

# Úloha farmakoterapie v léčbě bolesti

Pavel Ševčík

KARIM LF MU a FN Brno

# Bolest - definice

- Bolest je nepříjemný senzorický, emoční a mentální pocit (prožitek) spojený s doprovodnými psychickými a případně vegetativními reakcemi a se změnami chování.
- Vzniká na základě poškození tkáně chorobou, úrazem, operačním zákrokem nebo popisovaná v termínech tohoto poškození.

# Rozdíly - akutní x chronická bol.

- Akutní bolest

Sekundy – týdny

Výstražná funkce

Zpravidla lokalizovaná

Přijatelnější

Většinou periferní  
příčina

Zpravidla rychlé zlepš.

- Chronická bolest

Měsíce – roky

Chybí význam

Často difúzní

Zřídka přijatelná

Často centrální, se  
spoluúčastí psychiky

Často postup. zhoršování

# Typické doprovodné příznaky

- Akutní bolest

pocení

tachykardie

tachypnoe

vazokonstrikce

mydriáza

střevní paralýza

retence moči

katabolismus

hyperglykemie

- Chronická bolest

poruchy spánku

deprese

poruchy libida

nechutenství

zácpa

zhoršená kvalita života

sociální izolace

změny osobnosti

ztráta zaměstnání

nebezpečí suicidia

# Chronická bolest – komplexní léčba

Komplexní léčba bolesti vychází z

**BIO – PSYCHO- SOCIÁLNÍHO  
MODELU CHRONICKÉ BOLESTI**

# Bio -

## Somatický prožitek - bolest

- Nocicepční
  - myoskeletální, kožní, periferní
  - bolesti zad, viscerální bolest
- Neuropatická
  - postižení nervové tkáně periferní i centrální
  - PHN, PNP, neuralgie trigeminu
- Smíšená
  - nocicepční a neuropatická
  - FBSS

# Psycho -

- Deprese
- Úzkost, strach
- Somatizace psychických či sociálních potíží (např. senioři)
- Psychosomatická bolest
- Larvovaná deprese
- Poruchy spánku

# Sociální

- Ztráta zaměstnání
- Invalidní důchod
- Osobní vztahy
- Ztráta zájmů, koníčků
- Omezení mobility
- Izolace



# Komplexní řešení bolesti

- Farmakoterapie
- Nefarmakologické postupy
  - snaha o zlepšení mobility
  - rehabilitace
- Psychoterapie
  - zpracování bolesti
  - modulace vnímání
- Sociální podpora
  - Případně i návrat do zaměstnání

# Chronická bolest - metody analgezie

- farmakoterapie – 90-95 %
- invazivní metody – 5-10 %
- rehabilitační metody, fyzikální léčba
- paliativní radioterapie
- psychoterapie

# Farmakologické ovlivnění bolesti

1. Na úrovni nocisenzorů - místní anestetika, analgetika-antipyretika a NSA
2. Ovlivnění membrán nervových vláken - místní anestetika, některá antiarytmika, některé betablokátory
3. Potlačení přenosu na míšní úrovni (zadní rohy) - EDA a SAA - opioidy, místní anestetika, klonidin; celkové podání - opioidy
4. Hypotalamo-limbická oblast - ovlivnění afektivní složky bolesti - opioidy, antidepresiva, neuroleptika
5. Aktivace descendentního inhibičního systému - opioidy, antidepresiva
6. Na úrovni talamo-kortikální - opioidní analgetika, některá analgetika-antipyretika, některá NSA

