

# Farmakoterapie bolesti – analgetika a adjuvantní analgetika

**MUDr. Jan Lejčko**

Anesteziologicko-resuscitační klinika FN, Plzeň

Základem léčby akutní (AB) i chronické bolesti (CHB) je farmakoterapie. U AB se uplatňují především analgetika. V léčbě CHB nachází využití vedle neopioidních a opioidních analgetik velká škála lékových skupin, jako jsou antidepresiva, antikonvulziva, lokální anestetika, svalová relaxancia, topicky podávaný kapsaicin a další. Algoritmus farmakoterapie dle WHO postavený na třístupňovém analgetickém žebříčku lze rovněž bez rozdílu uplatnit i u chronické nenádorové bolesti (CHNNB). Opioidy mají klíčové postavení v léčbě intenzivní bolesti. Opioidy však nejsou efektivní u všech typů bolesti a jejich podávání může vést k rozvoji závažných vedlejších účinků.

**Klíčová slova:** analgetika, analgetický žebříček, tolerance, závislost.

## *Pharmacotherapy of pain – analgesics and adjuvant analgesics*

Pharmacotherapy is the cornerstone of pain management of acute and chronic pain. Analgesics play a dominant role in acute pain. A variety of drug classes are used to treat chronic pain, including non-opioid and opioid analgesics, antidepressants, anticonvulsants, local anaesthetics, muscle relaxants, topical capsaicin, and others. The WHO stepped approach to the treatment of chronic cancer pain, progressing from non-opioids to strong opioids, is equally applicable to chronic pain of non-cancer origin. Opioid medications are the mainstay for the clinical management of severe pain. However, opioids are not beneficial in all types of pain and they may result in unfavourable side effects.

**Key words:** analgesics, analgesic ladder, tolerance, dependence.

Analgetika jsou léčiva používaná k potlačení bolesti. Podle základního mechanismu účinku lze vlastní analgetika rozdělit na neopioidní a opioidní.

1. Neopioidní analgetika – jejich společný mechanismus účinku spočívá v inhibici cyklooxygenázy. Můžeme rozlišit následující skupiny neopioidních analgetik.

a) Analgetika – antipyretika, jsou to látky s analgetickým a antipyretickým účinkem, ale antiflogistický efekt chybí (paracetamol a deriváty fenazonu). Z tradičních důvodů se do této skupiny někdy řadí i kyselina acetylosalicylová, která je však ve skutečnosti klasickým prototypem nesteroidního antiflogisti-

ka se všemi jeho farmakodynamickými vlastnosťami, vrátane profilu nežádúcich účinků.

- b) Nesteroidní antirevmatika – antiflogistika (NSA), jsou to látky, které mají vedle analgetického a antipyretického účinku také výrazné protizánětlivé vlastnosti. NSA se dále dělí podle schopnosti selektivně blokovat COX I a II. Z algeziologického hlediska patří zejména neselektivní NSA k základnímu typu analgetik, která jsou účinná především u nociceptivního typu bolesti, zejména v případech se zánětlivou složkou patologického procesu.
  - c) Ostatní neopioidní analgetika – obtížnost léčby některých algických syndromů je motorem vývoje nových typů látek, jejichž mechanismus analgetického účinku je jiný, než u předchozích skupin analgetik. Takovou substancí je ziconotid. V budoucnu lze očekávat příchod dalších látek (kanabinoidy, antagonisté cholecystokininu apod).
2. Opioidní analgetika – jejich analgetický účinek je zprostředkovan obsazením opioidních receptorů. Podle dominantního charakteru vazby na opioidní receptory rozlišujeme opioidní agonisty (morfin, fentanyl, oxycodon, piritramid, hydromorfon, petidin, kodein a jeho deriváty), parciální agonisty (buprenorfin), agonisty-antagonisty (pentazocin, nalbufin) a antagonisty (naloxon). V mechanismu analgetického účinku některých opioidů (tramadol) hraje důležitou roli ovlivnění systémů neurotransmisí, které se podílejí na zpracování bolestivého signálu.

Farmakoterapie je základním postupem v léčbě akutní i chronické bolesti. V léčbě bolesti mají pevné postavení i látky se specifickým analgetickým účinkem, které vytvářejí nehomogenní skupinu léčiv označovanou v algeziologii jako adjuvantní analgetika (AA), nebo-li koanalgetika. Jedná se o léčiva, primárně určená pro jinou indikaci, než je bolest (např. epilepsie, deprese atd.), ale pro svůj specifický analgetický účinek se používají buď samostatně (neuropatická bolest), nebo jako doplnění základní analgetické terapie. Z hlediska jejich indikace rozlišujeme:

- AA víceúčelová – působí u všech typů chronické bolesti (kortikosteroidy,  $\alpha 2$  agonisté, antidepresiva)
- AA pro neuropatickou bolest – antikonvulziva, lokální anestetika, kalcitonin, sympatolytika, antagonisté NMDA receptoru
- AA pro muskuloskeletální bolest – centrální myorelaxancia
- AA pro nádorovou bolest (somatostatin, kalcitonin, bisfosfonáty...)

