

Zásady podávání analgetik

Marek Hakl

Centrum pro léčbu bolesti, ARK

LF MU a FN u sv. Anny v Brně a Centrum léčby bolesti, DH klinika Brno

Základním pilířem léčby bolesti je ve většině případů racionálně vedená a dostatečně účinná farmakoterapie. Pro zvolení správné strategie léčby bolesti je důležitá anamnéza pacienta se zaměřením na délku trvání bolesti, lokalizaci bolesti a její propagaci, charakter bolesti a její časový průběh i faktory ovlivňující průběh bolesti. V případě léčby chronické bolesti je velmi často nutný multimodální přístup, kdy účinná farmakoterapie je doplňována fyzikální léčbou, rehabilitací, psychoterapií nebo třeba i postupy alternativní medicíny.

Klíčová slova: farmakoterapie, akutní bolest, chronická bolest, opioidy.

Principles of analgesic administration

The mainstay of pain management is rational and sufficiently effective pharmacotherapy in the majority of cases. In order to choose the right strategy of pain management, the patient's history is important, focused on pain duration, pain location and radiation, character of pain and its time course as well as factors affecting the course of pain. In the case of chronic pain management, a multimodal approach is frequently necessary in which effective pharmacotherapy is supplemented with physical therapy, rehabilitation, psychotherapy, or even alternative medicine procedures.

Key words: pharmacotherapy, acute pain, chronic pain, opioids.

Prakt. lékař. 2013; 9(4–5): 173–176

Základní schéma farmakoterapie bolesti

Základní strategii léčby bolesti představuje třístupňový analgetický žebříček Světové zdravotnické organizace (WHO), původně určený pro léčbu nádorové bolesti (1). Pro svoji názornost a jednoduchost byl následně převzat i pro léčbu bolesti neonkologické. Současná strategie léčby bolesti výrazně méně rozlišuje mezi příčinami bolesti, naopak klade výrazně větší důraz na intenzitu bolesti a její odezvu na zavedenou terapii.

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 0–3) doporučuje začínat s analgetiky 1. stupně. V případě nedostatečného efektu (středně silná bolest VAS 4–6) se přidávají slabá opioidní analgetika, a pokud nedochází k dostatečné úlevě od bolesti (silná bolest VAS 7–10), doporučuje se vyměnit slabé opioidy za silné (WHO Press, 1986). Zejména v případě velmi silné onkologické bolesti je možné podle posledních doporučení použít systém *elevator* (výťah) a v terapii přeskočit 2. stupeň žebříčku WHO. V praxi to znamená přímý postup z neopioidních analgetik na analgetika ze skupiny silných opioidů. Vedle analgetik se ve farmakoterapii chronické bolesti využívá i tzv. adjuvantních analgetik (koanalgetika), jež mohou tlumit některé specifické bolestivé stavy (např. neuropatickou bolest), a pomocných léků určených k léčbě vedlejších účinků analgetik.

Tabulka 1. Analgetický žebříček SZO (1)

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

Obecné zásady farmakoterapie bolesti (2)

- 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 akutní bolesti uplatňuje postup „shora dolů“ (step down), u chronické bolesti postup „zdola nahoru“ (step up).
- U intenzivní akutní bolesti (AB) je na místě parenterální podání analgetika, event. i opioidu. Jinak má jednoznačnou přednost, zejména u chronické bolesti (CHB), neinvazivní podávání analgetik – perorálně, transdermálně, rektálně.
- Analgetika se podávají v pravidelných časových intervalech.
- Analgetika titrujeme proti bolesti a používá se nejnižší analgeticky efektivní dávka.
- Kombinace neopioidních a opioidních analgetik má aditivní účinek a při kombinaci s paracetamolem až synergní účinek. Aditivní efekt má u některých bolestivých stavů i kombinace analgetik s adjuvantními analgetiky

(antidepresiva, antiepileptika) a paracetamolu s nesteroidními antiflogistiky (NSA). Zásadně se nekombinují jednotlivá NSA (zvýšené riziko vedlejších účinků, špatná orientace v maximální dosažené dávce, stropový efekt).

