

Přehled opioidních analgetik

MUDr. Jan Lejčko

Centrum léčby bolesti, ARK, FN Plzeň

Opioidy jsou nenahraditelným typem analgetik určených ke kontrole intenzivní bolesti akutní, nádorové a v řadě případů chronické nenádorové bolesti. Jejich adekvátní používání stále blokuje fenomén opiofobie. V ČR je v současné době dostatečný výběr opioidů, který umožňuje nezbytnou individualizaci léčby bolesti. Profesionálně vedená léčba opioidy vede nejen ke zlepšení kontroly bolesti, ale i ke zlepšení funkčního stavu a kvality života.

Klíčová slova: opioid, opiofobie, analgetická účinnost, dávková účinnost, závislost.

Overview of opioid analgesics

Opioids are an irreplaceable type of analgesics intended for management of intense acute pain, tumor-related pain, and, in numerous cases, chronic non-tumor-related pain. Their adequate use has been hindered by the phenomenon of opiophobia. In the Czech Republic, there is currently a sufficient selection of opioids allowing for the necessary individualization of pain treatment. Professionally guided treatment with opioids results in improved pain management as well as improved functional status and quality of life.

Key words: opioid, opiophobia, analgesic efficacy, dose efficacy, addiction.

Prakt. lékař. 2009; 5(4): 172–175

Opioidy jsou užívány k tišení bolesti od nepaměti. Jejich podávání patří mezi nejúčinnější prostředky k navození stavu analgie. I když se situace na poli léčby bolesti v mnohém změnila, stále je možno se setkat jak v laických, tak odborných kruzích s nezdůvodnitelným odmítáním opioidů. Příčinou jsou mylné představy o důsledcích léčby opioidy, které můžeme shrnout pod pojem „**opiofobie**“. Jde o nadměrný strach z účinku opioidů, např. ze vzniku „závislosti“ a přehnané obavy ze vzniku nevládnutelných vedlejších účinků (VÚ). Někdy je užívání opioidů považováno za cosi neslušného, nemorálního a hodného zavržení. Do určité míry mají tyto názory zdroj v generacemi předávaném pohledu na podstatu bolesti a její smysl: bolest je zde za trest; děti nevnímají bolest, jen se bojí; bolest patří k onemocnění a musí se vydržet; bolest tě nezabije; neber analgetika, zvykneš si na ně! Ruku v ruce s tím vznikly i mýty o škodlivém účinku morfinu a opioidů. Morfin bývá považován za lék konce života určený jen pro konečné stadium nevyléčitelného onemocnění. Historie podávání morfinu a opioidů ukazuje, jak tento stav vznikl. Jisté je, že nemocný s algickým stavem stoná lépe a jinak, má-li kvalitní kontrolu bolesti. Neléčená bolest může mít i závažné zdravotní konsekvence. Opioidy představují velmi účinný prostředek ke zvládnutí silné akutní bolesti (AB), nádorové bolesti (NB) a v současné době i chronické nenádorové bolesti (CHNNB). Ideální analgetikum sice k dispozici není, nejvíce se mu však blíží opioidy. Léčba opioidy má svá pravidla a zvláštnosti. Výzkum z oblasti fyziologie, molekulární biologie a farmakologie přinesl

řadu nových poznatků o opioidech. Dostupnými se stala řada nových opioidů, přičemž platí, že každý z nich je jiný. Opioidy nezpůsobují jen analgezii, ale působí na organismus komplexně. Málo se doposud ví o jejich účinku na endokrinní systém, imunitu, psychické funkce apod.

Farmakologie opioidů a biologická podstata jejich účinku

Dřívější termíny opiáty (látky odvozené z opia; látky na předpis s modrým pruhem) a narkotika (látky způsobující spánek, stupor) se v současné farmakologii již nepoužívají. Pro tuto skupinu látek se nyní zavedl pojem **opioidy**. Opioidy jsou látky se schopností aktivovat opioidní receptory (zejména μ receptor), jejichž účinek může být zrušen podáním antagonisty (1).

