

# SILNÉ OPIOIDY V LÉČBĚ CHRONICKÉ BOLESTI

MUDr. Jan Lejško

Centrum pro léčbu bolesti, ARK, FN Plzeň

Silné opioidy jsou analgetika pro léčbu intenzivní a těžko ovlivnitelné bolesti. Jejich použití není vyhrazeno jen pro nádorovou bolest a uplatňují se i u chronické nenádorové bolesti. Základní látkou je morfin, který je i referenčním agens pro srovnávání analgetického účinku dalších opioidů. V současné době je k dispozici několik druhů opioidů v moderních lékových formách umožňujících postupné uvolňování a tím zajištění stabilní efektivní analgetické koncentrace v séru. Tento výběr umožňuje optimalizaci analgetické léčby se zřetelem na vysokou individuální vnímavost k opioidům.

**Klíčová slova:** opioid senzitivita, terapeutická odezva, dávková účinnost, agonista a parciální agonista.

Neurol. pro praxi, 2006; 3: 141–144

Opioidy jsou substance s účinkem podobným morfinu, který je hlavním alkaloidem opia. Dřívější termín opiáty se dnes již v odborné literatuře nepoužívá a zahrnuje širší škálu omamných prostředků podléhajících zvláštnímu režimu sledování. Opiody je současné označení pro substance se schopností vazby na opioidní receptory s následným rozvojem analgetického účinku. Tento analgetický účinek lze většinou zvrátit podáním antagonisty opioidů.

Klinickou farmakologii opioidů určují především tři základní faktory. Je to vztah opioidů k opioidním receptorům, jejich farmakokinetické vlastnosti a genetický polymorfismus.

## Opioidy a opioidní receptory

1. Plní agonisté – afinita k  $\mu$ ,  $\kappa$  a  $\delta$  receptoru s vysokou vnitřní aktivitou (morfin, fentanyl, oxycodon, hydromorfon). Agonismus na  $\mu$  receptoru je u této skupiny dominantní. U agonistů  $\mu$  receptoru se zvyšováním dávky stupňuje i analgetický účinek. Jejich užití v klinické medicíně neblokuje tzv. stropový (ceiling) efekt. Proto jsou  $\mu$  agonisté vhodnými kandidáty na léčbu chronické nenádorové i nádorové bolesti. Tyto opioidy jsou označovány jako tzv. silné opioidy (strong opioids), dříve anodyna.
2. Parciální agonisté – afinita k  $\mu$  receptoru s nižší vnitřní aktivitou (buprenorfin). Teoreticky se u nich může uplatnit stropový efekt.
3. Agonisté-antagonisté – afinita k receptoru  $\kappa$  a  $\delta$  s vyjádřenou vnitřní aktivitou a afinita k receptoru  $\mu$  bez vnitřní aktivity (pentazocin, nalbupin, butorfanol). U této skupiny se uplatňuje stropový efekt. Buprenorfin, který je zároveň  $\kappa$  antagonist, je možno rovněž řadit do kategorie agonista-antagonista, ale profil působení na opioidních receptorech je opačný.
4. Antagonisté – afinita k receptoru  $\mu$ ,  $\kappa$  a  $\delta$ , ale bez vnitřní aktivity (naloxon, naltrexon, nalmeffen, alvimopan).

Výsledný farmakodynamický efekt je dán vzájemnou interakcí mezi opioidem a receptory s různě

silně vyjádřenou vazebnou schopností a vnitřní aktivitou, která se pohybuje od silně agonistického typu účinku k antagonistickému.