- Analgetickou léčbu je nutno individualizovat z hlediska volby i dávky analgetika.
- Od počátku je nutná monitorace účinnosti léčby a vedlejších účinků analgetik. V případě vzniku nežádoucích účinků musí být pacienti informováni o jejich dočasnosti, případně se zahajuje jejich léčba.
- U mnoha typů chronické bolesti je na místě pacienta vybavit záchrannou medikací k řešení průlomové a incidentální bolesti. S výhodou se používají analgetika s rychlým nástupem účinku. Průlomová bolest je náhle vzniklá ataka krátkodobé intenzivní bolesti, která pro svoji intenzitu není dostatečně utlumená základní dávkou dlouhodobě podávaného analgetika.
- Prospěšnost analgetické léčby by měla zřetelně převyšovat její vedlejší projevy.

Pro zvolení správné strategie farmakoterapie bolesti je třeba rozlišovat mezi bolestí

akutní, chronickou, nociceptivní a neuropatickou, případně bolestí smíšenou, obsahující jak komponentu neuropatickou, tak i nociceptivní,

Akutní bolest

Akutní bolest (AB) je zpravidla náhle vzniklý bolestivý stav trvající několik hodin, dnů, výjimečně týdnů. Pouze pro akutní bolest platí koncepce senzorkého vjemu upozorňujícího na přímé nebo potencionální poškození tkáně, hraje tedy velice důležitou roli v ochraně organismu před vnějším, ale i vnitřním poškozením.

Akutní bolest bývá dobře lokalizovatelná, ostrého až palčivého charakteru. Při vyšší intenzitě ovlivňuje psychiku, emočně je spojena se strachem a obavami. Jedním z největších rizik akutní bolesti je její přechod v bolest chronickou. Nejúčinnější prevencí chronifikace bolesti je její včasná a razantní léčba.

K akutní bolesti řadíme bolest pooperační, traumatickou, porodní a bolest při některých vnitřních onemocněních.

Akutní bolest má výrazný vliv na celý organismus, aktivuje sympatikus, aktivuje neuroendokrinní, imunitní a zánětlivé reakce, katabolismus, imunosupresi, zvyšuje spotřebu kyslíku myokardem, snižuje motilitu GIT a podílí se na řadě dalších změn. Výsledkem je zvýšení morbidity a mortality, často již výrazně ovlivněné vlastní nemocí, úrazem nebo operací. Kvalitní analgezie snižuje výskyt pooperačních komplikací, umožňuje časnější rehabilitaci, zkrácení doby pobytu v nemocnici a v neposlední řadě má pozitivní vliv na psychiku nemocného.

V případě akutní bolesti většinou vystačíme s analgetickou monoterapií, volíme spíše silnější analgetika, dle povahy i invazivně aplikovaná. Na druhou stranu často kombinací neopioidního analgetika (velmi vhodný je např. paracetamol) a slabého opioidu dosáhneme lepší efekt než invazivní aplikací opioidu silného. S postupným zklidňováním bolesti snižujeme i intenzitu zavedené analgetické medikace.

Chronická bolest

Chronická bolest (CHB) ochrannou funkci ztrácí, zatímco akutní bolest je symptomem probíhajícího onemocnění, chronická bolest se stává sama nemocí – syndromem.

Cílem léčebných postupů u chronické bolesti nemusí být nutně úplné uzdravení jedince, ale zvýšení kvality života spočívající především v zajištění bolesti nerušeného spánku a obnovy funkční zdatnosti v oblasti fyzické, psychické i sociální.

Léčba CHB se vede dle převažující komponenty bolesti – neuropatické nebo nociceptivní. Výraznou úlohu hrají i antidepresiva zlepšující „depresivní ladění“ pacientů trpících chronickou bolestí.

Neuropatická bolest

Neuropatická bolest je způsobená lézí nebo dysfunkcí somatosenzorického nervového systému. Podle lokalizace poškození dělíme neuropatickou bolest na centrální, vznikající poškozením centrálního nervového systému a periferní, vznikající v důsledku periferní nervové léze.