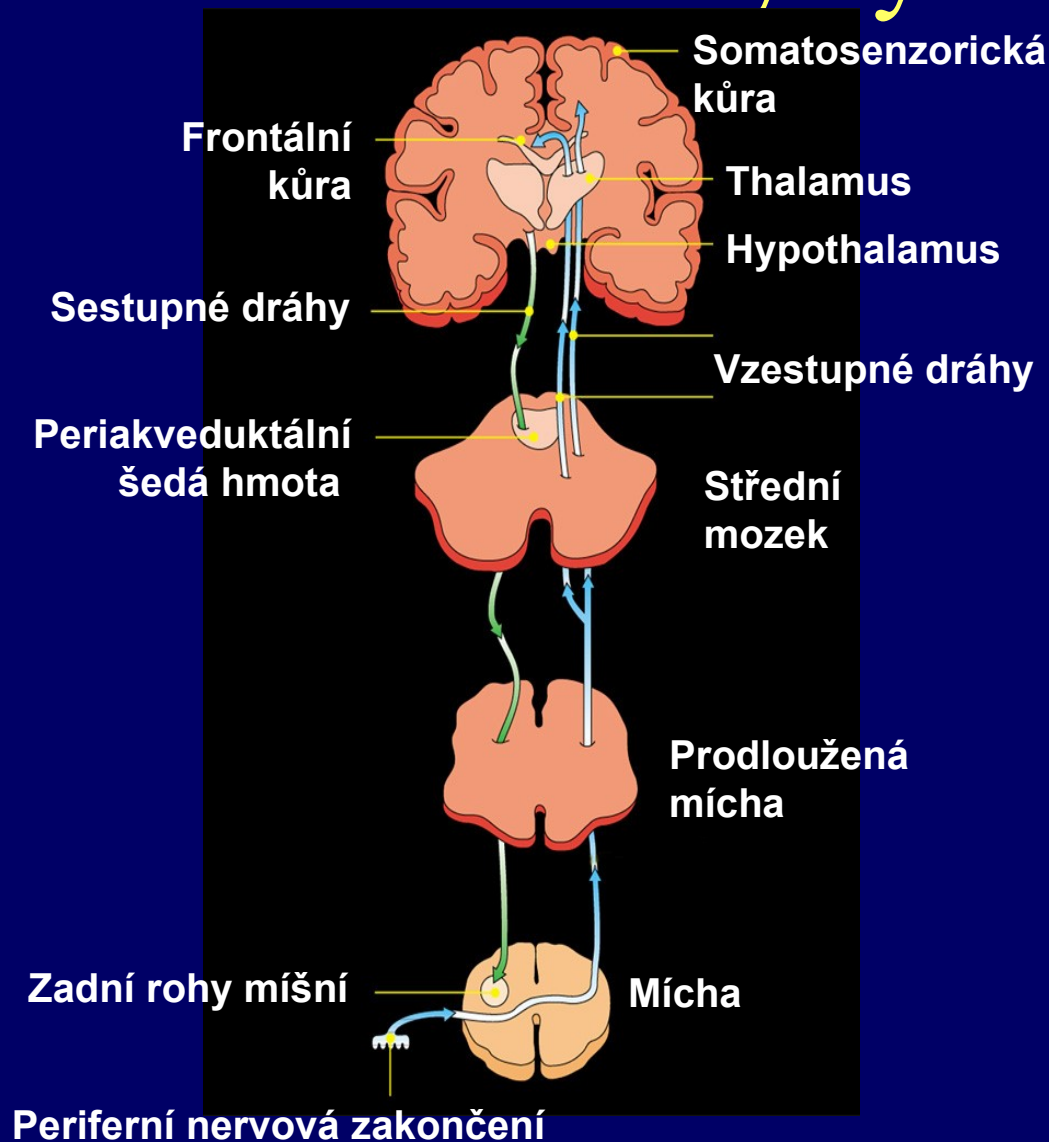
## Konceptuální model

- nocicepce  
(somatická složka)
- bolest  
(senzorická složka)
- utrpení  
(afektivní složka)
- bolestivé chování  
(behaviorální složka)

## Tlumení bolesti

- NSA,  
kortikosteroidy
- opioidy, anestetika,  
TCA
- antidepressiva,  
anxiolytika
- psychoterapie,  
přiměřená sociální  
reakce

# Somatosenzorický systém



# Farmakoterapie podle WHO žebříčku



# Farmakoterapie chronické bolesti

- Analgetika - neopioidní a opioidní
- Koanalgetika (adjuvantní analgetika) - antidepressiva, neuroleptika, alfa-2 agonisté, centrální myorelaxancia, membrány stabilizující látky, kortikosteroidy, regulátory metabolismu kalcia, některá antihistaminika...
- Pomocné látky - laxancia, antiemetika, H2-blokátory, antacida, hypnotika...

# Analgetika

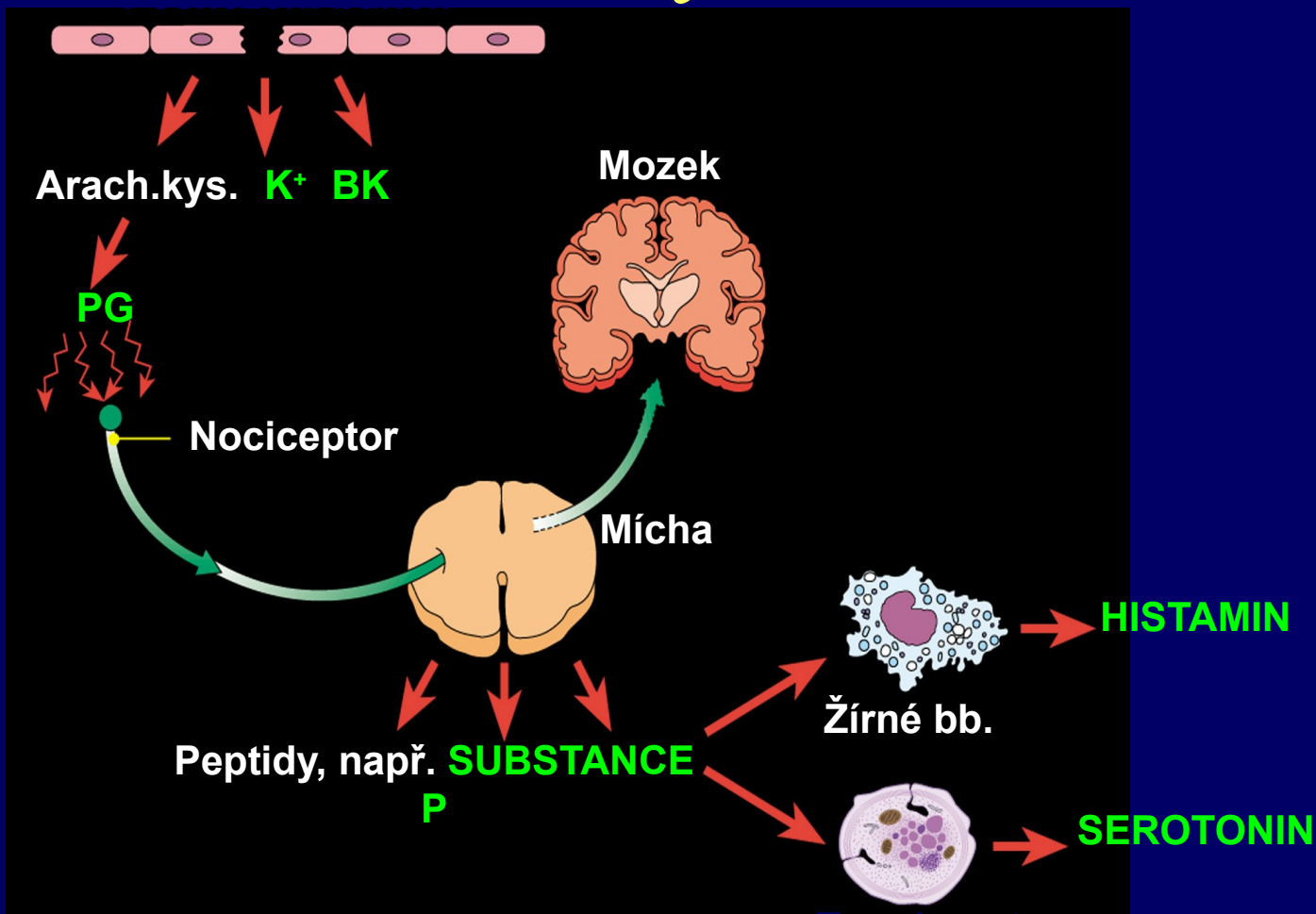
- Neopioidní (dříve též periferní)
  - Většinou působí inhibicí cyklooxygenázy (COX)
  - Existují různé typy COX
- Opioidní (dříve též centrální)
  - Aktivují opioidní receptory
  - Existují různé typy opioidních receptorů