### Strategie farmakoterapie bolesti

Základním obecným algoritmem farmakoterapie bolesti je třístupňový analgetický žebříček WHO pro léčbu nádorové bolesti. Podle třístupňového žebříčku WHO se u mírných bolestí doporučuje začínat s neopioidními analgetiky (1. krok nebo stupeň). Pokud to nestačí (středně silná bolest), mají se přidat slabá opioidní analgetika (2. krok, stupeň), a pokud ani to nestačí (silná bolest), mají se slabé opioidy vyměnit za silné (3. krok, stupeň). Dále se počítá s uplatněním tzv. adjuvantních analgetik (koanalgetika), která mohou tlumit některé typy

bolestí a pomocných léků, určených k léčbě vedlejších účinků analgetik.

WHO žebříček byl koncipovaný pro terapii nádorové bolesti, kde se postupuje „zdola nahoru“, tj. od slabších analgetik k silnějším. Tento směr volby analgetik je stejný i u chronické nenádorové bolesti. Naproti tomu u akutní bolesti se uplatňuje naopak postup „shora dolu“, tj. iniciálně mají přednost silnější a rychleji působící opioidní analgetika.

## Obecné zásady farmakoterapie bolesti

- Volba a vedení analgetické léčby vychází z pacientova údaje o intenzitě a charakteru bolesti, z konkrétního klinického stavu a z předpokládaného patofyziologického mechanismu bolesti. *Nerozhoduje biologický původ bolesti (nádorová, nenádorová), ale její intenzita.*
- Při výběru léčiva z analgetického žebříčku se u AB uplatňuje postup „shora dolů“ (step down), u CHNNB postup „zdola nahoru“ (step up).
- U intenzivní AB je na místě parenterální podání analgetika, event. i opioidu (např. anginozní bolest při akutním infarktu myokardu, renální a žlučnicková kolika). Jinak má jednoznačnou přednost neinvazivní podávání analgetik – p. o., transdermálně, rektálně.
- Z hlediska časového faktoru jsou u AB nejvýhodnější analgetika s rychlým nástupem účinnosti,

ku, u CHB se analgetika podávají podle časového plánu a předchází se tak rozvoji bolesti.

- Analgetika titrujeme proti bolesti a používá se nejnižší analgeticky efektivní dávka.
- Kombinace neopioidních a opioidních analgetik má aditivní účinek. Aditivní efekt má i kombinace analgetik s adjuvantními analgetiky a paracetamolu s NSA. Zásadně se nekombinují jednotlivá NSA (zvýšené riziko vedlejších účinků).
- Analgetickou léčbu je nutno individualizovat z hlediska volby i dávky analgetika.
- Od počátku je nutná monitorace účinnosti léčby a vedlejších účinků analgetik. Je správné některým vedlejším účinkům předcházet – např. podáním antiemetika, laxativa.
- U některých typů CHNNB je na místě pacienta vybavit záchranou medikací k řešení průlomové a incidentální bolesti.
- Prospěšnost analgetické léčby by měla zřetelně převyšovat její vedlejší projevy.

## Neopioidní analgetika

Neopioidní analgetika patří mezi celosvětově nejčastěji předepisované léky. Společným mechanismem účinku je inhibice cyklooxygenázy, která katalyzuje vznik prostaglandinů z arachidonové kyseliny. Prostaglandiny hrají významnou roli v patofyziologii zánětu a bolesti. Tyto účinky jsou u různých neopioidních

**Tabulka 1.** Analgetický žebříček WHO

<b>III. stupeň – silná bolest</b>		
<b>I. stupeň – mírná bolest</b>	<b>II. stupeň – středně silná bolest</b>	silné opioidy +/- neopioidní analgetikum
neopioidní analgetikum	slabý opioid + neopioidní analgetikum	
+/- koanalgetika a pomocná léčiva		

analgetik vyjádřeny v různé míře jak v periferních tkáních, tak ve strukturách CNS, které mají vztah ke zpracování bolesti (např. zadní rohy míšňní). Neopioidní analgetika zasahují i do působení dalších mediátorů zánětu a uplatňují se ještě i jiné mechanismy účinku. Výhodou neopioidních analgetik je nulový potenciál pro vznik fyzické a psychické závislosti. Problémem není ani rozvoj tolerance na analgetický účinek. Z hlediska indikace to jsou analgetika pro mírnou a středně silnou bolest.

Na vnímání bolesti se podílí často více typů patofyziologických mechanismů. To je podkladem pro racionální kombinace neopioidních analgetik. Jak vyplývá z Oxfordské „ligy analgetik“, za prokázanou a analgeticky efektivní se dnes považuje zejména kombinace paracetamolu s opioidy (Kršák, 2006). Logická je i kombinace paracetamolu se spazmolytiky nebo s NSA.

### Salicyláty a další NSA

Salicyláty a další NSA jsou slabé organické kyseliny, jež mají tendenci ke kumulaci v kyselém zánětlivém prostředí, v ledvinách, v GIT, v buňkách endotelu a kostní dřeni. Jejich vazba na plazmatické proteiny je značná. Stav spojený s hypoalbuminemií (kachexie, malnutrice) jsou spojeny se zvýšením hladin NSA s možným rozvojem toxicity. NSA se prakticky kompletně resorbují z GIT. Mají analgetický, antipyretický, protizánětlivý a antiagregační účinek. Analgetický efekt závisí na velikosti dávky, který se však zvyšuje jen do určité mezní dávky (stropový efekt). Dávka potřebná k navození analgezie bývá nižší než antiflogistická. Výskyt nežádoucích účinků stoupá s délkou léčby a závisí na velikosti dávky.