Podle dalšího dělení rozlišujeme bolest stimulovanou a bolest spontánní. Mezi stimulované bolesti patří alodynzie (bolest vyvolaná podnětem, který ji za normálních okolností nevyvolává) a hyperalgezie (snížení prahu pro bolest v postižené oblasti). Spontánní bolestivé stavy podle průběhu v čase dělíme na: kontinuální, intermitentní a paroxysmální. Neuropatická bolest je vždy ohraničena příslušnou inervační oblastí a bývá spojena se senzitivním deficitem, hyperpatii a alodynii. Neuropatická bolest může časově navazovat na neurogenní lézi, stejně tak se však může objevit s časovou prodlevou. Pacienti nejčastěji charakterizují bolest jako: ostrou, palčivou, vystřelující nebo bodavou. Velmi často je udáváno noční zhoršení bolesti.

Léky první volby u neuropatické bolesti jsou antikonvulziva, obvykle gabapentin (většinou je nutné dosáhnout efektivních dávek 2 400–3 600 mg denně, udržovací dávka je 900 mg denně) nebo pregabalin (účinná dávka 300 mg) denně. Tyto léky mohou být doplněny i některými analgetiky s prokázanou afinitou k neuropatické bolesti. Ve skupině slabých opioidů je to tramadol, ve skupině silných opioidů oxycodon a novinka na trhu tapentadol (Palexia). Lokalizovaná neuropatická bolest je vhodná pro léčbu další novinkou na trhu – 8 % kapsaicinem (Qutenza).

Nociceptivní bolest

Nociceptivní bolest vzniká „standardním“ systémem aktivace nocisenzorů, které se v různém množství nachází ve většině tkání. Strategie léčby odpovídá žebříčku WHO, dominantní roli v léčbě hrají analgetika různých lékových skupin a jejich kombinace.

Analgetika podle skupin

Neopioidní analgetika

Neopioidní analgetika tvoří chemicky různorodou skupinu. Ta zahrnuje paracetamol s meta-

mizolem a nesourodou skupinu nesteroidních antiflogistik (NSA).

Paracetamol – analgetikum bez protizánětlivého účinku. Pro dospělé je doporučené dávkování je 650–1 000 mg po 4–6 hodinách. Výraznější analgetický efekt dosahuje od 625 mg v jednotlivé dávce, nižší dávkování má převážně antipyretický účinek. Rychlost nástupu asi 30 minut, maximální denní dávka je 4 000 mg. Při vyšším dávkování hrozí riziko hepatotoxicity, opatrnosti je třeba dbát u malnutrice, hepatitidy C a dalších stavů spojených s jaterním poškozením, Paracetamol je u seniorů pro své minimální nežádoucí účinky neopioidním analgetikem první volby. Je také analgetikem 1. volby v období těhotenství a laktace.

Metamizol je analgetikum s nástupem účinku 30 minut, obvyklé dávkování je 500 mg 4x denně. Vzhledem k riziku agranulocytózy je nevhodný k dlouhodobému podávání, obezřetní musíme být pro závažné anafylaktoidní reakce. S propyfenazonem tvoří metamizol oblíbenou analgetickou směs se spasmolytickým efektem – Algifen (vhodný pro léčbu viscerální bolesti).

Nesteroidní antiflogistika

Princip účinku nesteroidních antiflogistik spočívá převážně v blokádě enzymů cyklooxygenázy (COX), která mění kyselinu arachidonovou na prostaglandiny. Existují dva izoenzymy COX-1 a COX-2. Forma COX-1 je syntetizována v řadě orgánů (játra, ledviny, žaludeční sliznice, krevní destičky) a podílí se na jejich fyziologické funkci. COX-2 forma je v malém množství přítomna v buňkách macula densa a v mozku. Jejich hladina výrazně stoupá při zánětu a traumatu. Vedle tohoto principu účinku se může na výsledném efektu podílet i ovlivnění serotoninergního systému mozku a ovlivnění bradykininem a cytokiny navozené hyperalgezie pomocí inhibice uvolňování TNFα.