# Analgetika

- Neopioidní analgetika
  - Analgetika – antipyretika
    - /ASA/
    - Paracetamol
    - Pyrazolony (metamizol)
  - Nesteroidní antirevmatika (NSA)
    - COX-1 selektivní (nízké dávky ASA)
    - COX-neselektivní – smíšená (ibuprofen, indometacin, diclofenac, piroxicam, naproxen...)
    - COX-2 preferenční (nimesulid, meloxicam)
    - COX-2 selektivní (/rofe-/, cele-, valde-, pare-, lumira-, etoricoxib...)
- Opioidní analgetika
  - Slabé opioidy
  - Silné opioidy

# Mediátory bolesti



# Rizika GI krvácení po NSA

- Vředová choroba
- Antikoagulancia
- Kortikosteroidy
- Věk > 65 let
- Délka aplikace > několik týdnů
- Ochrana – inhibitory protonové pumpy

# Neopioidní analgetika

- Základem je paracetamol (p.o., p.r., i.v.)
- Paracetamol + NSA jsou aditivní analgetika
- Bezpečnost při ambulantním podávání
- Lze je kombinovat s opioidy - snížení spotřeby opioidů

# COX-2 inhibitory a jejich rizika

- Je nutné upozornit na určité problémy
  - NÚ na žaludek a střevo
  - NÚ na kardiovaskulární systém
  - NÚ na kůži
  - NÚ na játra - nimesulid

EMEA, 2004, 2006

# Opioidy - analgetické indikace

- akutní bolest - per- a pooperační, poúrazová, závažná akutní onemocnění, porodnická analgezie
- nádorová bolest
- bolestivé syndromy provázející AIDS
- chronická nenádorová bolest

# Opioidy - indikace dlouhodobé léčby

- Silná, krutá až nesnesitelná somatická bolest
- Nereaguje na dosavadní léčebné postupy
- Nežádoucí účinky dříve podávaných léků
- Závažné postižení tkání bez možnosti reparace
- Konkomitantní terapie nedovolí jinou analget. léčbu, možnosti vyčerpány
- Spolupracující pacient

# U kterých typů neonkologických bolestí jsou opioidy indikovány?

- Nejvyšší šance - chronické bolesti zad, závažné artrotické bolesti
- Střední šance - revmatická artritida
- Poněkud menší šance - neuropatické bolesti



# Opioidy – neuropatická bolest

- Jsou alespoň částečně účinné
- Větší úspěšnost u periferních neuropatických syndromů (např. PHN)
- U některých nemocných mohou být nejlepší alternativou (např. u starších nemocných jsou šetrnější než TCA nebo některá antikonvulziva)
- Většina algeziologů je však v současnosti nepovažuje za analgetika první linie u neuropatické bolesti

# Dlouhodobá léčba opioidy

- Opioidy jsou účinné u všech diagnóz s výjimkou centrální bolesti
- Alespoň 1 NÚ byl zjištěn u 81 % pacientů, ale také u 51 % léčených placebem

Kalso, IASP kongres Praha 2003

Do 1. poloviny 80. let opioidy pokládány za nebezpečné.

např. McNairy et al: Pain 1984

Nyní - nejdůležitější je intenzita bolesti, nikoli její původ nebo typ. Není výrazný rozdíl v etiopatogenezi oproti nádorové bolesti.

