s chronickou bolestí může způsobovat nežádoucí účinky a dokonce dysforii (5, 6). Cílem dlouhodobého podávání opioidů je zlepšení funkce (tj. snížení závislosti na okolí a zlepšení kvality života), i přestože opioidy mají vždy potenciální nežádoucí účinky a nikdy nejsou kurativní léčbou. Užívání opioidů z důvodu závislosti způsobuje naopak zhoršení funkce člověka. Dlouhodobá léčba opioidy pro nenádorovou bolest vzbuzuje mnohé kontroversy, včetně otázky efektivity, nežádoucích účinků, toxicity, závislosti, tolerance a abúzu. Další problémy chronického užívání opioidů jsou neuropsychiatrické příznaky (7), upevnění bolestivého chování (8) a imunosuprese (9).

Opiáty s pomalým uvolňováním

Chronická bolest, která je trvale přítomná, má být léčena dlouhodobě působícími léky, například léky s řízeným uvolňováním. Při použití krátce působících opiátů je bolest nedostatečně léčena po významnou část dne. Cílem je zlepšit nemocnému kvalitu života, což se neslučuje s trvalým sledováním hodině a krátce přetrvávajícím účinkem léku.

Pomalou uvolňovaný morfin a oxykodon i hydromorfon jsou obvykle užívány dvakrát denně. Tablety nelze dělit, protože by se tak

změnily z léků s řízeným uvolňováním na léky s rychlým uvolňováním. Zvýšení hladiny léku v krvi lze docílit zvýšením dávky nebo zkrácením dávkovacího intervalu.

Fentanylové a buprenorfinové náplasti mají nejdelší dávkovací interval, každá náplast obvykle působí 3 dny. Nejslabší náplast dodává 25 µg/hod, což je zhruba ekvivalent 100 mg morfinu podávaného p. o./den. Náplasti se vyrábí pouze v dávkách 25, 50 a 75 µg/hod. Titrace dávky může být obtížná, protože efekt příliš velké dávky přetrvává relativně dlouho.

Methadon je výjimečný opioid. V současnosti není v České Republice používán k léčbě bolesti, ani není pro léčbu bolesti k dispozici. V zahraničí je používán hlavně v USA. Má relativně dlouhý plazmatický poločas, zhruba 1 den, ale střední délka působení analgézie je 4–8 hodin. Je proto ideální opioid pro udržovací léčbu závislosti na opioidech při dávkování jednou denně. Pro kontrolu bolesti je ho však třeba podávat častěji. Navíc pro variabilní poločas eliminace (12–140 hodin) se může vzácně objevit i toxicita, hlavně při kombinaci s antidepresivy.

Mimo opioidní účinek (agonista µ receptorů) navíc blokuje NMDA receptory a inhibuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu podobným způsobem jako TCA. Proto si získal reputaci jako „širokospektrý opioid“ a je používán především k léčbě neuropatické bolesti. Zvláštní pozornost musí být věnována zahájení léčby a titraci methadonu. Přesný konverzní poměr pro nemocného, který již užívá vysoké dávky jiného opiodu, není znám. Při přechodu z jakéhokoliv jiného opiodu na methadon je třeba použít extrémně konzervativní odhad dávky. Methadon lze podávat v roztoku, injekcích a tabletách.

Adjuvantní medikace
a neuropatická analgetika

Jde o širokou skupinu analgetik s různým mechanismem účinku. Některé působící přímo analgeticky na poraněnou nervovou strukturu, jiné pouze působící synergicky s ostatními známými analgetiky. Bolest má multifaktoriální příčiny a její přenos nervovým systémem je modulován. Proto jsou účinné i léky, které samy přímo nesnižují nocicepci, ale snižují přenos bolesti. Proto prakticky všechny psychofarmakologické léky mají významné analgetické účinky.

Tricyklická antidepresiva (TCA)

TCA jsou pravděpodobně nejlépe známou skupinou léků s adjuvantním analgetickým působením. Jejich analgetické působení je nezávislé na jejich antidepresivním účinku.

Jejich účinek může být zprostředkován pomocí blokování sodíkového kanálu (to také způsobuje jejich kardiotoxicitu) nebo blokováním NMDA receptorů. TCA jsou samostatně účinné u neuropatické bolesti. V analgézi neuropatické bolesti je nejlépe prokázána účinnost amitriptylinu, a proto je zde také nejvíce používán. TCA bohužel současně blokují více receptorových systémů (cholinergní, histamin, alfa adrenergní a jiné), což způsobuje nežádoucí účinky a může i limitovat jejich použití u mnohých nemocných. Anticholinergní nežádoucí účinky (retence moči, sucho v ústech, zácpa a sedace) jsou daleko více vyjádřené u amitriptylinu, než u jeho aktivního metabolitu nortriptylinu. Desimipramin má také příznivější profil nežádoucích účinků, než jeho mateřská látka imipramin. Ostatní léčbu limitující nežádoucí účinky zahrnují antihistaminové účinky (zvysování váhy), anti alfa-adrenergní účinky (ortostatická hypotenze, hlavně u starších lidí) a serotoninergní účinky (sexuální dysfunkce). Proto se léčba TCA zahajuje nízkou dávkou na noc (10–25 mg) a postupně se dle tolerance zvyšuje. Alalgezie může začít u dávek nižších, než jsou třeba pro antidepresivní účinek, přesto je ale síla analgezie závislá na dávce. Pokud způsobuje požití léku večer ranní sedaci, může být výhodné posunutí večerní dávky na dřívější dobu.

