

Opioidové analgetiká v liečbe bolesti u paliatívneho pacienta

MUDr. Miroslav Ferenčík, MBA^{1,2,3}, doc. MUDr. Igor Martuliak, PhD.¹

¹FNsP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

²x – pain clinic, Bojnice

³Mobilný hospic Sv. Lujza, Prievidza

Paliatívnu starostlivosť potrebuje každý rok 40 miliónov ľudí, pričom až 78 % žije v krajinách s nízkymi a strednými príjmami a iba 14 % z tých, ktorí potrebujú paliatívnu starostlivosť, k nej má prístup. V súčasnosti je vo vyspelých krajinách smrť jedinca najčastejšie dôsledkom dlhého chronického ochorenia, či už onkologického alebo neonkologického. Bolesť je najčastejším a najzávažnejším príznakom paliatívneho pacienta, aj keď nie všetci z nich trpia bolesťou. Liečba musí byť vždy zameraná na zlepšenie kvality zostávajúceho života a mala by viesť k optimalizácii fyzických a kognitívnych funkcií pacienta v priebehu ochorenia. Opioidové analgetiká v liečbe bolesti u pacientov vyžadujúcich paliatívnu starostlivosť sú jedným zo základných nástrojov jej optimálnej kontroly, samozrejme však v kombinácii s inými liekmi a nefarmakologickými a intervenčnými technikami zvládania bolesti. Aj v tejto rizikovej skupine zvyčajne ťažko chorých pacientov sa ich podávanie musí riadiť všeobecne uznávanými zásadami ich podávania skúsenými lekármi s dostatočným rozsahom vedomostí a skúseností s používaním opioidov v klinickej praxi akútnej a chronickej bolesti. Ako základné odporúčanie pre prax – lekár paliatívnej medicíny, ako aj ostatní členovia paliatívneho tímu, musia vedieť rozpoznať bolestivé syndrómy pacienta paliatívnej starostlivosti a podľa všeobecných odporúčaní aj iniciovať liečbu bolesti. Ak sa bolesť nedá kontrolovať, pacienta treba poslať k algeziológovi.

Kľúčové slová: paliatívna medicína, bolesť, opioidové analgetiká

Opioid analgesics in the treatment of pain in the palliative patient

About forty million people need palliative care each year, with up to 78% living in low- and middle-income countries, and only 14% of those in need of palliative care have access to it. At present, in developed countries, the death of an individual is most often the result of a long chronic illness, whether oncological or non-oncological. Pain is the most common and most severe symptom of a palliative patient. Treatment must always be aimed at improving the quality of life remaining, and should lead to the optimization of the patient's physical and cognitive functions during the course of the disease. Opioid analgesics in the treatment of pain in patients requiring palliative care are one of the basic tools for its optimal control, but of course, in combination with other drugs and non-pharmacological and interventional pain management techniques. Even in this risk group of usually seriously ill patients, their administration must follow the generally accepted principles of their administration by experienced physicians with a sufficient range of knowledge and experience with the use of opioids in the clinical practice of acute and chronic pain. As a basic recommendation for practice - the palliative medicine physician as well as other members of the palliative care team must be able to recognize the painful syndromes of the palliative care patient and according to general recommendations, also initiate pain treatment. If the pain cannot be controlled, the patient should be referred to an algesiologist.

Key words: palliative medicine, pain, opioid analgetics

Paliat. med. liec. boles., 2022;15(1-2e):12-24

Úvod

Pre lekárov, ktorí pracujú s onkologickými pacientmi, je známe, že nie všetky nádorové ochorenia u jednotlivých pacientov musia byť nevyhnutne spojené s bolesťou významnej intenzity. Avšak v prípade jej výskytu sa popri prirodzenému strachu z hrozacej redukcie kvality života, nevládnosti a smrti, spojených so samotnou prítomnosťou zhubného nádorového ochorenia, práve stredne silná až silná bolesť stáva najväčším a najdôležitejším zdrojom utrpenia pacienta. Predovšetkým od fázy zmiernenia ho môže trápiť viac ako samotná prítomnosť onkologického ochorenia. Jej závažné negatívne následky ovplyv-

ňujúce psychiku pacienta, ale aj kvalitu protinádorovej liečby, imunitu a viaceré fyziologické funkcie organizmu pacienta sú všeobecne známe. V súčasnosti sa už, vďaka roky trvajúcej vzájomnej spolupráci väčšiny onkologických a algeziologických pracovísk, liečba bolesti u onkologických pacientov stala normálnou súčasťou komplexnej starostlivosti o nich. Na väčšine onkologických pracovísk sa už adekvátne podávajú analgetiká a adjuvanciá a v prípade potreby je konzultovaný algeziológ. Žiaľ, nie všade je to zaužívaným pravidlom a bežnou klinickou praxou, nie každý špecialista na liečbu onkologických ochorení považuje významnú bolesť pacienta za

hodnú pozornosti a terapeutického zásahu. Pokračovaním a prehĺbením našej vzájomnej spolupráce a komunikácie sa však aj tieto negatívne postoje dajú korigovať k všeobecnej spokojnosti nádorovou bolesťou trpiacich pacientov.