# Současné názory na léčbu opioidy

- Při správném používání jsou bezpečné
- Nepoškozují orgány při dlouhodobém použití (x NSA)
- Při správném dávkování se rozvine tolerance k většině NÚ vč. kognitivních fcí (zácpa však zpravidla přetrvává)

např. Portenoy: Pain Res Manage 1996, Collett: BJA 2001

Indikace pro léčbu opioidy by měla být dána závažností bolesti a ne typem diagnózy. Podání opioidů nemusí být omezeno pouze na nemocné trpící neléčitelným maligním onemocněním.

M. Zenz et al.: Schmerz 1992

# Cíl dlouhodobé léčby opioidy

## Zlepšení kvality života u pacienta s bolestí:

- významné snížení intenzity bolesti
- v ideálním případě zlepšení v oblasti fyzické, psychické, sociální i v možnosti opětovného návratu do pracovního procesu

# Opioidy - způsoby podávání

- perorálně (event. sublingválně, bukálně, nazálně)
- rektálně
- subkutánně
- intravenózně (injekce, infúze, PCA)
- epidurálně
- subarachnoidálně

# Opioidy - dávkování u chron. bol.

- Postupně od nejnižších dávek : step up
- Zvyšovat večer
- Perorální formy s prodlouženým účinkem
- Rescue medikace
- 2 metody:
  - SR formy, zpočátku malé dávky, postupně ↑
  - IR formy (včetně infúzní terapie) – podle dávky zvolit dávku opioidu s prodlouženým účinkem



# Ideální opioid - vlastnosti

- Vysoká receptorová selektivita
- Spolehlivá resorpce a vysoká biologická dostupnost
- Malá molekula
- Lipofilní vlastnosti
- Inaktivní metabolity
- Eliminace nezávislá na renální exkreci
- Nezávislost metabolismu na CYP-450
- Nízká incidence NÚ
- Nízký adiktivní potenciál
- Nízký sklon k rozvoji tolerance
- Dostupnost různých lék. forem a aplikač. cest

# Slabé opioidy

- tramadol
- dihydrokodein
- kodein

# Slabé opioidy

- Tramadol -
  - SR – 100, 150, 200 mg –
  - vhodný pro středně silnou a silnou bolest
  - IR – kapky, kapsle – 50 mg
- Dihydrokodein –
  - SR – vhodný pro středně silnou a silnou chronickou bolest
  - 60, 90, 120 mg

# Silné opioidy

- Čistí  $\mu$  agonisté  
morfin  
piritramid  
petidin
- Parciální agonisté a agonisté-antagonisté  
buprenorfin  
butorfanol  
pentazocin  
nalbufin

# Silné opioidy pro dlouhodobou léčbu

- morfin
- fentanyl
- oxykodon
- hydrokodon
- buprenorfin

# Silné opioidy

- Morfin – silná, krutá, nesnesitelná
  - SR – vhodný k CNNB 10, 30, 60, 100, 200 mg
  - IR – tbl (10, 20 mg), gtt, supp, inj. rescue
- Oxycotin – silná, krutá, nesnesitelná
  - SR – vhodný k CNNB 10,20, 40, 80 mg
- Hydromorfon – silná, krutá, nesnesitelná
  - SR – vhodný k CNNB 2, 4, 8, 16, 24
- Fentanyl – silná, krutá, nesnesitelná
  - SR – TD – vhodný k CNNB 12, 25, 50, 75, 100
- Buprenorfin – silná, krutá, nesnesitelná
  - SR – TD – vhodný k CNNB 35, 52,5, 70

# Morfin

- Nadále uváděn jako zlatý standard (EAPC), a to i přes nevýhody, např.
  - Nízká dostupnost po p.o. podání (cca 30 %)
  - Aktivní metabolity
    - M-6-G – analgezie, křeče
    - M-3-G – agitace, úzkost
  - Možné uvolňování histaminu
  - Zácpa
  - Individuální farmakokinetika – genetický polymorfismus
- Nicméně – mo již nelze rigidně považovat za opioid první volby

Lejčko J. Farmakoterapie 2008

# Fentanyl

- Vysoce lipofilní
- TTS fentanyl – Durogesic a generika
- TTS forma je efektivní alternativou k mo, ale je vhodný jen u pacientů se stabilní dávkou opi
- Alternativa ke kontinuálnímu s.c. morfinu u pacientů s nemožností p.o. příjmu



# Fentanyl

- Slizniční fentanyl (oral transmucosal fentanyl citrate - OTFC) je účinným preparátem pro průlomovou bolest u pacientů na stabilizované dávce silných opioidů

# Oxykodon

- Silný  $\mu 1$  a  $\mu 2$  agonista,  $\kappa$  agonista
- Dostupnost po p.o. podání 60-80 %
- Pocení, euforie, zmatenost, výpadky paměti
- Slabě analgeticky působící metabolity
- Zřejmě se nejlépe z opioidů uplatňuje u neuropatické bolesti

# Hydromorfon

- Silný  $\mu 1$  a  $\mu 2$  agonista, slabší  $\kappa$  agonista
- 7,5x potentnější než morfin
- 2x lepší dostupnost než u mo (přes 60 %)
- Téměř farmakologicky neaktivní metabolit (hydromorfon-3-glukuronid)
- Pouze 8 % vazba na bílkoviny plazmy
- Nezávislost na CYP-450
- Mohl by být opioidem první volby u nádorové bolesti
- Blíží se ideálnímu opioidu

# Hydromorfon

- Indikace – zatím uveden pro tlumení silné nádorové bolesti (WHO III)
- Udává se nižší výskyt NÚ než u mo
- Možno využít při rotaci opioidů – jako první alternativa k mo
- Palladone tobolky á 2, 4, 8, 16, 24 mg (Mundipharma)
- Journista (Janssen) – osmotický systém, podávání 1x za 24 hod.