Jednou z hlavních nevýhod NSA je riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků, zejména krvácení do GIT. Riziko je zvýšené nejen u vředové choroby a po vyšších dávkách, ale i u starších osob (nad 65 let), při současném podávání kortikoidů, antikoagancií nebo dalších NSA. Riziko krvácení do GIT prokazatelně snižuje současné podávání inhibitorů protonové pumpy a misoprostolu. Kromě toho, zejména ve vyšším věku, je při léčbě s NSA riziko závažných kardiovaskulárních (kongestivní srdeční selhání, infarkt myokardu, iktus, hypertenze) a renálních (cave hypovolemie, diuretika, ACE inhibitory,  $\beta$ -blokátory) nežádoucích účinků. Proto se doporučuje dávat u seniorů přednost paracetamolu, opioidům, případně jejich kombinaci před NSA. Relativní riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků je u jednotlivých NSA různé (může být minimální až vysoké). Je minimální u nejnovějších NSA, selektivních inhibitorů COX-2 (koxiby – např. parecoxib, etorikoxib) a největší u klasických NSA, které tlumí COX-1 i COX-2 (neselektivní inhibitory COX), i když i mezi nimi jsou značné rozdíly (nejmenší riziko má ibuprofen). U tzv. preferenčních inhibitorů COX-2, které blokují COX-2 mnohem více než COX-1 (např. nimesulid a meloxicam), se předpokládá menší riziko gastrointestinálních účinků než u starších NSA. Pro působení v CNS svědčí i některé další vedlejší účinky, jako je sedace, vertigo, poruchy kognitivních funkcí a smyslového vnímání, změny nálady a vzácně aseptická meningitida. NSA ovlivňují koagulační systém. Kyselina acetylosalicylová (KAS) má ireverzibilní antiagregační účinek daný selektivní inhibicí COX-1 (KAS je nutno vysadit týden před plánovanou operací), u klasických NSA je tento efekt reverzibilní (stačí ukončení léčby 3 dny před

plánovanou operáci) a u COX-II je tento účinok prakticky eliminován. KAS, ale i jiná NSA, mohou vyvolat zejména u astmatiků respirační komplikace s bronchospazmem. Závažné mohou rovněž být interakce s některými léky: warfarin (krvácivé komplikace), SSRI (krvácení do GIT), lithium (zvýšení hladiny), metotrexát (zvýšení hladiny).

Indikace NSA z hlediska léčby bolesti jsou: obecně mírná až středně silná bolest (např. traumatická a pooperační bolest, běžná krátkodobá bolest – virózy, dentální bolest), bolest se zánětlivou komponentou, revmatoidní artritida a jiné zánětlivé artopatie, bolest při osteoartróze, dysmenorea, bolest při kostních metastázách a jiná nádorová bolest, akutní dna, bolesti hlavy, biliární a renální kolika.

Kontraindikace NSA jsou: anamnéza hypersenzitivity na KAS a jiná NSA, těhotenství (zejména třetí trimestr – předčasné uzavření ductus arteriosus) a laktace, krvácivé choroby a poruchy koagulace, aktivní vředová choroba, Crohnova choroba a ulcerózní kolitida, opatrnost je nutná ve věku nad 60 let, u hepatopatie, nefropatie, srdečního onemocnění a je-li pozitivní anamnéza vředové choroby a krvácení do GIT.

Při volbě NSA je důležité si uvědomit, že v ekvipotentních dávkách je klinická analgetická účinnost jednotlivých NSA obdobná, ale individuální odpověď pacienta se může lišit. Při nedostatečné analgetické účinnosti se doporučuje zkusit NSA z jiné chemické skupiny. Svým účinkem však může překvapit NSA i ze stejné skupiny. Všeobecně lze konstatovat, že neexistuje nějaká specifická indikace pro určité NSA (jistou výjimkou je indometacin – viz. dále). Velmi dobrý analgetický účinek tyto látky vykazují u bolesti se zánětlivou složkou. U neuropatické bolesti je

jejich analgetický účinek většinou nedostatečný až nulový. NSA se mezi sebou liší svou dávkovou účinností (potencí), farmakokinetickými vlastnostmi (zejména eliminačním poločasem) a výskytem nežádoucích účinků. To má význam pro výběr vhodného agens pro danou klinickou situaci (uvedena jsou NSA vhodná pro léčbu bolesti v ČR).

*Kyselina acetylsalicylová* již byla jako analgetikum překonána jinými účinnějšími a bezpečnějšími NSA, zejména ibuprofenem. Pro riziko rozvoje encefalo-hepatálního selhání (Reyeův syndrom) již byla KAS vyřazena z pediatrické praxe. Maximální denní dávka z indikace léčby bolesti je 3 000 mg. Hlavní indikací KAS je dnes antiagregační léčba.

*Ibuprofen* je nescifické NSA s nejlepším bezpečnostním profilem (nízká gastrotoxicita), má krátký eliminační poločas, málo interferuje s vazbou kumarinových derivátů na bílkoviny, je dobře snášen, má dobrý analgetický a nižší protizánětlivý účinek. Je efektivní u akutní bolesti, dysmenorey i u chronické revmatoidní bolesti. Jednotlivá dávka je 200–800 mg, denní dávka do 2 400 mg (3 200 mg). V USA je schválen i pro období laktace. Ibuprofen je analgetikum a anti-pyretikum vhodné v dávce 20–30 mg/kg/den i pro pediatrickou praxi. *Ketoprofen* má vyrovnaný analgetický a protizánětlivý účinek, rychlou absorpci, krátký eliminační poločas. Nevýhodou je vyšší výskyt gastrotoxicity. Počáteční dávka je 2x až 3x denně 100 mg.