Dlouhodobé užívání NSA zvyšuje riziko ledvinového poškození a vznik ulcerací a krvácení v zažívacím traktu. Riziko krvácení je u seniorů 4x větší než u mladší části populace, při dlouhodobějším podávání je vhodné souběžné podávání H₂ blokátorů. Podávání COX II inhibitorů a některých nesteroidních antiflogistik (diklofenak) je u seniorů spojené se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (arteriální trombóza).

Poznámky k terapii neopioidními analgetiky

NSA jsou indikována v monoterapii k léčbě mírné a středně silné bolesti. Pro léčbu sil-

né bolesti je třeba vždy kombinace s opioidy. Zvyšování dávek neopioidních analgetik nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede k posílení analgetického účinku, ale k zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků. Existuje velká variabilita účinku (a nežádoucích účinků) jednotlivých analgetik u daného pacienta. Někdy je výhodné vyzkoušet jiné neopioidní analgetikum. Kombinace paracetamolu a metamizolu s nesteroidními antiflogistiky zvyšuje analgetický účinek. Kombinace jednotlivých nesteroidních antiflogistik není racionální a zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

Opioidy

Podle síly analgetického účinku se opioidy dělí na slabé a silné opioidy. Princip účinku opioidů spočívá v jejich vazbě na opioidní receptory, které se nachází ve většině tkání lidského těla. Jejich nejvyšší hustotu nelezeme v centrálním nervovém systému (CNS). Vazba opioidu na receptor v CNS vede vzhledem k bolesti k tlumivému efektu, ale například vazba na receptor ve střevní stěně vede ke vzniku obstrukce.

Slabé opioidy jsou: dihydrokodein, kodein, tramadol.

Silné opioidy jsou: morfin, piritramid, buprenorfin, fentanyl, oxycodon, hydromorfon a tapentadol, pethidin.

Silné opioidy podléhají režimu preskripce pro návykové látky, je tedy nutné je předepisovat na recept s modrým pruhem. Tyto recepty lze s občanským průkazem a potvrzením o registraci nestátního zdravotnického zařízení zakoupit na magistrátu. Většina silných opioidů není preskripčně omezená specializací lékaře.

Slabé opioidy

Kodein je slabým μ -agonistou. V organismu je biotransformován na morfin. Často je používán v kombinaci s paracetamolem.

Dihydrokodein je semisyntetický analog kodeinu. K dispozici je retardovaný dihydrokodein, který lze podávat v dávkách 60–120 mg po 12, případně i 8 hodinách (v případě, že tableta „nedotahuje“ 12hodinový interval).

Tramadol vykazuje duální efekt, jednak působí jako slabý μ -agonista, ovlivňuje však i zpětné vychytávání serotoninu v CNS. Na trhu je přítomen v řadě aplikačních forem, od injekční, přes čípkovou až po tablety s bifázickým efektem a účinností 24 hodin (Noax Uno).

Kombinace slabých opioidů s neopioidními analgetiky zvyšuje účinek obou látek s následnou možností snížení dávky. S tím souvisí omezení vedlejších účinků závislých na dávce. Dnes

jsou již na trhu i výhodné kombinované léky obsahující tramadol s paracetamolem (Zaldiar, Doreta, Foxis, Medracet a další).

Silné opioidy

Silné opioidy jsou zpravidla agonisty na μ receptorech a jsou určeny pro silné, neztišitelné bolesti, které nelze dostatečně zmírnit neopioidními analgetiky nebo slabými opioidy. Maximální denní dávky silných opioidů nejsou striktně určeny a nejsou limitovány farmakologickým stropovým efektem. Přesto v praxi velmi často vidíme, že od určitých vysokých dávek silných opioidů nedochází k adekvátnímu navýšení klinického efektu. 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, perorální formy s postupným uvolňováním působící 12 h nebo až 24 h jsou určeny pro chronickou bolest. Pro léčbu průlomové bolesti je vhodný morfin s okamžitým uvolňováním (Sevredol), který je opět po krátkodobém přerušení registrace dostupný.