# Buprenorfin

- ∇  $\mu$ 1 parciální agonista, antagonist  $\kappa$  a slabý agonista  $\delta$  receptorů
- Zpravidla se řadí mezi silné opioidy
- Vysoká rozpustnost v tucích i ve vodě, nízká m.h., tvar molekuly – průnik do tkání při slizničním, t.d. i parenter. podávání

# Buprenorfin

- přibližně 25-50x silnější než hmotnostně srovnatelná dávka Mo
- Analgezie trvá déle
- Dechový útlum je zřídka
- Sublingvální, injekční a transdermální cesta podání

# Transdermální buprenorfin

- V matrixovém systému
- 35, 52,5 a 70  $\mu\text{g}/\text{hod}$
- Léčba středně silné a zejména silné chronické nádorové a nenádorové bolesti
- Je možný přechod z buprenorfinu na morfin – ekvianalgetická dávka je 60x, zesílená dávka 100x, optimální dávka 80x vyšší

Twycross, 2002

# Nežádoucí účinky opioidů

- zácpa
- nauzea a zvracení
- útlum a ospalost
- kognitivní změny, zmatenost
- snížení dechové frekvence
- fyzická závislost
- psychická závislost
- tolerance



# Příběh 1 – nádorová bolest

- Muž 78 let, karcinom prostaty 4 roky, dosud léčen hormonální terapií
- Posléze bolesti dolních zad, zjištěny meta do beder. páteře
- Zpočátku nasazen paracetamol 4x 750 mg denně (I. stupeň WHO)

# Příběh 1 – nádorová bolest

- Po 4 týdnech progresu bolesti – přidán nimesulid 2x 100 mg denně (aditivní efekt)
- Po 2 měsících opět progresu potíží
- Ponechán nimesulid, vysazen paracetamol
- Přidán morfin SR 30 mg á 12 hod.
- Po počáteční ospalosti a nástupu zácpy došlo k výraznému zmírnění bolesti na VAS 2-3

# Příběh 1 – nádorová bolest

- V následujících měsících při progresi metastáz postupné zvyšování dávek morfinu SR až na 200 mg á 12 hod. Další eskalace dávkování nebyla možná
- V posledních 4 týdnech zaveden epidurální katetr s podáváním morfinu 3x10 mg denně a se snížením morfinu SR na 2x60 mg p.o. denně
- Nimesulid 2x100 mg po celou dobu ponechán

# Příběh 2 – FBSS

- Pacient 49 let, dříve manuálně pracující, nyní po 5 operacích bederní páteře, (poprvé pro běžný výhřez meziobratlové ploténky), poslední 2 operace byly revize pro hnisání v operované oblasti
- Silné bolesti v bederní páteři s elektrickým vyzařováním do obou DKK a s výraznými motorickými parézami – chůze jedině o 2 berlích. VAS 8-10.

## Příběh 2 – FBSS

- Nasazen amitriptylin postupně až 100 mg denně, tramadol postupně na 2x 200 mg denně, klonazepam 2 mg denně
- Téměř nespal, brával si až 3 tbl flunitrazepamu na noc
- Bez výrazného efektu na bolest – VAS 7-9, pocit výrazného otupení
- Převeden na oxykodon SR 2x20 mg, postupně 2x40, 3x40 mg, 2x80 mg v průběhu několika měsíců. VAS se zmírnilo jen částečně – na 6-8. Nespavost v noci nadále

## Příběh 2 – FBSS

- Pro pouze dílčí zlepšení při výrazných NÚ – zácpa, potíže s močením, otupělost – jsme přistoupili k neuromodulaci.
- Implantována pumpa Synchronomed s vytitrováním dávky na 2, posléze 3 mg morfinu/24 hod do subarachnoidálního prostoru. Úleva od bolesti na VAS 2-3.
- Zahájeno vysazování analgetické léčby – v průběhu 2 měsíců zcela vysazen oxykodon, flunitrazepam, klonazepam, ponecháno pouze 25 mg amitriptylinu na noc. Stav přetrvává v této úrovni 2,5 roku. Pocit otupělosti vymizel

# Mýty a obavy z léčby opioidy

- mýty zdravotníků
- mýty pacientů
- mýty příbuzných

# Opi - organizační problémy

- Počet pacientů s chronickými bolestmi v ambulanci PL 200
- Poměr pac. s nádor. / nenádor. bolestí
  - PL 8 / 92                      alge 22 / 78
- Poměr mírná / střední / těžká bolest
  - PL 44 / 42 / 14              alge 12 / 45 / 43



# Opi - organizační problémy

- Poměr NSA / NOA / slabé opi / silné opi  
PL 51 / 28 / 18 / 3                      alge 21 / 11 / 36 / 32
- % lékařů předepisujících silné opi  
PL 35    alge 100
- Průměrně 1,53 pacienta na silném opioidu  
na 1 PL

# Důvody pro nízké procento předepisování silných opioidů

- Řada PL nemá k dispozici tzv. opiátové recepty
- Ekonomické důvody (omezení preskripce)
- Neposkytnutí silných opioidů u intenzivních např. onkologických bolesti je postupem non lege artis !