*Naproxen* je účinně středně potentní analgetikum se středně dlouhým poločasem eliminace. Dostupný je jako báze nebo sodná sůl. Preparáty se sodnou solí mají rychlý nástup účinku a jsou proto vhodné pro akutní bolest (migréna, po-

operační bolest, dysmenorea). Doporučené dávkování je 250–500 mg 2x denně.

*Kyselina tiaprofenová* je efektivní NSA s krátkým biologickým poločasem. Doporučené dávkování je 2–3x denně 300 mg.

*Diklofenak* je potentní NSA s krátkým eliminačním poločasem, s o něco vyšší aktivitou na COX-2 ve srovnání s COX-1 a relativně nízkou incidencí vedlejších gastrointestinálních účinků. K dispozici je mnoho galenických forem, které umožňují jak rychlý nástup účinku, tak postupné uvolňování. V důsledku efektu prvního průchodu má nižší biologickou dostupnost (cca 50%) než jiná NSA a o něco vyšší hepatotoxicitu. Jednotlivá dávka je 25–50 mg p.o. s maximální denní dávkou 150 mg.

*Indometacin* má silný analgetický a protizánětlivý efekt, krátký biologický poločas, celkově vyšší výskyt nežádoucích účinků, vyšší podíl vedlejších účinků ze strany CNS (bolesti hlavy, vertigo, kognitivní poruchy, insomnie, deprese). U Bechtěrovovy choroby bývá analgeticky účinnější než jiná NSA. Je nevhodný pro dlouhodobou léčbu a v dětském věku. Do určité míry specifickou indikací je chronická paroxysmální hemikranie.

*Piroxikam* má dlouhý eliminační poločas, pomalejší nástup účinku a poměrně vysokou gastrotoxicitu, je vhodný spíše pro chronickou bolest.

*Nimesulid* a *meloxicam* jsou preferenční inhibitory COX-2. *Nimesulid* je dobré analgetikum s maximální dávkou 2x100 mg. Pro riziko hepatotoxicity není vhodný pro dlouhodobou léčbu. *Meloxicam* je spíše antirevmatikum než analgetikum.

### COX-2 inhibitory

Ve srovnávání s nescifickými NSA nejsou COX-2 inhibitory účinnější analgetika. Prokázaná

je nižší GIT toxicita a z hlediska chirurgické problematiky je přínosný deficit zásahu do procesu hemostázy. Při užití COX-2 inhibitorů v pooperační analgezií klesá požadavek na dávku opioidů a tím se snižuje výskyt jejich vedlejších účinků. Zvyšuje se tak kvalita pooperační analgezie. Tento „opioidy šetřící efekt“ je však možno znamenat i u klasických NSA a paracetamolu. Vhodnou indikací pro COX-2 inhibitory může být jejich využití v rámci preemptivní analgezie (blokáda rozvoje hyperalgezie). Nevýhodou je vysoká cena léčiv z této třídy neopioidních analgetik. Pro staticky významný výskyt nežádoucích kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních efektů byl ztažen *rofekoxib*.

*Parekoxib* je prekurzor valdekokibu a je to jediný COX-2 inhibitor dostupný v parenterální formě. Indikací je akutní bolest, zejména pooperační analgezie, preemptivní analgezie a posttraumatická analgezie. Novou kontraindikací je pooperační analgezie u pacientů po CABG (koronární by-pass). To samé platí pro p.o. valdekokib. Dávka parekokibu pro pooperační analgezií je 2x20 až 2x40 mg i.v. po 12 hod.

Ostatní koxiby (*celekoxib*) jsou z indikace analgetické léčby indikované u nemocných s rizikem krvácení do GIT, kde není podání klasických NSA možné. Aktivní gastroduodenální choroba je však i pro koxiby jasnou kontraindikací. *Etorikoxib* má velmi rychlý nástup účinku a je analgeticky efektivní u dnaveho záchvatu.

### Analgetika-antipyretika

Z této lékové skupiny se v současné době používá paracetamol a deriváty pyrazolonu.

*Paracetamol* (acetaminofen) je jedno z nejčastěji předepisovaných léčiv. Analgetický a antipyre-