Celkom nepochybné je, že každého onkologicky chorého pacienta je potrebné sa spýtať, či aktuálne trpí bolesťou. Ak áno, tak je nevyhnutné nájsť vhodný spôsob jej kauzálneho odstránenia alebo aspoň paliatívnej kontroly. Zatiaľ čo príčinná liečba nádorovej bolesti obvykle priamo súvisí s cieľovou protinádorovou liečbou, jej paliatívna kontrola si obvykle vyžaduje individuálne zvolenú stratégiu liečby.

Paliatívna medicína zlepšuje kvalitu života pacientov a ich príbuzných, ktorí čelia výzvam spojeným so život ohrozujúcimi chorobami – či už fyzickými, psychickými, sociálnymi alebo duchovnými. Predchádza a zmierňuje utrpenie včasnou identifikáciou, správnym posúdením a liečbou bolesti a iných problémov – fyzických, psychosociálnych alebo spirituálnych. Využíva tímový prístup, rieši praktické problémy u umierajúceho, poskytuje poradenstvo a ponúka taký systém podpory, ktorý pomáha pacientom žiť čo najaktívnejšie až do smrti. Je uznaná explicitne, podobne ako základné ľudské právo na zdravie.

Každý rok odhadom asi 40 miliónov ľudí potrebuje paliatívnu starostlivosť, pričom až 78 % z nich žije v krajinách s nízkym alebo stredne vysokým príjmom, asi iba 14 % z tých, ktorí paliatívnu starostlivosť potrebujú, majú k nej prístup (1).

Navyše, starnutím populácie sa celosvetová potreba paliatívnej starostlivosti bude naďalej zvyšovať.

V súčasnosti vo vyspelých krajinách je smrť jedinca najčastejšie dôsledkom dlhého chronického ochorenia, či už onkologického alebo neonkologického. Tento fakt je v kontraste s údajom, ktorý hovorí, že v minulom storočí bola smrť skôr rapídny, náhlym dôsledkom akútnej poruchy zdravia – najčastejšie infekcie alebo úrazu. Skupina pacientov, ktorí umierajú pomaly, sa zväčšuje.

Dnes najčastejšie príčiny úmrtia vo vyspelých krajinách sú kardiovaskulárne ochorenia (38,5 %), rakovina (34 %), chronické respiračné ochorenia (10,3 %), AIDS (5,7 %) a diabetes mellitus (2).

Paliatívnu starostlivosť tak môžu potrebovať nielen onkologickí pacienti, ale aj pacienti s neonkologickými ochoreniami – renálne a hepatálne zlyhanie, roztrúsená skleróza, Parkinsonova choroba, reumatoidná artritída, neurologické poruchy, demencia, kongenitálne anomálie či tuberkulóza.

Boleť je najčastejším a najzávažnejším symptómom paliatívneho pacienta. Na druhom mieste je pocit sťaženého dýchania – dyspnoe.

Liečba musí byť vždy zameraná na zlepšenie kvality zostávajúceho života, mala by viesť k optimalizácii fyzických a kognitívnych funkcií pacienta v priebehu choroby.

Terapeutický plán by mal byť vhodnou kombináciou farmakologických a nefarmakologických postupov, pričom maximálna pozornosť sa venuje hodnotám a potrebám každého pacienta.

Komplexná algeziologická terapia nádorovej bolesti pozostáva z troch oblastí, kde prirodzene dominuje kombinovaná farmakoterapia, ktorá je podľa zváženého účelne dopĺňaná nefarmakologickými technikami a intervenčnou algeziologickou liečbou. Medzi lieky, ktoré už tradične v dennej klinickej praxi asi najviac tíšia bolesti pacientov s nádorovým ochorením, stále patria opioidové analgetiká. Opioidy sú nenahraditeľné v liečbe mnohých bolestivých syndrémov, ale dokážu riešiť aj iné symptómy (dyspnoe).