Fentanyl v transdermálním terapeutickém systému (TTS) je vhodný pro léčbu silné chronické bolesti. Výhodou léčby fentanylem v TTS je velmi stabilní plazmatická koncentrace fentanylu. Náplast při první aplikaci začíná působit až s odstupem 12–18 hodin, se stejným odstupem se projeví i případně navýšení či snížení dávky. Náplasti se aplikují jednou za tři dny a je doporučeno střídát místa aplikace. Ekvianalgeticky je fentanyl 100x dávkově silnější než morfin. Od loňského roku jsou na trhu dostupné i transukózní formy fentanylu (nasální, transbukální, sublinguální) určené k léčbě průlomové bolesti onkologických pacientů.

Hydromorfon je efektivní μ agonista, lze jej uplatnit obecně v rámci rotace opioidů, k dispozici je v retardované 12 (Palladone) a 24 (Jurnista) hodinové formě. Ekvianalgeticky je 5–7x silnější než morfin.

Oxycodon je další silný opioid určený pro léčbu silné chronické neonkologické bolesti, v některých případech i akutní bolesti. Pravděpodobně díky agonismu i na κ receptorech je vhodným opioidem pro léčbu neuropatické bolesti. Ekvianalgeticky je 2x silnější než morfin. Nově je k dispozici kombinovaný lék obsahující oxycodon a naloxon v poměru 2:1. Je určen pro ty pacienty, kteří dobře reagují na opioidní léčbu, která je však zároveň doprovázena torpidní zácpou. Perorálně podaný naloxon dokáže velmi efektivně odstranit opioidy

indukovanou zácpu při zachování analgetického účinku oxycodonu.

Buprenorfin je dostupný v náplastové formě s délkou účinnosti jedné náplasti 72–84 hodin. Výhodou buprenorfinu je nezávislost vylučování z organismu na ledvinových funkcích.

Pethidin a piritramid jsou vhodné pouze k léčbě bolesti akutní, u bolesti chronické dáváme vždy přednost neinvazivním aplikačním formám. Pethidin vzhledem k častému výskytu nežádoucích účinků, krátkému a nedostatečnému efektu se v léčbě používá ojediněle.

Tapentadol je horkou novinkou na českém trhu. K dispozici je od 1. srpna 2012. Tapentadol je silný opioidní analgetikum s duálním efektem. Je agonistou na μ opioidních receptorech, zároveň je inhibitorem zpětného vychytávání noradrenalinu v CNS. Dávkování tapentadolu je 1 tbl. co 12 hodin. K dispozici je v dávkách 50, 100, 150, 200 a 250 mg, zdravotní pojišťovny mu přisoudily specifický dvojí systém úhrady – základní a zvýšený.

Maximální dávky silných opioidů nejsou stanoveny, farmakologicky jsou bez stropového efektu. Limitujícím faktorem v jejich užívání je výskyt nežádoucích účinků. Nejčastěji se objevují ospalost, závrať, zmatenost, nauzea, zvracení a zácpa. Jejich nižší výskyt byl zaznamenán u forem s postupným uvolňováním a zejména u transdermálních forem. Při nasazování opioidní medikace je důležitá pomalá titrace vždy od nejmenší možné dávky a dále titrace dle tolerance a analgetické účinnosti, pečlivé sledování výskytu nežádoucích účinků a rychlá terapeutická reakce (1).

Literatura

1. World Health Organisation. Cancer Pain Relief: with a guide to opioid availability, 1986.
2. Doležal T, Hakl M, Kozák J, Kršiák M, Lejčko J, Skála B, Sláma O, Ševčík P, Vorlíček J. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, Bolest – Suplementum 2009; 2: 4–27.
3. Hakl M, Ševčík P. Léčba bolesti u seniorů. Postgraduální medicína 2008; (10)7: 510–515.

Článek přijat redakcí: 22. 7. 2013

Článek přijat k publikaci: 13. 8. 2013

MUDr. Marek Hakl, Ph.D.

Centrum pro léčbu bolesti, ARK

LF MU a FN u sv. Anny v Brně

a Centrum léčby bolesti, DH klinika Brno

