

ZÁKLADNÍ PRINCIPY FARMAKOTERAPIE CHRONICKÉ BOLESTI

MUDr. Marek Hák, Ph.D.

Centrum pro léčbu bolesti, Anesteziologicko-resuscitační klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Léčba chronické bolesti je závažným problémem. Nejednotnost názorů na léčbu zejména neonkologické chronické bolesti vedla k iniciativě kolektivu odborníků různých specializací a vytvoření jednotného metodického pokynu. Cílem článku je seznámit čtenáře se základní farmakoterapií léčby chronické bolesti, zdůraznit roli silných opioidů v léčbě chronické bolesti u indikovaných pacientů a seznámit je s nejčastěji užívanými analgetiky a jejich nežádoucími účinky.

Klíčová slova: bolest, farmakoterapie, pravidla, léčba, opioidy.

Úvod

Snahy o tlášení bolesti jsou staré jako lidstvo samo. Již dávno před našim letopočtem se používaly výtažky z durmanu, šťáva z nezralých makovic, kvašená kaktusová šťáva a různé alkoholické nápoje. Dnes se v léčbě chronické bolesti uplatňuje multidisciplinární přístup, zahrnující kombinaci postupů farmakologických a nefarmakologických (tabulka 1). Tento postup byl shrnut a vyjádřen v metodických pokynech pro léčbu onkologické a chronické nenádorové bolesti publikovaný koncem roku 2004 kolektivem autorů různých odborností (1). Cílem bylo vytvořit ucelený materiál, který by se stal vodítkem zejména praktickým lékařům při léčbě chronických bolestivých stavů.

Základní pilíř léčby však bez ohledu na původ bolesti představuje farmakoterapie, která má pro účinné zvládnutí chronické bolesti mimořádnou důležitost.

Cílem léčby je zmírnění až odstranění bolesti, zvýšení funkční kapacity, zajištění bolesti nerušeného spánku a celkové zlepšení kvality života (tabulka 2).

Farmakologická léčba

Farmakoterapie představuje základ multidisciplinárního léčebného přístupu.

Základním vodítkem pro farmakologickou léčbu je v současnosti třístupňový analgetický žebříček navržený Světovou zdravotnickou or-

ganizací původně pro léčbu nádorové bolesti. Na základě současných poznatků však poskytuje racionální základ i pro léčbu chronické nenádorové bolesti, včetně bolesti zad.

Analgetický žebříček používá dvě základní skupiny analgetik – neopioindní (I. stupeň) a opioindní analgetika (II. a III. stupeň). Podle třístupňového žebříčku WHO se u mírných bolestí při hodnotě na vizuální analogové škále (VAS) 0–4 doporučuje začínat s analgetiky I. stupně, při nedostatečném efektu (středně silná bolest VAS 4–7) se přidávají slabá opioindní analgetika a při selhání i této medikace (silná bolest VAS 7–10) se slabé opioidy vyměňují za silné (tabulka 3) (2).

Bohužel, stále podceňovanou, ale velmi významnou roli v léčbě chronické bolesti mají adjuvantní analgetika (koanalgetika) a pomocné léky (adjuvantia) určené k léčbě vedlejších účinků analgetik nebo specifických bolestivých stavů (neuropatická bolest, psychosomatizace). Mezi nejčastěji používaná koanalgetika patří antidepresiva, antikonvulziva.

Pro volbu analgetika je důležité správné zhodnocení bolesti včetně její intenzity. K jejímu zhodnocení se nejčastěji používá Vizuální analogová škála (VAS, s hodnotami 0–10 (0–100), kde 0 znamená stav bez bolesti a 10 (100) označuje bolest nejsilnější)

Pravidla farmakologické léčby:

1. Při léčbě se řídíme především pacientovým údajem o intenzitě a charakteru bolesti.
2. Cílem léčby nemusí být vždy stav bez bolesti, je však nutné dosáhnout subjektivně dobře snesitelnou úroveň bolesti (VAS pod 4).
3. Analgetika nasazujeme postupně podle síly jejich účinku – postup „step up“. Světová zdravotnická organizace (WHO)

vypracovala pro tyto účely třístupňový medikamentózní žebříček.

4. Analgetika podáváme v pevných časových intervalech – aplikace podle hodin. Vychází z doby účinku příslušného analgetika. Další dávka je podávána dříve, než odezní účinek dávky předchozí. Novým aspektem v podávání léků je i chronofarmakologický přístup, kdy dávka je pružně přizpůsobována denní křivce intenzity bolesti a farmakokinetice užívaného preparátu.
5. Analgetika dáváme podle individuální reakce nemocného. Doporučené a maximální dávky silných opioidů mají pouze informativní charakter. Při nedostatečném účinku opioidů nemocní zpravidla popisují zkrácení doby účinku. Primárně je u retardovaných a transdermálních forem preferované zvýšení celkové denní dávky před zkrácením intervalu podávání.
6. Neinvasivní podávání (perorální, rektální, transdermální) má vždy přednost před aplikací invazivní. Aplikací forma s nejnižším výskytem nežádoucích účinků je aplikace transdermální.
7. Je výhodné kombinovat léky ze skupiny neopioindních a opioindních analgetik.
8. Pomocné léky podáváme současně s analgetiky podle charakteru bolesti.
9. K zajištění dostatečné kontroly bolesti při její kolísavé intenzitě (tzv. „průlomové bolesti“) je někdy třeba kombinovat lékové formy opioidů dlouhodobým účinkem s lékovými formami s rychlým uvolňováním (např. transdermální fentanyl a morfinový sirup).
10. Nepodáváme nesmyslné kombinace analgetik. (např. opioindní agonisté s agonisty – antagonisty, viz dále).