Z hlediska chemické struktury rozlišujeme 2 skupiny opioidů:

1. Opioidy odvozené od molekuly morfinu.
 - Přírodní opioidy (alkaloidy) – morfin, kodein
 - Polosyntetické opioidy – diacetyl-morfin (heroin), hydromorfon, oxycodon
2. Opioidy syntetické, odvozené od molekuly fenylypiperazinu – petidin, fentanyl, mefentanyl.
3. Endogenní opioidy (přírodní ligandy opioidních receptorů) – endorfiny, enkefaliny, dynorfin, endomorfiny.

Farmakodynamický účinek opioidů se rozvíjí obsazením opioidních receptorů. U lidí se uplatňují 3 druhy opioidních receptorů: μ , κ a δ . Jednotlivé receptory mají své podskupiny.

Podle afinity a vnitřní aktivity na jednotlivých receptorech a tudíž dle farmakodynamického profilu můžeme rozdělit opioidy na tyto skupiny:

1. **Agonisté** – afinita k μ , κ a δ receptoru s vnitřní aktivitou (morfin, petidin, fentanyl, oxycodon, alfentanil, sufentanil). Agonismus na μ receptoru je u této skupiny dominantní. U agonistů μ receptoru se zvyšováním dávky zvyšuje i analgetický účinek. Jejich užití v klinické medicíně neblokuje tzv. stropový (ceiling) efekt. Proto μ agonisté jsou vhodnými kandidáty na léčbu silné nádorové i chronické nenádorové bolesti.
2. **Parciální agonisté** – vysoká afinita k μ receptoru s nižší vnitřní aktivitou (buprenorfin).
3. **Agonisté-antagonisté** – afinita k receptoru κ a δ s vyjádřenou vnitřní aktivitou a afinita k receptoru μ bez vnitřní aktivity.
4. **Antagonisté** – afinita k receptoru μ , ale i k δ bez vnitřní aktivity (naloxon, metyl-naltrexon, alvimopan).

Výsledný farmakodynamický efekt je dán vzájemnou interakcí mezi opioidem a receptory s různě silně vyjádřenou vazebnou schopností (afinitou) a vnitřní aktivitou, která se pohybuje od silně agonistického typu účinku k antagonistickému. Významný vztah k opioidním receptorům má NMDA receptor (N-metyl-D-aspartát) a je uváděn jeho vliv na rozvoj tolerance k opioidům. Blokáda NMDA receptoru je spojena se snížením intenzity neuropatické bolesti a fenomenu „wind up“. Některé opioidy jsou podobně jako ketamin nekompetitivními inhibitory NMDA re-

ceptoru (metadon, levorfanol). Vazebný profil opioidů k opioidním receptorům však není zcela jediný faktor, který rozhoduje o jejich faktickém účinku. Klíčovou roli hrají fyzikálně-chemické vlastnosti opioidů – stupeň ionizace a lipofilita. Aby se mohl rozvinout farmakodynamický účinek, musí se opioid dostat až k cílové struktuře, tj. k opioidnímu receptoru a tam dosáhnout náležité koncentrace. Tomu předchází proces uvolnění z lékové formy, resorpce z GIT, ze sliznic či přes kožní bariéru. Proces uvolňování z lékové formy je možno ovlivnit farmaceutickou technologií. Jakmile se však účinné agens ocitne v jednotlivých tělesných kompartmentech, máme již minimální šanci zasáhnout do jeho osudu. Dále rozhodují (viz výše) především fyzikálně-chemické vlastnosti opioidu (2). Obecně je přijat koncept minimální efektivní analgetické koncentrace (MEAK). Z farmakokinetického hlediska krédem moderní léčby opioidy je udržet ustálenou efektivní analgetickou koncentraci v krvi. Plynulost nabídky opioidu jednotlivým kompartmentům zajišťují moderní farmaceutické technologie. Jde o systémy s postupným uvolňováním (sustained release-SR, controlled release-CR, modified-release pro morfin, hydromorfon, oxykodon a transdermální terapeutický systém-TTS pro fentanyl a buprenorfin). Tyto technologie umožňují nízkofrekvenční dávkování po 12 až 24 hodinách a u transdermálního systému pro fentanyl dokonce až 1x za 72 hodin. Ustálená hladina opioidu v krvi eliminuje jak jeho vedlejší účinky spojené se špičkovou koncentrací, tak četnost intervalů insuficientní analgezie při hladině nižší než je MEAK. Takto vedená léčba zvyšuje compliance nemocného.