tický účinok je dán inhibíci tvorby prostaglandínů v CNS, periférny účinok je pravdepodobne nesignifikanntní. Pro dospělého jsou analgeticky účinné dávky 500–1 000 mg do celkové denní dávky 4 000 mg. U dětí je doporučená jednotlivá dávka až 15 mg/kg a neměla by být překročena denní dávka 90 mg/kg. Toxicita paracetamolu je závislá na dávce. Dávka nad 5–7 g může být pro dospělého již hepatotoxická. Aditivní analgetický účinek má kombinace s NSA, opioidy (kodein, tramadol, oxykodon) a kofeinem. Tyto kombinace jsou častou součástí kombinovaných analgetik. Paracetamol se vyznačuje nízkým výskytem nežádoucích účinků. Nejsou známé závažné lékové interakce. Je jej možno podávat i u renální insuficience, neovlivňuje koagulační kaskádu (u intoxikace s paracetamolem bývá vyšší INR), nevyvolává iritaci GIT a v terapeutických dávkách je využitelný po krátkou dobu i u chronické hepatopatie (aktivní jaterní onemocnění je však kontraindikací). Resorpce z GIT je prakticky kompletní a vazba neplazmatické bílkoviny nízká. Paracetamol je analgetikum vhodné pro období gravidity a laktace. K dispozici je v řadě lékových forem včetně možnosti parenterální aplikace. Indikace paracetamolu jsou: mírná až středně silná bolest, myoskeletální bolest, bolest při osteoartróze velkých kloubů (první linie léčby bolesti), bolesti hlavy, akutní a chronické bolesti zad, pooperační bolest (jako monoanalgetikum pro operace menšího rozsahu a jako součást multimodální analgezie u velkých operací), dentální bolest, nádorová bolest (aditivně s opioidy). Kontraindikací paracetamolu je aktivní hepatopatie, hladovění, malnutriční stavy a aktivní alkoholismus (stavy s možným deficitem glutationu, který je nezbytný pro detoxikační mechanismy). Význam paracetamolu jako analgetika stoupá. Jeho zdánlivá neúčinnost je často dána

nedostatečným dávkováním. S výjimkou bolesti se zánětlivou složkou je analgetická efektivita paracetamolu v plnohodnotném dávkování srovnatelná s NSA a COX-2 inhibitory. Mnohem příznivější profil vedlejších účinků, ve srovnání s NSA, z něj činí analgetikum první volby vhodné pro všechny věkové skupiny.

Deriváty pyrazolonu jsou látky s dobrou analgetickou účinností, bez závažného gastrointestinálního rizika a neovlivňují agregaci trombocytů. Vzácně mohou způsobit nebezpečné poruchy krvetvorby nebo anafylaktické šokové reakce. Proto jde spíše o analgetika poslední volby a pyrazolony nejsou vhodné pro chronickou bolest. Z této skupiny je k dispozici *metamizol* (má i výhodný spazmolytický účinek) a *propyfenazon*, jako součást kombinovaných spazmo-analgetických přípravků.

### Ostatní neopioidní analgetika

Mechanismus účinku těchto analgetik není podmíněn inhibíci cyklooxygenázy nebo aktivací opioidních receptorů. V současné době se z této skupiny analgetik stává pro klinickou praxi dostupným *ziconotid*. Je to syntetický peptid s vysokou afinitou k N-typu kalciových kanálů, které jsou přítomny ve vysoké hustotě v zadních rožích míšních. Blokáda influxu kalcia inhibuje uvolnění neurotransmiterů důležitých pro přenos nociceptivní informace. U zikonotidu byla v klinických zkouškách prokázána analgetická efektivita u refrakterní formy chronické bolesti zejména neuropatického typu. Nebyla zaznamenána deprese respirační aktivity a ani při dlouhodobém podávání nebyl pozorován rozvoj tolerance. Nebylo prokázáno ani riziko rozvoje fyzické a psychické závislosti. Ziconotid je indikován pro intratekální aplikaci k léčbě těžkých forem chronické bolesti pomo-

cí implantabilních dávkovacích systémů v rámci specializované algeziologické péče.

### Opioidní analgetika

Opioidní analgetika jsou látky se schopností vazby na opioidní receptory s následným rozvojem analgetického účinku (Lejčko, 2003). Opioidy se váží na specifické receptory, které jsou distribuovány v CNS spinálně i supraspinálně a podle nejnovějších poznatků i v periferních tkáních. U lidí rozlišujeme 3 typy opioidních receptorů:  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ . Výsledný farmakodynamický efekt opioidů je dán vzájemnou interakcí mezi opioidem a receptory. Z farmakologického hlediska se opioidy mezi sebou vzájemně liší podle míry aktivace opioidních receptorů a podle stupně afinity k nim. Tyto rozdíly jsou podkladem pro dělení opioidů do 4 kategorií:

- Plní agonisté – mají afinitu k  $\mu$ ,  $\kappa$  a  $\delta$  receptoru s vysokou vnitřní aktivitou (např. morfin, fentanyl, oxycodon, hydromorfon). Agonizmus na  $\mu$  receptoru je u této skupiny dominantní.  $\mu$  agonisté dokáží receptor aktivovat maximálně. Zvyšováním dávky se stupňuje i analgetický účinek. Jejich užití v klinické medicíně neblokuje tzv. stropový (ceiling) efekt. Proto jsou  $\mu$  agonisté vhodnými kandidáty na léčbu intenzivní akutní, nádorové i chronické nenádorové bolesti. Tyto opioidy jsou označovány jako tzv. silné opioidy (strong opioids), dříve anodyna.
- Parciální agonisté – mají silnou afinitu k  $\mu$  receptoru, avšak s nižší vnitřní aktivitou (buprenorfin) a  $\mu$  receptor aktivují jen částečně. Teoreticky se u nich může uplatnit stropový efekt.
- Agonisté-antagonisté – mají afinitu k receptoru  $\kappa$  nebo  $\delta$  s různě vyjádřenou vnitřní

aktivitou. Afinitu mají i k receptoru  $\mu$ , ale bez vnitřní aktivity (pentazocin, nalbufin, butorfanol). U této skupiny se uplatňuje stropový efekt. Buprenorfin, který je zároveň k antagonistu, je možno rovněž řadit do kategorie agonista-antagonista, ale profil působení na opioidních receptorech je ve srovnání s výše uvedenými opioidy této skupiny obrácený.