Onkologickí pacienti

Asi dve tretiny pacientov s rakovinou jasne deklarujú bolesť (3). Na trajektórii života, v období veľmi blízkom smrti (1 týždeň pred smrťou), sa bolesť objavuje až u 34 % – 54 % pacientov (4). Výsledkom nekontrolovanej alebo zle kontrolovanej nádorovej bolesti môže byť túžba jedinca po rýchlej smrti (5). Liečba nádorovej bolesti je individualizovaná a jednoznačne musí zohľadňovať syndróm nádorovej bolesti.

Neonkologickí pacienti

Sú to pacienti trpiaci na nevyliciteľné nenádorové ochorenia, ktoré svojou podstatou dospeli do svojho konečného štádia, vyliečenie nie je možné a zdrojom eskalujúcej bolesti je progresia ochorenia, imobilita alebo sprievodné komorbidity (napr. dekubity).

Zväčša ide o pacientov v starom veku, ktorí majú aj iné preexistujúce bolestivé stavy, ako osteoartritídu, osteoporózu, polyneuropatie či bolesť chrbta (6).

Z hľadiska nástupu obdobia „End of life“ a samotného úmrtia, sú tri skupiny týchto pacientov.

Prvá skupina sú pacienti, ktorí majú závažné ochorenie, ktoré je nevyliciteľné, progreduje a výsledkom tejto progresie je smrť. Potom je to druhá skupina pacientov, ktorí majú základné ochorenie stabilné, pomerne málo symptómov, avšak dôjde u nich k náhlemu zhoršeniu zdravia a aj k náhlej smrti. Tretia skupina pacientov je taká, kde

progresia ich základného ochorenia nie je taká očividná, môžu mať obdobia zhoršenia (vtedy je paliatívna starostlivosť u nich potrebná) a obdobia remisie, keď sa majú lepšie. Úmrtie príde tiež nečakane (7).

1. Pacienti s HIV a AIDS

V súčasnosti, vďaka antiretrovirálnej liečbe, je ich medián prežívania od momentu stanovenia diagnózy takmer 35 rokov (8). Paradoxne, dlhšie prežívanie tejto skupiny pacientov znamená pre nich vyššie riziko vzniku mnohých komorbidít – kardiovaskulárne, renálne, hepatálne, malignity, ktoré môžu u nich predisponovať k potrebe paliatívnej starostlivosti.

2. Pacienti v pokročilom štádiu chronickej obštrukčnej choroby pľúc

Chronická obštrukčná choroba nie je len ochorenie pľúc, ale skôr komplexná systémová choroba s psychologickou reakciou jedinca na ňu. Spája sa so špecifickým syndrómom umierajúceho – s dyspnoe. Dyspnoe sprevádza pacienta celým obdobím ochorenia, výrazne znižuje kvalitu života pacienta, je zdrojom psychickej deteriorácie a závažných psychosociálnych reakcií pacienta (9). V liečbe bolesti u tejto skupiny pacientov sa osvedčil prístup „start low – go slow“ (10).

3. Pacienti so srdcovým zlyhávaním

Kardiálne zlyhanie je posledným štádiom srdcových ochorení rôznej etiológie, je jedným z najhlavnejších príčin mortality a aj častým dôvodom nutnosti poskytnutia paliatívnej starostlivosti (11). Spája sa s mnohými symptómami – najčastejšie je to bolesť, potom dyspnoe, edémy, únavový syndróm a depresia.

4. Pacienti s demenciou a inými neurologickými ochoreniami (amyotrofická laterálna skleróza, Parkinsonova choroba, roztrúsená skleróza)

Kognitívny deficit u pacientov s demenciou podmieňuje sprievodné javy tohto neurodegeneratívneho ochorenia – sociálna izolácia, pestrá psychiatrická

symptomatológia, výrazný pokles kvality života. Paliatívne intervencie zahŕňajú plánovanie následnej starostlivosti pri progresii ochorenia, vyhnutie sa náročným diagnostickým úkonom, nakoľko tieto sú spojené s vysokým rizikom mortality (12).

5. Pacienti s renálnym zlyhaním

Aj napriek možnosti hemodialyzačnej alebo transplantáčnej liečby, existuje početná skupina pacientov, ktorým sa táto liečba z rôznych dôvodov stala nedostupnou (13). Pacienti trpia rôznymi syndrómami – úzkosť, depresia, bolesť, pruritus, trápí ich syndróm nepokojných nôh, či nespavosť. Pre rozmanitosť prítomných symptómov je paliatívna starostlivosť u nich mimoriadne dôležitá.

6. Pacienti na jednotke intenzívnej medicíny

Paliatívna starostlivosť o pacienta v end of life období na oddelení anestéziológie a intenzívnej medicíny má svoje špecifiká. Je to najmä tým, že personál na ICU je primárne zameraný na záchranu života a tak prechod zo život zachraňujúcej starostlivosti smerom k paliatívnej starostlivosti môže byť veľmi náročný po všetkých stránkach.