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nestabilizují membrány jako TCA, a proto také nemají vlastní analgetický účinek. Deprese samotná však může zvětšovat bolest. Proto každé opatření zmenšující bolest průvodní může zmenšit i chronickou. Úzkost a ostatní afektivní poruchy mohou bolest zvětšovat rovněž a proto včasná léčba těchto průvodních afektivních poruch může nepřímým účinkem zmenšovat bolest.

Tabulka 1. Antikonvulziva používaná pro léčbu neuropatické bolesti

Antiepileptika 1. generace
fenytoin
Antiepileptika 2. generace
karbamazepin
valproát
Antiepileptika 3. generace
gabapentin
pregabalin
topiramát
lamotrigine
oxkarbamezepin
levetiracetam
zonisamid

Antikonvulziva

Bolest způsobená poruchou funkcí nervu je komplexní fenomén s mnoha různými příčinami v průběhu nervové dráhy v periferním i centrálním nervovém systému. V současnosti je farmakologická léčba většinou založena na léčbách stabilizujících membrány, jako jsou antikonvulziva a antiarytmika (10) (tabulka 1).

Naše znalosti o tom, jak tyto látky dělají neuropatickou analgezi, jsou neúplné. U klasických antikonvulziv se předpokládá působení na úrovni napětově řízených sodíkových kanálů, tak jako působí lokální anestetika a mexiletin. Antikonvulziva druhé generace jako gabapentin (11) mají více mechanismů působení, nízkou toxicitu a prokázanou účinnost na neuropatickou bolest. Gabapentin si vydobyl vedoucí postavení v léčbě neuropatické bolesti spíše pro svůj příznivý bezpečnostní profil (není metabolizován jaterním cytochromem P450 a neváže se na plazmatické proteiny), než pro výrazně vyšší účinnost (tabulka 1).

Klonazepam je benzodiazepin a předpokládá se u něj zvýšení GABA aktivity. Je dalším antikonvulzivem široce používaným u neuropatické bolesti. Není jasné, jestli jeho neuropatické analgetické vlastnosti jsou mezi benzodiazepiny jedinečné.

Ostatní léky z oblasti adjuvantních analgetik mohou být považovány za víceúčelová analgetika, která nepůsobí pouze na specifický mechanismus nebo typ bolesti (12). Zahrnují antidepresiva jiná než TCA, alfa-adrenergní agonisty, tramadol, baklofen, ziconotid a kortikosteroidy.

K alfa-adrenergním agonistům patří klonidina a tizanidin. Tyto léky jsou užitečné pro léčbu širokého spektra bolestivých syndromů včetně bolesti hlavy, bolesti zad, neuropatické bolesti a nádorové bolesti.

Tramadol je analgetikum s mnohočetným mechanismem působení včetně agonistické aktivity a inhibice zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Zvláště ve vyšším věku je zvýšené riziko vzniku zmatenosti a rozvoje serotoninového syndromu při současném užití s inhibitory monoaminoxidázy, TCA nebo SSRI.

Závěr

Farmakologická léčba chronické bolesti často vyžaduje použití kombinace různých léků. Její nezbytnou součástí je současné nefarmakologické působení ve formě psychoterapie a další podpůrné péče.

Podpořeno výzkumným záměrem
MSM0021620816

Literatura

1. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998; 105(suppl 1B): 31S–38S.
2. McCormack K, Brune K. Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A survey of their analgesic efficacy. *Drugs* 1991; 41: 533–547.
3. Breivik EK, Barkvoll P, Skovlund E. Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: a randomized, double-blind single-dose study. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 625–635.
4. Simmons DL, Botting RM, Robertson PM, Madsen ML, Vane JR. Induction of an acetaminophen-sensitive cyclooxygenase with reduced sensitivity to nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3275–3280.
5. Portenoy RK. Chronic opioid therapy in nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: S46–S62.
6. Hill CS Jr. Relationship among cultural, educational, and regulatory agency influences on optimum cancer pain treatment. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5(suppl 1): S37–S45.
7. McNairy SL, Maruta T, Ivnik RJ, Swanson DW, Ilstrup DM. Prescription medication dependence and neuropsychologic function. *Pain* 1984; 18: 169–177.
8. Fordyce WE. Behavioral concepts in chronic pain and illness. In: Davidson PO, editor: *The Behavioral Management of Anxiety, Depression and Pain*. New York: Brunner/Mazel, 1975: 147–188.
9. Brena SF, Sanders SH. Opioids in nonmalignant pain: questions in search of answers. *Clin J Pain* 1991; 7: 342–345.
10. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389–400.
11. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, et al. A summary of mechanistic hypothesis of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 1998; 29: 233–239.
12. Portenoy RK. Current pharmacotherapy of chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19 (suppl): 516–520.

MUDr. Petr Ševčík, Ph.D.

*Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
sevcik@fnplzen.cz*