## Farmakokinetické aspekty

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, resorbce 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 působení. Dále rozhodují především fyzikálně-chemické vlastnosti opioidu. Z farmakokinetického hlediska je krédem moderní léčby opioidy udržet ustálenou efektivní analgetickou koncentraci v krvi. Plynost nabídky opioidu k jednotlivým kompartmentům zajišťují moderní farmaceutické technologie. Jde o systémy s postupným uvolňováním (sustained release-SR, controlled release-CR, modified-release) pro morfin, hydromorfon, oxycodon, hydromorfon a transdermální systémy (rezervoárový a matrixový) pro lipofilní opioidy fentanyl a buprenorfin. Tyto technologie umožňují dávkování po 12 až 24 hodinách a u transdermálního systému pro fentanyl a buprenorfin dokonce po 72 hodinách. Ustálená hladina opioidu v krvi eliminuje, jak jeho vedlejší účinky spojené se špičkovou koncentrací, tak četnost intervalů insuficientní analgie při hladině nižší, než je minimální analgetická koncentrace (MAK). Takto vedená léčba zvyšuje compliance nemocného.

## Genetický polymorfismus

Za vysoce individuální vnímavostí k opioidům stojí genetický polymorfismus. Týká se především genů pro jednotlivé opioidní receptory, genů pro izoformy cytochromu P 450 (CYP2D6, CYP 3A4) a uridin-glukuronyl transferázu. Vzájemné uspořádání a distribuce receptorů spinálně a supraspinálně společně s variabilitou metabolismu se pak podílí

na individuálních rozdílnostech ve vnímavosti k opioidům.

## Opioid senzitivita

Podstatným faktorem, uvažujeme-li o použití opioidu, je opioid-senzitivita chronické bolesti. Opioidy mají potenciál ovlivnit organickou bolest – nociceptivní, neuropatická a smíšená bolest – nemají však potenciál ovlivnit bolest neorganického původu – psychogenní, idiopatická bolest (1). K testování ovlivnitelnosti bolesti opioidy slouží nejlépe pomalá titrace se současným monitorováním klinické odezvy.

## Účinnost léčby opioidy

Analgetická účinnost (farmakologická, biologická účinnost) závisí u opioidů na míře aktivace opioidních receptorů, zejména  $\mu$  receptoru. Plní agonisté mají potenciál aktivovat tento receptor maximálně a k rozvinutí analgetického účinku stačí aktivace jen části dostupných receptorů. Parciální agonisté aktivují  $\mu$  receptor jen částečně, mají nižší vnitřní aktivitu a k navození maximálního analgetického efektu musí obsadit většinu receptorů (2). Dalším pojmem je dávková účinnost, neboli analgetická potence (částa záměna za pojem analgetická účinnost). Čím vyšší je afinita opioidu k opioidnímu receptoru, tím vyšší bývá jeho dávková účinnost. Znalost dávkové účinnosti a vzájemných ekvianalgetických vztahů je pro kliniku nezbytná, připadá-li v úvahu rotace opioidů. Dávková účinnost opioidu není rozhodující pro hodnocení klinické využitelnosti jednotlivého agens. Pro pacienta je zásadní klinický efekt, v tomto případě analgie s minimem vedlejších účinků. Je úplně jedno, kde toho bude dosaženo při denní dávce opioidu v mikrogramech či miligramech. V praxi to znamená, že u pacienta můžeme titrovat denní dávku opioidu až do okamžiku dosažení efektivní analgie, pokud tomu nebrání rozvoj vedlejších účinků. Tento vztah nejlépe charakterizuje pojem terapeutická odezva na opioidy (3). Z tohoto hlediska a s ohledem na pravidla titrace lze také konstatovat, že neexistuje maximální dávka opioidu.

## Charakteristika silných opioidů indikovaných pro léčbu chronické bolesti

### Perorální opioidy

**Morfin IR a SR (immediate a sustained release)**

Morfin je především  $\mu$  agonista. Je referenčním analgetikem pro hodnocení analgetické a dávkové účinnosti opioidů. Morfin slouží i jako základní opioid při posuzování vedlejších účinků. Profil vedlejších účinků – obštipace, nauzea, zvracení, sedace, deprese kognitivních funkcí, aditivní potenciál apod. – byl a je stále důvodem pro hledání ideální opioidní molekuly.