Tabulka 1. Možnosti léčby chronické bolesti

farmakoterapie
rehabilitační postupy
psychoterapeutické postupy
sociální podpora
postupy alternativní medicíny
invazivní postupy
paliativní postupy u nemocných s nádorovým onemocněním a léčením nádorové bolesti

Tabulka 2. Cíle léčby chronické bolesti

úleva od bolesti
zvýšení funkční kapacity
zlepšení kvality života

Tabulka 3. Analgetický žebříček WHO

I. stupeň – mírná bolest	II. stupeň – středně silná bolest	III. stupeň – silná bolest
	slabé opioidy + neopioindní analgetikum	silné opioidy +/- neopioindní analgetikum
+/- koanalgetika a pomocná léčiva		

11. Pacientovi je nutné vystavit písemný časový plán užívání léků s informací o důvodu jejich nasazení.
12. Pacienta monitorujeme. Kontrolujeme účinnost léčby i výskyt nežádoucích účinků.
13. Léčba bolesti nesmí odvrátit pozornost od nutnosti léčby primárního onemocnění.
14. Intenzivně bojujeme s nespavostí. Na noc obvykle podáváme vyšší dávky analgetik.

Tabulka 4. Přehled nejčastěji užívaných neopioidních analgetik

Analgetika – antipyretika					
látka	aplikace	nástup účinku	obvyklá dávka (mg)	max. denní dávka (mg)	poznámka
paracetamol	p. o., p. r.	30 min	4×500–1000	4×1000	
metamizol	p. o., i. v.	30 min	4×500	6×1000	není vhodný k dlouhodobé léčbě – riziko závažné agranulocytózy
COX neselektivní NSA					
ibuprofen	p. o.	15–20 min	3×400	4×600	
diklofenac	p. o., p. r., i. m., i. v.	30 min	3×50	3×50	
naproxen	p. o.	2 h	2×250	2×500	
indometacin	p. o., p. r.	60 min	2×50	2×100	nejvíce nežádoucích účinků
COX 2 preferenční NSA					
nimesulid	p. o.	60 min	2×100	2×100	pacienti lépe snášeni než ostatní neselektivní NSA
meloxicam	p. o., p. r.	90 min	1×15	1×15	pacienti lépe snášeni než neselektivní NSA
COX 2 selektivní NSA					
celecoxib	p. o.	45 min	2×100	2×200	nižší riziko gastrotoxicity a krvácení než neselektivní NSA

Tabulka 5. Přehled slabých opioidů

látka	aplikace	nástup účinku	obvyklá počáteční dávka (mg)	max. denní dávka (mg)
kodein	p. o.	30–60 min	4×30	4×60
dihydrokodein	p. o.	2–3 h	2×60	3×120
tramadol	p. o., p. r., i. v., i. m., s. c.	20–30 min	4×50	3×200
tilidin	p. o.	15–30 min	4×50	4×100

Tabulka 6. Přehled silných opioidů

látka	aplikace	nástup účinku	trvání účinku	obvyklá počáteční dávka	max. denní dávka	poznámka
morfin s rychlým uvolňováním	p. o., p. r., s. c., i. m., i. v.	20–30 min	4–6 h	10 mg á 4 hod	není stanovena	ekvianalgetické poměrné dávky: p. o. : p. r. = 1 : 1, p. o. : s. c. = 2–3 : 1, p. o. : i. v. = 3 : 1
morfin s řízeným uvolňováním	p. o., p. r.	3–5 h	12 h	30 mg á 12 hod	není stanovena	
fentanyl TTS	náplast	8–12 h	72 h	25 µg/h	není stanovena	
oxycodon s řízeným uvolňováním	p. o., p. r.	1–3 h	8–12 h	10 mg á 12 hod	není stanovena	
buprenorfin s rychlým uvolňováním	sublingv.	0,5–1 h	6 h	0,2 mg á 6 hod	0,4 mg á 6 hod	
buprenorfin tds	náplast	10–12 h	72 h	35 µg/h	140 µg/h	
hydromorfon s řízeným uvolňováním	p. o.	3–5 h	12 h	4 mg á 12 hod	není stanovena	

Silné opioidy, které nejsou vhodné k léčbě chronické nádorové bolesti, nebo s jejich užitím v této indikaci nejsou dostatečně zkušenosti

Pethidin, Pirtramid, Sufentanil, Remifentanil

Neopioidní analgetika

Zvyšování dávek neopioidních analgetik nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede k posílení analgetického účinku, ale ke zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků!