Analgetická účinnost opioidů (anglicky efficacy) se někdy zaměňuje s dávkovou účinností (anglicky potency) (3). Zkreslující informací je potom např. to, že fentanyl bývá označován za 100krát analgeticky účinnější než morfin. Ve skutečnosti je schopnost aktivace μ receptoru, od které se rozvíjí vlastní analgetický účinek, u obou opioidů shodná. Liší se však v dávkové účinnosti. Tzn. fentanyl díky lipofilním vlastnostem a vysoké afinitě k μ receptoru působí v nižších dávkách. Klinicky je ale podstatná identická schopnost navození analgezie u intenzivní bolesti.

Vedlejší účinky opioidů

Nejobávanějším VÚ je **dechová deprese**. U pacienta, kde je intenzivní bolest, však nehrozí, respektujeme-li titrační podávání proti bolesti. **Nauzea a zvracení** se vyskytují až u 30% pacientů na počátku léčby. **Sedace a deprese kognitivních** funkcí může být rovněž problémem

u části pacientů. U většiny nemocných vzniká **obstipace**. Velmi nepříjemným VÚ je někdy **svědivka**. Na většinu VÚ mimo obstipace vzniká relativně brzy tolerance a kvalita léčby se zlepšuje. Mnoho nedorozumění vzniká nesprávným pochopením pojmu závislost. Je třeba rozlišovat pojmy fyzická a psychická závislost a tolerance. U každého pacienta dlouhodobě léčeného opioidy vzniká **fyzická závislost** jako projev fyziologické adaptace nervového systému. Při náhlém vysazení opioidu (nejčastěji z iatrogenní příčiny) se projeví jako abstinenční syndrom (4). Proto musí být dávka opioidu vysazována zvolna obrácenou titrací. Fyzická závislost se však nesmí zaměňovat za **psychickou závislost**, kterou charakterizuje porucha chování s toužením po dané látce. Takový jedinec nevyhledává opioid jako lék na bolest, ale jako drogu, kterou chce řešit svízelnou životní situaci. **Tolerance** – nutnost zvýšení dávky, aby se udržel původní analgetický efekt – bývá rovněž zaměňována za psychickou závislost. Na analgetický efekt vzniká tolerance kupodivu poměrně pomalu, většinou znamená progresi onemocnění.

Výhody opioidů (ve srovnání s neopioidními analgetiky)

- Nejsou parenchymově toxické
- Nezpůsobují gastropatii
- Nejsou hematotoxické
- Neovlivňují koagulační proces
- Umožňují redukcí až vysazení jiných analgetik
- Použitelnost u polymorbidity

Nevýhody opioidů

- Individuální tolerabilita
- Nejistá opioid-senzitivita
- Typické VÚ opioidů
- Psychotropní efekt – aditivní potenciál
- Imunosuprese a ovlivnění endokrinních funkcí (↓ testosteronu)

Principy podávání opioidů

1. U akutní bolesti (infarkt myokardu, trauma) jsou indikovány opioidy parenterálně, u chronické bolesti (CHB) mají přednost neinvazivní formy podání.
2. Titrační podávání od nejnižších dávek, stanovení optimální denní dávky může u CHB trvat řádově týdny.
3. Zahájení léčby znamená testování opioid senzitivity dané bolesti.
4. Prevence nežádoucích účinků – podání antiemetika v prvních dnech léčby, antiobstipační dietní režim, laxativa.

5. Maximální dávka opioidu neexistuje. To platí pro μ agonisty a NB, u CHNNB se vyšší dávky než odpovídají ekvianalgetickým 180–200 mg morfinu SR neosvědčily.
6. Při ztrátě účinnosti nebo rozvoji nových nežádoucích účinků je vhodná rotace opioidů (převedení na jiný opioid).

Dělení opioidů – klinické hledisko

Základní praktické dělení opioidních analgetik je na slabé a silné opioidy. Slabé opioidy lze předepisovat na normální recept, silné opioidy na recept s modrým pruhem (opiátový recept). Podkladem pro toto dělení je míra aktivace opioidních receptorů a afinity k nim.