K dispozici jsou preparáty s dávkováním po 12 a 24 hodinách. Morfin má sice celé spektrum opioidních vedlejších účinků, ale u mnoha pacientů lze přesto dosáhnout dobrého klinického efektu. Výhodou je jeho nejnižší cena (SR formy morfinu jsou pro pacienty bez doplatku). K dispozici je IR forma v dávce 10 a 20 mg (Sevredol), která je vhodná jednak pro zahájení pomalé titrace a ověřování opioid-senzitivity a také jako záchranné analgetikum při léčbě i jinými silnými opioidy. Nevýhodou morfinu je možnost kumulace jeho metabolitů morfin-3 glukuronidu (zodpovídá pravděpodobně za toxicitu morfinu) a morfin-6-glukuronidu (dávkově účinnější  $\mu$  agonista než morfin), ke které dochází u renální insuficience a někdy při dlouhodobé léčbě (řádově týdny až měsíce). Toxicita se projevuje jako myoklony a hyperalgie. K dispozici je několik SR preparátů (např. MST Cont, Vendal 10, 30, 60 a 100 mg).

### Oxykodon

Polysyntetický derivát morfinu, má vyšší biologickou dostupnost z GIT než morfin a relativně rychlý nástup účinku i z lékové formy CR (controlled released). Oxykodon je agonista na receptorech  $\mu$  a  $\kappa$ . Metabolismus probíhá dominantně v játrech a jeho aktivní metabolit oxymorfon přispívá k analgetickému účinku (účinek CYP2D3, který u cca 10 až 12% populace je deficitní). Výhodou je použitelnost u pacientů s renální nedostatečností, rychlý nástup účinku umožňuje i využití u některých intenzivních akutních bolestí (např. lumboschialgický syndrom, akutní herpes zoster). V ČR je k dispozici CR forma oxykodonu (Oxycontin 10, 20, 40 a 80 mg).

### Hydromorfon

Polysyntetický derivát morfinu,  $\mu$  agonista, vhodný v rámci rotace opioidů, při vyšším a dlouhodobějším dávkování může vyvolat podobně jako morfin neuroexcitační projevy. Dle příbalového letáku je určen k léčbě nádorové bolesti, ale jde jen o umělé vyčleněnou indikaci. Není racionální medicínský

důvod, proč hydromorfon jako jiné silné opioidy nepoužít u chronické nenádorové bolesti. Lze jej použít i u pacientů s renální a jaterní nedostatečností. V ČR je k dispozici v pěti dávkovacích silách (Palladone 2, 4, 8, 16 a 32 mg).

### Transdermální opioidy

Transdermální aplikace opioidů se ukázala jako velmi efektivní alternativa neinvazivního způsobu podávání opioidů. Důležitým předpokladem jsou fyzikálně-chemické vlastnosti opioidu – lipofilita a velikost molekuly. Tyto předpoklady splňuje fentanyl a buprenorfin (tabulka 1). Transdermální opioidy zajišťují ve srovnání s p. o. opioidy ještě vyváženější sérové koncentrace. Výhodou je také odstranění efektu prvního průchodu (intestinální a jaterní metabolismus). Doba aplikace je 72 hodin. Zlepšuje se tak compliance pacientů. Rovnovážné efektivní analgetické koncentrace opioidu bývá dosaženo po 12 až 24 hodinách. Nemocní většinou upřednostňují transdermální opioidy před perorálními. Někdy se uvádí, že transdermální forma opioidů je vhodná jen pro trvalou a z hlediska intenzity ustálenou formu bolesti. To však platí pro všechny formy opioidů s postupným uvolňováním, tzn. i pro SR a CR p. o. formy. Tam kde ustálená kontrola bolesti je přerušována intervaly průlomové bolesti, má mít pacient pro okamžité použití záchranné analgetikum. V ČR je k dispozici rezervoárový systém pro fentanyl a dále matrixový systém pro fentanyl a buprenorfin. Transdermální opioidy jsou indikovány především v těchto případech:

- pacienti s poruchami GIT – dysfagie, gastropatie a vředová anamnéza, obštipace
- pacienti užívající řadu léčiv p. o. – velká léková zátěž GIT, nevyzpytatelné lékové interakce přímo v GIT
- rotace opioidů u pacientů s nežádoucími účinky stávajících opioidních analgetik.