Opioidní analgetika

Opioidy jsou též označovány jako silná nebo centrální analgetika. Lze však u nich vystopovat i účinky periferní. Působí na specifické opioidní receptory v centrálním, ale i periferním nervovém systému. **Podle vztahu k opioidním receptorům je dělíme na:**

1. čisté agonisty – morfin, bezitramid, petidin, piritramid, dihydrokodein, kodein, fentanyl, sufentanil
2. parciální agonisty – buprenorfin
3. smíšené agonisty/antagonisty – butorfanol, pentazocin, nalbupin.

Smíšení antagonisté by neměli být v léčbě chronické bolesti používáni pro svůj relativně slabší účinek a zejména pro možné antagonizování účinku silnějších opioidních analgetik.

Podle síly analgetického účinku se opioidy dělí na:

1. slabé opioidy – dihydrokodein, kodein, tramadol, dextropropoxyfen, tilidin
2. silné opioidy – morfin, piritramid, buprenorfin, fentanyl, sufentanil, oxycodon, diamorfin, metadon a další.

Dělení opioidů na slabé a silné je používáno v praxi v rámci analgetického žebříčku WHO. Z farmakologického hlediska však patří všechny opioidy do jedné skupiny.

Zvyšování dávek slabých opioidů nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede ke zvýšení analgetické účinnosti, ale pouze ke zvýraznění nežádoucích účinků! Pokud po na-

DUROGESIC

Graf 1. Grafické znázornění hladiny léku v krvi při podávání ústí a při využití transdermálního způsobu aplikace



sazení těchto léků v maximální dávce (v kombinaci s neopioidními analgetiky) není do 72 hod. dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru (VAS pod 4), je třeba zvážit přechod na analgetika III. stupně dle žebříčku WHO.

- Morfin je lékem volby u nejsilnějších bolestí. Jeho dávkování je titrováno až do dosažení adekvátní úlevy od bolesti. Patří mezi čisté agonisty, u kterých není znám tzv. stropový efekt, tzn. že se zvyšováním dávky neustále vzrůstá i analgésie (na rozdíl od parciálních agonistů, u kterých je stropový efekt popisován a od určité dávky již nelze dále zvýšit analgetický účinek). Většina nemocných nepotřebuje více než 200–300 mg/den. Morfin se používá buď ve formě vodných roztoků, sirupů, tablet nebo čípků s rychlým uvolňováním, nebo ve formě tablet či suspenzí s řízeným uvolňováním.

Preparáty s rychlým uvolňováním morfinu jsou vhodné pro nastavení dávky nebo

jako záchraná medikace při průlomových bolestech. Počáteční dávka je 10 mg po 4 hodinách. Jakmile je dosaženo účinného a přetrvávajícího útlumu bolesti, je možné přejít na udržovací léčbu preparáty s řízeným uvolňováním morfinu. Tyto přípravky jsou podávány 2–3× denně. Počáteční jednotlivá dávka bývá obvykle 10–30 mg.

- Poslední dobou si stále větší oblibu získávají transdermální aplikace léků. V současné době jsou na trhu v České republice v náplastové formě k dispozici dvě opioidní látky. První z nich je buprenorfin, druhá z nich je fentanyl, látka 100× silnější než morfin. Každý výrobce dává k dispozici několik sil náplastí, aby bylo možno dávku

analgetika individuálně přizpůsobovat potřebě pacienta.

Princip transdermálního podávání léků využívá schopnosti některých látek prostupovat přes kůži a následně se cestou drobných kožních cév dostávat do krevního oběhu. Tato schopnost je dána především fyzikálními vlastnostmi účinné látky. Ta musí mít malou velikost molekuly (do 1 000 D), musí být dobře rozpustná v tukách a musí být dostatečně účinná. V náplasti je analgetikum uloženo v miniaturním rezervoáru odděleném od kůže tenkou membránou zabezpečující uvolňování neměnného množství látky (rezervoárový systém), nebo je účinnou látkou napuštěn vlastní materiál náplasti (matrixový systém).

Výhody transdermálního podávání léku:

- neměnná účinnost léku
- léčebný efekt nezávislý na zažívacím traktu
- nižší výskyt nežádoucích účinků
- vícedenní interval mezi dávkami
- nerušený spánek
- zvýšený komfort pacienta.

Literatura

1. Doležal T, Hák M, Kozák J, Kršiak M, Lejčko J, Skála B, Sláma O, Ševčík P, Vorlíček J. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, Bolest, Supplementum, 1, 2004.
2. World Health Organisation. Cancer Pain Relief: with a guide to opioid availability, 2nd ed. 1996.