Slabé opioidy

Farmakologicky jde o slabé μ agonisty (kodein, dihydrokodein, tramadol) nebo agonisty-antagonisty (pentazocin) s parciální aktivitou na κ receptorech a antagonistickou aktivitou na μ receptorech. U těchto látek se může uplatnit stropový efekt – tzn. zvyšování dávky již od určitého okamžiku nevede ke zvýšení analgetického účinku.

- **Kodein** – slabé analgetikum, samostatně se jeho analgetický účinek blíží placebu, v kombinaci s paracetamolem (Ultracod, Talvosilen) se analgetický účinek zvyšuje.
- **Tramadol** (Tramal, Tralgit, Noax UNO) – duální mechanismus účinku, vedle slabého μ agonismu se uplatňuje inhibice zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, analgetický účinek samotného tramadolu je u AB poměrně slabý, zvyšuje se významně současným podáváním s paracetamolem, význam pro analgetickou terapii stoupá u chronické bolesti, nevýhodou je dosti častý výskyt závratí a nevolnosti, u vnímavých jedinců může vzniknout léková závislost. Dos. Max. pro die: 600 mg p.o.
- **Dihydrokodein** (DHC Cont) – účinné jsou metabolity (morfin a jeho metabolity), u některých jedinců lze dosáhnout dobré analgezie, častý výskyt úporné obstipace. Dos. Max. pro die: 360 mg p.o.
- **Pentazocin** (Fortral) – agonista-antagonista, zvýšený výskyt psychomimetických účinků, nevhodný pro léčbu CHB, riziko psychické závislosti. Dos. Max. pro die 500–600 mg p.o.

Silné opioidy

Silné opioidy jsou plnými agonisty na μ receptorech a jsou určeny pro silné, neztížitelné bolesti, které nelze dostatečně zmírnit neopio-

idními analgetiky nebo slabými opioidy. Dávky doporučené lékopisem často nestačí a při jejich respektování by nebylo možno zajistit individualizovanou léčbu. Z tohoto hlediska dávky silných opioidů nejsou určeny a nejsou limitovány stropovým efektem, což z nich činí u progresivního algického syndromu lék volby. Osvědčenou indikací vedle silné AB je NB a některé formy CHNNB, jako jsou vertebrogenní bolesti zad, osteoartróza, revmatické bolesti, ale i některé neuropatické bolesti (diabetická polyneuropatie). 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 (sustained release) formy s postupným uvolňováním působící 12 h jsou určeny pro CHB (MST Cont, Vendal). Pro léčbu průlomové bolesti se používá morfin s bezprostředním uvolňováním (Sevredol), ale nástup účinku je pomalý. Rychlejší nástup účinku má morfin v efervescentní formě, doposud však není k dispozici. Nevýhodou morfinu jsou analgeticky účinné a toxické metabolity kumulující se při renální insuficienci, snížené hydrataci a ve vyšším věku. Koncepční nevýhodou je jeho bytostné a symbolické sejetí s opiofobií.
- **Fentanyl**
 - v transdermálním terapeutickém systému (Durogesic, Matrifen, Fentanyl Ratiopharm ...) – vhodný pro léčbu silné chronické bolesti. Transdermální matrixový systém zajišťuje třídní působení. Výhodou léčby fentanylem v TTS je velmi stabilní plazmatická koncentrace fentanylu. Ve srovnání s jinými opioidy byl u fentanylu v této lékové formě zaznamenán nižší výskyt obtíže. Dávky 25, 50, 75, 100 µg/h lze kombinovat.
 - Transmukózní systémy díky lipofilním vlastnostem fentanylu zprostředkují rychlý nástup účinku do 5 minut, který je nutný pro léčbu pravé průlomové bolesti. Dávku nelze odvodit z ekvianalgetických poměrů základního opioidu, ale je ji nutno individuálně titrovat. K dispozici budou dávky 200, 400, 600, 800 µg. Dostupný bude orální transmukózní fentanyl-citrát a fentanyl v transnazálním systému.
- **Hydromorfon** – efektivní µ agonista, v p.o. systémech s postupným uvolňováním je určen pro léčbu CHB (Jurnista, Palladone). Výhodou je předvídatelná farmakokinetika