### Fentanyl

Fentanyl je selektivní  $\mu$  agonista, přibližně 100x dávkově účinnější než morfin, k dispozici je v rezervoárovém a matrixovém systému. Matrixový sys-

tém je výhodnější pro lepší adhezenci ke kůži a prakticky je eliminováno ilegální zneužití. Je po něm i méně kožních reakcí než u rezervoárového systému. V ČR je nyní k dispozici v matrixovém systému ve čtyřech dávkovacích silách (Durogesic 25, 50, 75 a 100 ug/hod). Matrixová forma pro fentanyl umožnila i zmenšení celkové plochy náplasti, což je pro pacienty z uživatelského hlediska přínosné. Možná je i redukce velikosti náplasti symetrickým odstřížením a tím umožnění méně razantní úvodní titrace. V klinických studiích byl zaznamenán nižší výskyt obštipace a byla prokázána analgetická účinnost i u nenádorové bolesti (4). U pacientů s průlomovou bolestí lze jako záchrannou medikaci použít tramadol, morfin IR a někdy i nesteroidní analgetikum. Transdermální fentanyl je možno použít i u pacientů s renální a jaterní nedostatečností.

### Buprenorfin

Buprenorfin je parciální  $\mu$  agonista a antagonist na  $\kappa$  receptoru. Jelikož jeho terapeutické dávky jsou ekvianalgetické se silnými opioidy, je řazen do této skupiny (1). U buprenorfinu je uváděn stropový efekt, ale jeho klinický význam je nejistý. V dávkách do 4 mg/den se neuplatňuje. Dle příbalového letáku je uváděna maximální dávka 140 ug/hod což odpovídá cca 3,2 mg/24 hod. Buprenorfin je k dispozici v matrixovém systému ve třech dávkách (Transtec 35, 52,5 a 70). Jako záchranné analgetikum lze využít sublinguální buprenorfin (Temgesic), ale i tramadol a dokonce morfin IR i když jde o  $\mu$  agonistu (teoretický předpoklad, že buprenorfin jako parciální agonista může snižovat efekt plného agonisty morfinu, se v klinické praxi nepotvrdil). Matrixový systém umožňuje redukci dávky symetrickým odstřížením náplasti a tím jemnější titraci opioidu.

### Výhody silných opioidů:

- nejsou to parenchymově toxická analgetika
- neovlivňují hematopoézu
- neovlivňují koagulační systém
- nepřinášejí riziko gastropatie
- často umožní zjednodušení farmakoterapie.

**Tabulka 1. Srovnání vybraných parametrů transdermálních opioidů**

| parametr                                    | fentanyl TTS    | buprenorfin TDS    |
|---------------------------------------------|-----------------|--------------------|
| vztah k receptorům                          | plný agonista   | parciální agonista |
| stropový efekt                              | ne              | ano                |
| doba účinku                                 | 72 hod.         | 72 hod.            |
| aktivní metabolit                           | ne              | ano                |
| použití u dětí (do 18 let)                  | možné           | nedoporučuje se    |
| použití u pacientů s jaterním onemocněním   | možné           | možné              |
| použití u pacientů s ledvinovým onemocněním | možné           | možné              |
| použití v těhotenství                       | nedoporučuje se | kontraindikace     |
| použití při kojení                          | nedoporučuje se | nedoporučuje se    |

## Nevýhody silných opioidů:

- spektrum vedlejších účinků – nauzea, zvracení, pruritus, sedace, ovlivnění kognitivních funkcí (na tyto vedlejší účinky vzniká zpravidla relativně záhy tolerance), obstrukce (tolerance nevzniká); vedlejší účinky jsou však zpravidla léčitelné
- aditivní potenciál – u pacientů z bolestí nepředstavuje problém, závisí na pečlivém výběru pacientů.