- Antagonisté – mají afinitu k receptoru  $\mu$ ,  $\kappa$  a  $\delta$ , ale bez vnitřní aktivity (naloxon). Používají se v klinické medicíně k antagonizaci opioidních účinků, zejména útlumu dechového centra a obstipace indukované opioidy.

Z praktického hlediska se opioidy dělí na slabé (stačí běžný recept) a silné (nutný je recept s modrým pruhem). Silné opioidy patří mezi omamné látky zařazené do seznamu I podle „Jednotné úmluvy o omamných látkách“ (příloha č. 1. k zákonu č. 167/1998 Sb. o návykových látkách) a jsou označeny paragrafem (§).

Hlavním farmakodynamickým účinkem opioidů je útlum vnímání bolesti bez ztráty vědomí – analgezie. Důležité je mezi sebou odlišit dva pojmy: analgetická účinnost (tzn. farmakologická či biologická účinnost) a dávková účinnost (tzv. analgetická potence). Silné opioidy se mezi sebou liší právě svojí dávkovou účinností, která je dána fyzikálně-chemickými vlastnostmi a jejich afinitou k receptoru (Kršiak, 2006). Např. fentanyl má cca 100x vyšší dávkovou účinnost než morfin. Biologický účinek fentanylu a morfinu je však shodný – jde o plné agonisty, jejichž analgetický účinek závisí na schopnosti aktivovat  $\mu$  receptor a ta je shodná. Dochází k ní jen v odlišné dávce (10 mg morfinu = 0,1 mg fentanylu).



Znalosť dávkovej účinnosti je nezbytná pre pochopenie ekvianalgetických vzťahů medzi opioidy a cestami jejich aplikácie (tabuľka 1). Opioidy môžu spôsobiť emocionálny odpojenie s eufórií a odpoutaním od stresovej situácie, môžu viesť i k dysforii, zmatenosti a psychomotorickému útlumu. Míóza je patognomická pro delší expozíciu opioidů. Riziko útlumu dechového centra je při titraci opioidu proti bolesti malé, přehnaně zdůrazňované, ale nelze je podceňovat. Léčebně využitelný je potenciál silných opioidů potlačit extrémní dušnost a antitusický efekt. Relativně častá bývá nauzea a zvracení. Stimulací vagu vzniká bradykardie. Hypotenze je způsobena dilatací kapacitního řečiště. Zvýšení tonu hladkého svalstva vede ke snížení motility GIT s obštipací a je příčinou retence moče. Při léčbě s opioidy lze někdy pozorovat pruritus a histaminogenní efekt může evokovat až bronchospasmus.

Nežádoucí účinky lze odvodit z farmakodynamických vlastností. Téměř žádný z nich při adekvátním terapeutickém postupu neohrožuje život pacienta. Podle pořadí jsou nejčastější: obštipace, nevolnost, zvracení, sedace, pruritus, retence moči, závratě, dezorientace, myoklony, útlum dechu a psychická závislost. Nežádoucí účinky opioidů se mají intenzívně léčit, ale ještě účinnější je jim předcházet (laxativa, antiemetika). Většina z nich převážně během týdne odezní. Tolerance však nevzniká na obštipaci a míózu. Tolerance na analgetický účinek se rozvíjí většinou pozvolna a nepředstavuje vážný problém léčby opioidy. Problémem dlouhodobé léčby může být rozvoj abnormální percepce bolesti – hyperalgie. Ta může vznikat zejména při nekritickém zvyšování dávky opioidu bez náležité analgetické odezvy.

Vnímavosť k opioidům je veľmi individuálna. O tom rozhodujú tri faktory: väzba na opioidní receptory, farmakokinetické vlastnosti a genetický polymorfizmus ovplyvňujúci metabolizmus opioidů. To se týká jak dávkování, tak reaktivity k jednotlivým agens. Platí, že každý opioid je jiný. Nelze-li dosáhnout analgezie určitým agens (nevládnutelné vedlejší účinky, rozvoj tolerance), je možno uplatnit princíp rotace opioidů a ověřit, jaká bude léčebná odezva na další opioid.

Opioidy patří podobně jako paracetamol mezi nejbezpečnější analgetika. Mají proti skupině NSA nesporné výhody: nejsou toxické pro parenchymatózní orgány, hematopoézu, neovplyvňují koagulační systém a nezpůsobují gastropatii. Z tohoto hlediska to jsou často jediná vhodná analgetika pro polymorbidní nemocné s různou mírou orgánové dysfunkce a s častou nezbytnou konkomitantní léčbou (kortikoidy, warfarin, antiagregancia). Pravděpodobnost vzniku psychické závislosti u pacientů bez rizikové anamnézy (abúzus alkoholu, psychofarmak, jiný typ závislosti) je nízka. Každý pacient dlouhodobě léčený opioidy však musí být považován za fyzicky závislého. Tzn. při náhlém vysazení těchto analgetik se může rozvinout abstinenční syndrom. Proto se opioidy při dlouhodobé léčbě musí vysazovat podle principu obrácené titrace. Opioidy jsou při intenzivní bolesti indikované i v průběhu gravidity. Pro plod je rizikové perinatální období, kdy je nebezpečí útlumu dechového centra. Dalším rizikem pro plod je dlouhodobé užívání opioidů matkou (jako u toxikomanie), kdy je nutno počítat s fyzickou závislostí novorozence.