# Nejnákladnější ATC skupiny (v Kč)

1. C0 Kardiovask. systém	8,033 mld
2. L0 Antineoplast a imunomod	5,099 mld
3. <u>N0 CNS</u>	5,065 mld
10. M0 Muskuloskelet. systém	2,701 mld

Opioidy (jsou v rámci N0 CNS) 0,559 mld  
(1,34 % nákladů na léky v ČR)

# Podrobnější rozbor ATC

1. Statiny
2. ACE inhibitory
3. Ca antagonisté
4. NSA
5. Betablokátory
6. Neopioidní analgetika
- .
- .
- .
41. Narkotická analgetika
42. Kloktadla

# Závěry ke spotřebě analgetik

Náklady na silné i slabé opioidy činí přibližně 1/3 nákladů na NSA a neopioidní analgetika

Náklady na silná analgetika představují necelé 1,5 % všech lékových nákladů

S rostoucím věkem pacientů roste i počet osob s degenerativními chorobami pohybového ústrojí i s onkologickými dg

Opioidy pro ně mohou být alternativou, která alespoň částečně pomůže zmírnit obtíže

# USA – jiné problémy

Celkové náklady na léky se mezi lety 1996 a 2000 zdvojnásobily (196 mld USD)

Podíl léků proti bolesti se ztrojnásobil (1,8 mld USD)

V posledních 8 letech se ztrojnásobil počet pacientů závislých na analgetících – celkem se jedná o cca o 10 tis osob

Problémy i v Hollywoodu (např. Melanie Griffith či Matthew Perry)

# Některé otázky

- Průlomová bolest – epizodické vzplanutí prudké bolesti superponované nad základní hladinu bolesti, která je při stabilizované hladině opioidní medikací pod kontrolou.
- Zvláštní formou je incidentální bolest – při určitém pohybu nebo změně polohy (např. u kostních metastáz)
- Lékem volby – opioidy IR (15-20 % denní dávky)
- V ČR t.č. jen morfin IR, ale nástup účinku až za 40-60 min.
- Slizniční fentanyl (oral transmucosal fentanyl citrate – OTFC) – obchází first pass játry

# Některé otázky

- Opioidy u silných astmatiků – obecně je silné astma uváděno v kontraindikacích.

Důvod:

- bronchokonstrikce a inhibice ciliárního pohybu způsobené uvolněním histaminu
- zvýšení tonu hladké svaloviny
- snížení aktivity sympatiku
- zvýšení bronchiální sekrece – aktivace parasymp. ganglií (platí zejm. pro morfin)



# Některé otázky

- Opioidy u silných astmatiků
- V situaci jinak neřešitelné bolesti však lze pod bedlivým dohledem alergologa a algeziologa přistoupit na testovací periodu, event. pod vyšší clonou inhalačních kortikoidů.
- Obecně lze opioidy a kortikoidy kombinovat – klasicky to vidáme u některých bolestivých onkologických syndromů, kdy kortikoidy působí jako koanalgetikum.

# Některé otázky

- Rotace opioidů
- Obecně tam, kde jsme přesvědčeni o tom, že:
  - opioidy jsou indikovány,
  - ale nasazený preparát nemá žádoucí analgetický efekt nebo jej postupem času pozbyl (rozvoj tolerance)
  - nebo jsou příliš velké NÚ

# Některé otázky

- Rotace opioidů. Existují tabulky ekvianalgetických dávek opioidů, vzhledem k individuálním odlišnostem jak ve vnímavosti k opioidům, tak ve farmakokinetice může být přepočít jen orientační. Kromě toho se stává, že při převodu z jednoho opioidu na druhý je dávka druhého opioidu nižší než ekvianalgetická (opatrnost předepisujícího lékaře).
- Proto v době změn dávkování nebo při přechodu z jednoho opioidu na druhý jsou potřeba častější návštěvy a možnost telefonických konzultací.