## Závěr

Je mnoho faktorů, jež ovlivňují výsledný efekt opioidů. Je důležité si uvědomit, že každý opioid je jiný. Dochází-li v průběhu léčby opioidy ke ztrátě analgetické účinnosti nebo k eskalaci vedlejších účinků, je někdy možno situaci vyřešit výměnou opioidu nebo změnou aplikační cesty. Tento postup se označuje jako rotace opioidů. Odpověď na opioidy je vysoce individuální. Jsou jedinci, kteří tolerují vysoké denní dávky opioidu při zlepšení fyzických a psychických funkcí a naopak, někteří pacienti vykazují až známky idiosynkrazie. Léčba opioidy vyžaduje individualizovaný přístup a zásadou je titrace proti bolesti. **Pro použití opioidu není rozhodující původ bolesti, ale její intenzita. Opioidy jsou zde proto, abychom je nemocným s bolestí podávali a ne jim je odpírali!** Časté jsou klinické situace, kdy nelze léčit kauzálně. Tak je tomu u klasického syn-

**Tabulka 2. Ekvivalenční dávky vybraných silných 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 – viz metadon – apod). 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. <sup>1</sup> mg     | 30         | 60         | 90         | 120        | 150         | 180         | 240          | 300          | 600 |
| Fentanyl TTS µg/hod (Durogesic) | 12,5       | 25         |            | 50         |             | 75          | 100          | 125          | 250 |
| Buprenorfin TDS µg/h (Transtec) | 17,5       | 35         | 52,5       | 70         | 87,5        | 105         | 140          |              |     |
| Oxykodon mg p.o. (Oxycontin)    | 20<br>(15) | 40<br>(30) | 60<br>(45) | 80<br>(60) | 100<br>(75) | 120<br>(90) | 160<br>(120) | 200<br>(150) | 400 |
| Hydromorfon mg p.o. (Palladone) | 4          | 8          | 12         | 16         | 20          | 24          | 32           |              |     |

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).

dromu chronické bolesti. Silné opioidy jsou jednou z efektivních možností. Předpokladem úspěšnosti léčby jsou od počátku aktivní opatření proti vedlejším účinkům opioidů (nevolnost a zvracení, obstrukce), ale tato problematika přesahuje rámec tohoto sdělení. Léčba chronické bolesti opioidy představuje pro lékaře zpravidla dlouhodobý postup. Není o pouhou automatickou preskripci, ale o průběžné komplexní monitorování a vyhodnocování stavu. Cílem léčby chronické bolesti opioidy je: 1) dosažení alespoň částečné kontroly bolesti, 2) zlepšení funk-

čního stavu a 3) zlepšení kvality života nemocného. Obecně lze konstatovat, že léčba chronické bolesti je v České republice nedostatečná. Opioidy jsou jednou z možností kvalitní léčby chronické bolesti, která u řady pacientů doposud nebyla vyzkoušena.

## MUDr. Jan Lejčko

Centrum pro léčbu bolesti, ARK, FN Plzeň  
E. Beneše 13, 301 00 Plzeň  
e-mail: lejcko@fnplzen.cz

## Literatura:

1. Kolektiv autorů. Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti. Bolest 2004; Suplementum 1: 9–18.
2. Lejčko J. Dlouhodobá léčba opioidy u chronické nenádorové bolesti. Bolest 2003; 3: 147–153.
3. Maher Timothy J. Opioids/Bench. Howard S. Smith et al. Drugs for Pain. Philadelphia, Hanley&Belfus, Inc, 2003; pp83.
4. Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. J Pain Symptom Manage 1996; 11: 203–217.
5. Transdermal fentanyl for osteoarthritis pain: sub-group analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in the Czech republic. Poster, P Ševčík, M Hák, R Hříb, H Dejmková, J Lejčko, J Kozák; Poster, EULAR, 6/2005, Vídeň.