Tabulka 1. Ekvianalgetické dávky opioidů

Základním porovnávacím parametrem je analgezie navozená 10 mg morfinu s.c. Přepočet 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). 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. ¹ mg (MST Cont, Vendal ...)	30	60	90	120	150	180	240	300	600
Fentanyl TTS µg/hod (Durogesic, Matrifen ...)	12	25		50		75	100	125	250
Fentanyl TTS mg/24 hod	0,3	0,6		1,2		1,8	2,4	3,0	6,0
Oxykodon mg p.o. (Oxycontin)	20 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (90)	160 (120)	200 (150)	400
Buprenorfin mg i.m.	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,4		
Buprenorfin s.l. mg/24 hod (Temgesic)	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,2		
Buprenorfin TDS mg/24 h (Transtec)	0,42	0,84	1,26	1,68	2,10	2,52	3,36		
Buprenorfin TDS µg/h (Transtec)	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon mg p.o. (Palladone, Jurnista)	4	8	12	16	20	24	32		
Petidin mg i.m. (Dolsin)	100 (75)								
Piritramid mg i.m. (Dipidolor)	15	30	45						
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 p.o.).									

- a farmakodynamika, nízká vazba na plasmatické bílkoviny, nezávislost eliminace na CYP 450 a využitelnost u renální insuficience. Hydromorfon nemá analgeticky účinné metabolity. V ČR není registrována IR forma.
- **Oxykodon** – v ČR k dispozici jen v systému s postupným uvolňováním (Oxycontin), vhodný pro léčbu silné CHB a v některých případech i AB. V klinických studiích se prokázala jeho analgetická účinnost u neuropatické bolesti srovnatelná s antikonvulzivou a antidepresivou. Analgetický účinek byl prokázán i u metabolitů, proto u jedinců s deficitním metabolismem přes CYP2D6 (10–12 % euroasijské populace) může mít oxykodon snížený analgetický účinek. Oxykodon je využitelný i u renální insuficience.
 - **Buprenorfin** – z farmakologického hlediska se jedná o parciálního agonistu na µ receptorech a antagonistu na κ receptorech. Přesto je řazen do skupiny silných opioidů, neboť vyšší dávky jsou 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 (Transtec) se aplikuje na 84 hod. Tento opi-

- oid lze užít i v rámci rotace silných opioidů (pokud nejde o režim s vysokou denní dávkou opioidu). Dos. max. dle SPC je 140 µg/h, ale tato dávka má význam doporučení. Není zcela jasné, jaký je klinický význam stropového efektu. Velmi dobrá tolerabilita je ověřena u seniorů a je využitelný i u renální a jaterní insuficience. K dispozici jsou dávky 35, 52, 5 a 70 µg/h, které lze kombinovat.
- **Pethidin/meperidin** (Dolsin) – 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 monoaminoxydázy, kdy hrozí nebezpečné poruchy CNS (koma, excitace, paroxysmy křečí), výrazné změny krevního tlaku a činnosti srdce a hyperpyrexie. Obecně je dnes petidin považován za nejméně výhodný parenterální opioid a lze jej označit za obsoletní.
 - **Piritramid** – v injekční formě (Dipidolor) 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 substituční léčbu psychické závislosti na drogách opioidního typu ve specializovaných centrech.

Opioidy jsou v ČR stále nedostatečně využívány. Spotřeba opioidů za 1 rok na osobu, převodná na morfinové ekvivalenty je do určité míry

objektivním parametrem kvality léčby bolesti. Např. ve srovnání s Rakouskem je spotřeba opioidů v ČR 10× nižší. Pro velkou skupinu pacientů představují opioidy velmi důležitou a bohužel doposud nevyužitou léčebnou alternativu, která by mohla při odborně vedené léčbě bolesti přispět ke zlepšení kvality života.

Literatura

1. Gustein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Hartman JG, Limbird LE (eds). Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 569–616.
2. Lejčko J. Dlouhodobá léčba opioidy u chronické nenádorové bolesti. Bolest 2003; 3: 147–153.

3. Kršiak M, Lejčko J, Doležal T. Opioidní analgetika. In: Rokyta R, Kršiak M, Kozák J. Bolest. Praha: Tigris, 2006: 121–136.

4. Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. J Pain Symptom Manage 1996; 11: 203–217.

MUDr. Jan Lejčko

Centrum pro léčbu bolesti, ARK, FN Plzeň

E. Beneše 13, 301 00 Plzeň

lejcko@fnplzen.cz