# Ekvianalgetické dávky opioidů

Morfin s.c.(i.m.) mg	10	20	30	40	50	60	80	100
Morfin p.o. mg	30	60	90	120	150	180	240	300
TTS fentanyl (Durogesic) µg/hod.	12,5	25		50		75	100	125
TTS buprenorfin (Transtec) µg/hod.	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140	175
Tramadol p.o. (Tramal) mg	150	300	450	600				
Tramadol i.m./i.v. (Tramal) mg	100	200	300	400				
Oxykodon p.o. (Oxycontin) mg	20 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (90)	160 (120)	200 (150)
Hydromorfon p.o. (Palladone) mg	4	8	12	16	20	24		
Dihydrokodein p.o. (DHC Continus) mg	120	240	320					

# Ekvianalgetické dávky

- morfin 60 mg p.o.
- oxykodon 40 (30) mg p.o.
- hydromorfon 8 mg p.o.
- TDS buprenorfin 35  $\mu\text{g/hod}$
- TTS fentanyl 25  $\mu\text{g/hod}$

# Některé otázky

- Opioidy u tzv. talamické bolesti
- Talamická bolest je jednou z nejobtížněji řešitelných vůbec.
- Pacienti mívají někdy bolesti na celé postižené polovině těla, nebo na její části.
- Současně jsou projevy spastické (hemi)parézy, někdy řečové poruchy
- Základem léčby – TCA, v kombinaci s antikonvulzivou (např. gabapentin nebo pregabalin) a analgetiky, zejména opioidního typu

# Některé otázky

- Opioidy u tzv. talamické bolesti
- Pozor na možný vnitřní hydrocefalus a syndrom nitrolební hypertenze
- Často potíže i v souvislosti se spasticitou – svalové a kloubní bolesti (použití centrálních myorelaxancií nebo místních blokády)
- Opioidy lze v souvislosti s talamickou bolestí použít, zlepšení však bývá dílčí

# Některé otázky

- Tolerance
- Tolerance se projevuje u všech účinků opioidů vyjma obstipace a miózy
- Pokud má pacient bolesti, zvýšit dávku o 30 %
- Pseudotolerance
- Paralelní použití NMDA antagonisty u onkologických pacientů
- U řady pacientů je tolerance s postupem času poměrně malá
- T. může být důvodem pro rotaci opioidů



# Některé otázky

- Působení opioidů s afinitou ke  $\kappa$  a  $\mu$  rec.
- Nerovnoměrné rozložení opi receptorů v CNS:
  - kortex:  $\kappa > \delta > \mu$
  - limbický systém  $\mu > \kappa > \delta$
  - mozkový kmen  $\mu > \delta > \kappa$
  - mícha  $\mu > \delta > \kappa$

# Některé otázky

## ∇ μ receptory – OP3

- Analgezie na supraspinální úrovni ( $\mu$  1)
- Analgezie na spinální úrovni ( $\mu$  2)
- Euforie, závislost, mióza, deprese DC, centra pro kašel, zácpa ( $\mu$  2)
- morfin, fentanyl, sufentanil, buprenorfin, oxykodon, hydromorfon, petidin, metadon

# Některé otázky

- κ receptory – OP2
- Analgezie spojená s menším návykovým potenciálem (snad vlivem deficitu κ receptorů v limbickém systému)
- Síla analgetického účinku je menší (látky stimulující pouze κ se do praxe nedostaly)
- Sedace, dysforie, miosa
- oxykodon, hydromorfon, nalbufin, pentazocin (antagonistou je mj. buprenorfin)

# Některé otázky

## $\nabla\delta$ receptory – OP1

- Analgezie především na míšní úrovni
- Změna chování
- hydromorfon, buprenorfin

# Některé otázky

- Zácpa
- Nejčastější NÚ při léčbě opioidy, v průběhu léčby se nemění (nevzniká tolerance)
- Centrální i periferní účinek
- Nervové pleteně střeva a žaludku (plexus myentericus) – inhibuje uvolňování Ach
- Významně refrakterní na terapeutické intervence

# Některé otázky

- Zácpa
- Snížený výskyt obstipace (a ospalosti) u TTS fentanylu, event. buprenorfinu
- Perspektivním opatřením – opioidní antagonisté
- Do klin. praxe se brzy dostane kombin. přípravek oxykodon + naloxon
- Metylnaltrexon, alvimopan

# Některé otázky

- Fantomová bolest
- Prevalence 60–80 %
- Prudká, nesnesitelná FB – méně než 10 %
- Výskyt FB s časem ubývá
- Nižší výskyt FB u dětí
- FB byla zaznamenána i u kongenitálních vad - amélie

# Některé otázky

- Fantomová bolest
- Neinvazivní postupy
  - Farmakoterapie – principy léčby neuropatické bolesti (Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, Bolest, 2006) – antidepresiva, antikonvulziva, + analgetika
  - Event. preemptivní analgezie
  - Nefarmakologické postupy
    - TENS
    - Fyzikální léčba
    - Akupunktura
    - Psychologická péče – první lékařská informace, biofeedback, behaviorální techniky, hypnóza



# Některé otázky

- Renální a hepatální insuficience
- Buprenorfin
  - metabolizován téměř kompletně v játrech a vylučován žlučí
  - není nutné jej redukovat při renální insuficienci
  - při těžkém postižení jater může být eliminace zpomalená

# Některé otázky

- Renální a hepatální insuficience
- Fentanyl
  - metabolizován převážně v játrech, v 10 % v ledvinách
  - přibližně 75 % metabolitů fentanylu je vyloučeno močí, pouze 10 % je vyloučeno v nezměněné formě a stolicí vyloučeno 9 %
  - obezřetnost při poškození jater a ledvin
  - eliminace je podstatně pomalejší u starších lidí