Základní indikací opioidů je silná akutní bolest (např. bolest anginózní, viscerální, ischemická, pooperační), nádorová i chronická nenádorová

bolest (např. chronické dorzalgie, osteoartróza, bolestivá forma diabetické polyneuropatie, bolesti při ulcus cruris). Nerozhoduje biologický původ bolesti, ale její intenzita (viz. základní principy farmakoterapie bolesti – třístupňový žebříček analgetik). Opioidy lze podávat ve všech věkových skupinách. Důležitým předpokladem je neúčinnost neopioidních analgetik a ověření senzitivity bolesti k opioidům (Portenoy, 1996). U chronické bolesti je vedle analgetického účinku ukazatelem efektivní léčby i zlepšení kvality spánku a funkčního stavu. Jejich účinnost u neuropatické bolesti je srovnatelná s antineuropatickými léky. Opioidy by neměly být podávány u bolesti, u níž nelze předpokládat její organický podklad. Opatrnosti je třeba u stavů s nitrolební hypertenzí, hypotyreózy a u všech stavů s orgánovou insuficiencí. Psychofarmaka (zejména benzodiazepiny) a alkohol zvyšují tlumivý efekt opioidů. Rozhodujeme-li o výběru vhodného opioidu, morfin již nelze jednoznačně považovat za opioid první volby. Ve srovnání s ostatními moderními opioidy má více nevýhod. Velkým problémem morfinu je i jeho bytostné sepjetí s opiofobií, jež blokuje adekvátní používání opioidů. Pro nociceptivní typ bolesti je vhodnou první volbou hydromorfon, u neuropatické bolesti se osvědčil oxykodon, tam, kde je dysfunkce GIT nebo rozsáhlá p.o. farmakoterapie, jsou první volbou transdermální opioidy a u seniorů se osvědčil transdermální buprenorfin.

### Opioidní agonisté

Jsou to analgetika určená pro středně silnou až silnou akutní i chronickou bolest. Parenterální lékové formy jsou indikovány pro akutní bolest, p.o. a transdermální pro chronickou bolest. Z tradičního farmakologického hlediska je základním opioidním

agonistou *morfin*. V literatuře bývá označován jako zlatý standard opioidní terapie akutní i chronické bolesti. Ze všech silných opioidů je také nejlevnější. Morfin slouží i jako komparátor pro nová opioidní analgetika. Výborným opioidem s příznivým profilem nežádoucích účinků (nižší výskyt nauzey a zvracení) je *piritramid*, dobře využitelný v pooperační analgezií a traumatologii. Nejčastěji používaný opioid v ČR je bohužel *petidin* (meperidin). V moderní algeziologii je však petidin považován za obsoletní opioid, jelikož přináší jen nevýhody: nejvyšší výskyt nauzey a zvracení, krátký poločas, neurotoxické metabolity, zvýšený potenciál pro vznik psychické závislosti. Potentní opioid *fentanyl* našel uplatnění i mimo oblast anesteziologie a v transdermální lékové formě je využíván v léčbě těžké chronické bolesti. Ke kontrole průlomové bolesti jsou ideální transmukózní formy vysoce lipofilních opioidů. Pro tuto indikaci bude již brzy dostupný fentanyl v intranazální, sublingvální a bukální formě.

Další silné opioidy pro léčbu chronické bolesti v p.o. formách s postupným uvolňováním jsou *hydromorfon* a *oxykodon*. *Kodein* a *dihydrokodein* jsou slabé opioidy indikované pro mírnou až středně silnou bolest. Kodein je analgeticky účinný až při uplatnění aditivního efektu ve spojení s neopioidními analgetiky.

### Opioidní agonisté-antagonisté

Jsou to analgetika určená pro středně silnou bolest. Řadí se mezi slabé opioidy. Indikací je především akutní bolest. Patří sem *pentazocin* a *nalbupfin*. Pro určitý psychomimetický potenciál nejsou agonisté-antagonisté vhodné pro léčbu chronické bolesti. Současné podání s opioidními agonisty je chybou, jelikož může vést k redukci analgetického účinku a u pacientů na dlouhodobé léčbě

se silnými opioidy vyvolat abstinenčný syndrom. K zajištění preskripce stačí běžný recept.

### Parciální opioidní agonisté

Do této skupiny patří *buprenorfin*, opioid se silnou vazbou na  $\mu$  receptor, který však aktivuje jen částečně. Současně má antagonistický účinek na  $\kappa$  receptor. Je to opioid vhodný pro léčbu silné chronické bolesti. Jeho analgetický účinek je ekvivalen analgeticky porovnatelný se silnými opioidy, mezi které se řadí. K dispozici je transdermální systém. Náplast se vyměňuje za tři a půl dne. Je velmi dobře tolerován i u seniorů, kde se osvědčilo i podávání nízkých dávek (dělení náplasti na  $\frac{1}{2}$  nebo až  $\frac{1}{4}$ ).

### Antagonisté opioidů

Do této skupiny patří *naloxon*, *naltrexon*, *metylnaltrexon* a *alvimopan*. Antagonistický efekt naloxonu se využívá v kombinovaném přípravku s oxykodonem, kde se využívá jeho antiobstipční efekt bez ovlivnění analgezie. Podobný účinek má parenterálně podaný metylnaltrexon. V těchto indikacích jde o kauzální léčbu opioidy – indukované obstipace.