# Některé otázky

- Renální a hepatální insuficience
- Hydromorfon
  - při metabolismu v játrech (konjugace) nevznikají aktivní metabolity
  - vylučován do moči – převážně jako konjugovaný, v malém množství nezměněný
  - u pacientů se sníženou fcí ledvin a u starších osob - opatrné postupné titrování dávky
  - kumulace metabolitů však nevede ke kumulaci aktivních látek (viz výše) – na rozdíl od morfinu

# Některé otázky

- Renální a hepatální insuficience
- Oxykodon
  - Na rozdíl od morfinu nedochází při renální insuficienci k významnému zvýšení plazmatické hladiny aktivních metabolitů
  - Nicméně koncentrace oxykodonu může být u těchto pacientů zvýšená – počáteční dávkování musí být opatrné – pečlivě sledovat tlumivý vliv na psychiku

# Některé otázky

- Renální a hepatální insuficience
- Morfin
  - V játrech konjugace – účinný Mo-6-glukuronid
  - Ten se akumuluje při selhání ledvin (vyučování Mo je z 90 % močí, jen malá část žlučí)
  - Mo-3 glukuronid je neúčinný
  - Enterohepatální oběh (hydrolyzování glukuronidů ve střevě a zpětné vstřebávání)
  - Při renálním selhávání – nutno počítat s kumulací a redukovat dávky

# Některé otázky

- Opioidy a glaukom
- Opioidy jsou mioticky působící látky, udává se, že alespoň přechodně nitrooční tlak snižují.
- U pacientů léčených pro glaukom předávám 1 zprávu pro očního specialistu, neboť jiné léky mohou teoreticky interferovat s nitroočním tlakem

# Podmínky terapie

## Pacient:

- Bez psychických poruch
- Bez anam. závislosti – drogy, alkohol, léky
- Dodržuje pravidla léčby
  - Dávky
  - Návštěvy
  - Nežádá časté zvyšování dávky

# Doporučená pravidla

- Léčbu indikuje centrum léčby bolesti nebo je alespoň konzultováno. Podnět má dát lékař, který má dlouholeté zkušenosti s léčbou bolesti a má možnost interdisciplinární konzultace.
- Pacient musí trpět takovou bolestí, která významně zhoršuje kvalitu života
- Je potřebné pokračovat v další léčbě, která přispívá k úlevě.



# Doporučená pravidla

- Na začátku léčby - testovací perioda. Opioidy by měly zmírnit bolest. Zmírnění úzkosti a strachu není dostatečnou indikací. V souvislosti se zahájením léčby opioidy by měl být konzultován psycholog.
- Anamnéza zneužívání léků nebo alkoholu je kontraindikací pro nasazení léčby opioidy.
- Pacient musí být poučen o důvodech, rizicích, NÚ, způsobu předepisování.

# Doporučená pravidla

- Za předepisování opioidů danému nemocnému má být zodpovědný jeden lékař, jedno pracoviště, za výdej jedna lékárna.
- Je nutno zaznamenávat úlevu od bolesti, celkový stav, NÚ.
- Přednost má léčba opi s řízeným uvolňováním podávaná v pravidelných intervalech.

# Kritéria pro přerušeni léčby

- Nedosažení účinné analgezie. I nevelký pokles intenzity bolesti (vyjádřený např. VAS) však může být pro pacienta přínosem.
- Nekontrolované zvyšování dávky, užívání nepředepsaných léků, nedodrženi léčebného režimu.
- Střídání lékařů, snaha získat opioidy na více místech.

# Závislost na opioidech při chronické bolesti

- Jiné léčebné postupy
- Méně návykové látky
- Psychoterapie
- Konzultace jiných odborníků k volbě nefarmakologického postupu
- Psychiatrická konzultace
- Multidisciplinární konference

# Prevence vzniku závislosti

- Pravidelné dávkování
- SR formy
- Nepoužívat injekční formy !
- Precizní zhodnocení bolesti (psychické problémy, somatizace)
- Písemné poučení („smlouva“)
- Pravidelné kontroly
- Sledování preskripce

Ti, kteří předepisují opioidy, jsou ve větším nebezpečí addikce než ti, jimž jsou podávány.

Klaus A. Lehmann, 1997

Opioidy jsou tu proto, abychom  
je podávali, nikoli proto,  
abychom je odpírali.

Thomas Sydenham (1624-1689)

# Koanalgetika

Antidepresiva: psychogenní komponenta  
bolesti

- Stabilizace stavu
- Modulace bolesti
- Zvládání bolesti
- Analgetický efekt - Amitriptylin
- Podpora spánku



# Antikonvulziva

- Neuropatická bolest
- Smíšená bolest
- Indikace na základě: vyšetření bol. místa
  - popisu bolesti
  - neurol. vyšetření
- Výběr: CBZP, gabapentin, pregabalin,
- Dávkování: titrace do efektu, 1.dávka večer
- Nežádoucí účinky: sedace, nevolnost, otoky DKK

# Závěr

- V tzv. civilizovaných zemích je patrný pokrok v léčbě chronické bolesti díky
  - Zlepšujícímu se porozumění bolesti
  - Farmakoterapii
  - Sílícímu hlasu pacientů a organizací
  - Pokroku v invazivních metodách (pro užší spektrum indikací)
  - Zlepšujícímu se chápání multidisciplinarity