### Ostatní opioidy

Do této skupiny patří *tramadol*, agens s duálním mechanismem účinku. Uplatňuje se jednak  $\mu$  agonistický účinek, který je však slabý, pravděpodobně významnější je inhibice zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu v CNS. Tramadol se řadí mezi slabé opioidy. Je k dispozici v řadě lékových forem vhodných pro léčbu akutní i chronické bolesti. Analgetický účinek u akutní bolesti je relativně slabý. Výhodný je aditivní efekt ve spojení s paracetamolem. Jeho význam jako analgetika stoupá s chronifikací algického stavu. Vedlejší

účinky jsou podobné jako u ostatních opioidů, ale bývají méně intenzivní. Rozvoj psychické závislosti na tramadolu není vzácný.

### Adjuvantní analgetika (AA)

Jedná se o skupinu léků, primárně určenou pro jinou indikaci, než je bolest. AA se užívají pro svůj analgetický efekt samostatně nebo jako doplněk při základní analgetické medikaci. Adjuvantní analgetika se dělí na 4 základní velké skupiny (Portenoy, 1999).

#### Víceúčelová AA – působí adjuvantně u většiny typů chronické bolesti.

- Antidepresiva (AD) I. generace – *amitriptylin*, titrační podávání, maximálně do 100 mg denně, riziko anticholinergních projevů, kontrindikace – glaukom, hypertrofie prostaty, arytmie. *Clomipramin*, nižší anticholinergní projevy, stejné dávkování. *Dosulepin*, dobře snášen, do 150 mg denně. AD II. a III. generace – *maprotilin*, *fluoxetin*, *paroxetin*, *citalopram* – jsou indikována v případě zvýšeného rizika AD I. generace. U AD III. generace (SSRI) se však vlastní analgetický efekt neprokázal. AD typu SNRI – *venlafaxin* je analgeticky účinnější než AD typu SSRI, podává se v jedné denní dávce 75–150 mg. Pro indikaci algické formy diabetické polyneuropatie je možno použít *duloxetin*.
- $\alpha$  2-adrenergní agonisté – *klonidin*, *tizanidin* mohou být účinné u chronické refrakterní bolesti s dysfunkcí sympatiku. Klonidin potlačuje projevy abstinenčního syndromu.
- Kortikosteroidy – mívají podpurný efekt u některých typů chronické refrakterní bolesti – *metylprednizolon*, *dexametazon* v ekvivalentních dávkách v počáteční nárázové

**Tabuľka 2.** Ekvianalgetické dávky opioidů (Metodický pokyn pro farmakoterapii bolesti, 2009)

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 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 (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 (300)
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	40	80
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).

dávce a následné udržovací. Riziko iritace GIT, poruchy tolerance glukózy, koagulopatie, osteoporózy atd.

### AA pro neuropatickou bolesť

- Antikonvulziva a GABA agonisté – *gabapentin* do 3600 mg pro die, *pregabalin* 150–600 mg pro die (výhodný bezpečnostní profil, nízký výskyt lékových interakcí a efektivita jsou faktory, pro které jsou gabapentin a pregabalin dnes považovány za léky první volby pro neuropatickou bolesť), *karbamazepin* do 1600 mg pro die, *kyselina valproová* do 1000 mg pro die, *klonazepam* do 4 mg pro die.
- Lokální anestetika – *mexiletin*, *trimekain* v pomalé infuzi, *lidokain 5%* v náplasti k léčbě lokalizované periferní neuropatické bolesti.
- *Kapsaicin 8%* v náplasti k léčbě lokalizované periferní neuropatické bolesti.

- *Kalcitonin* – býva efektívni u bolesti udržovanej sympatikem a u bolestí při osteoporóze.
- Sympatolytika – *prazosin, fenoxibenzamin* – při dysfunkci sympatiku.

### AA pro muskuloskeletánní bolest

- centrální myorelaxancia mohou mít analgetický efekt zejména u některých typů akutních bolestí zad (např. *tetrazepam, thiocholchicosid*).

**AA pro nádorovou bolest** – *somatostatin, bisfosfonáty*

### Literatura

1. Lejčko J. Dlouhodobá léčba opioidy u chronické nenádorové bolesti. *Bolest* 2003; 3: 147–153.
2. Kršíak M, Lejčko J, Doležal T. Opioidní analgetika. In: Rokyta R, Kršíak M, Kozák J. *Bolest*. Praha: TIGIS, 2006: 121–136.
3. Kršíak M, Lejčko J, Doležal T. Neopioidní analgetika. In: Rokyta R, Kršíak M, Kozák J. *Bolest*. Praha: TIGIS, 2006: 109–120.
4. Metodický pokyn pro farmakoterapii bolesti. *Bolest*, 2009, Supplementum 3.
5. Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 203–217.
6. Portenoy RK. Opioid and adjuvant analgesics. *Pain* 1999 – An Updated Review. Seattle: IASP Press, 1999: 3–18.

---

#### **MUDr. Jan Lejčko**

Anesteziologicko-resuscitační klinika FN  
E. Beneše 13, 301 00 Plzeň  
[lejcko@fnplzen.cz](mailto:lejcko@fnplzen.cz)

---