Syndrómy bolesti v paliatívnej medicíne

Bolesť u paliatívneho pacienta s nenádorovým ochorením

Syndrómy u paliatívneho pacienta s nenádorovým ochorením môžeme rozdeliť podľa etiológie na bolesť spôsobenú základným ochorením, na bolesť spôsobenú liečbou základného ochorenia a potom sú to bolestivé syndrómy bez vzťahu k základnému ochoreniu alebo jeho liečbe (tabuľka 1).

Bolesť u paliatívneho pacienta s nádorovým ochorením

Bolesť u onkologického pacienta môžeme didakticky členiť z hľadiska etiológie a z časového hľadiska.

Z hľadiska **etiológie** je rozdelenie syndrómov nasledovné:

Tabuľka 1. Bolestivé syndrómy v paliatívnej medicíne (32)

Bolesť spôsobená základným ochorením	Bolesť spôsobená liečbou základného ochorenia	Bolesť bez vzťahu ku základnému ochoreniu alebo jeho liečbe
Bolesť na hrudi v poslednom štádiu srdcového zlyhávania	Aseptická nekróza v dôsledku protrahovanej kortikoterapie	Svalová atrofia a z nej vyplývajúce myalgie
Ischemická bolesť pri cievnych ochoreniach	Fantómová bolesť ako dôsledok chirurgickej liečby	Bolesť kĺbov pri hypomobilitate
Abdominálna bolesť pri ascite	Posttherpetická neuralgia u imunokompromitovaných pacientov	Bolesť pri kontraktúrach
Abdominálna bolesť s prenesenou bolesťou do hrudníka alebo ramena pri hepatálnom zlyhaní a cirhóze pečene		Ulcerácie z útlaku vystupujúcich drénov, katétrov
Bolesť kože pri excesívnych edémoch		
Bolesť v križovej oblasti a pruritus pri renálnom zlyhavaní		
Bolesť na hrudníku pri pľúcnej fibróze, emfyzéme		
Bolesť hlavy pri neuroinfekciách		
Centrálna bolesť po cievnej mozgovej príhode		
Neuralgia trojklaného nervu pri roztrúsenej skleróze		
Bolesť kostná, svalová a viscerálna pri oklúzii periférnych ciev pri sickle – cell anémii		
Neuromuskulárna bolesť pri spasticite		

- Syndrómy vo vzťahu k nádoru a jeho progresii
- Syndrómy zapríčinené inváziou tumoru do nervových štruktúr
- Abdominálna bolesť
- Syndrómy vo vzťahu k diagnostickým a terapeutickým procedúram

Z hľadiska **časového** môžeme syndrómy paliatívneho pacienta rozdeliť do dvoch skupín, akútne a chronické. Výpočet podrobnej syndromológie nádorovej bolesti nie je predmetom tohto článku.

Opioidové analgetiká v liečbe u paliatívnych pacientov s nádorovou bolesťou

Paliatívna medicína je charakterizovaná predovšetkým starostlivosťou o pacienta, u ktorého už nie je možná príčinná liečba a vyžaduje liečebné postupy zamerané na zvýšenie kvality jeho života. Medzi takéto modalitty patrí predovšetkým kontrola, resp. tíšenie jeho bolesti, ak nimi trpí. Vo fáze paliatívnej liečby sa môžeme stretávať rovnako s bolesťou akútnou, ako aj s chronickou, s nádorovou, ale aj nenádorovou. Môže mať slabú, stredne silnú i silnú intenzitu, môže ísť o bolesť nociceptívnu (somatickú, viscerálnu), neurogennu (periférnu, centrálnu), psychogennu, zmiešanú i neznámeho pôvodu.

Pri liečbe akútnej, chronickej i nádorovej bolesti môžeme u väčšiny pacientov použiť **tri typy terapeutických postupov**: farmakologické, nefarmakologické a invazívne (intervenčné). Používame ich individuálne vo vzájomnej účelnej kombinácii podľa charakteristiky liečenej bolesti. Sú súčasťou terapeutickú rozvahy o liečbe akútneho bolestivého stavu u praktického lekára, lekára paliatívnej medicíny, onkológa, či iného špecialistu. Ak liečbu riadi už algeziológ, po určení algeziologickej diagnózy obvykle pri prvom vyšetrení pacienta vypracuje terapeutický plán liečby bolesti.

Zatiaľ čo liečba akútnej bolesti môže spočívať v použití len jedného analgetika či adjuvancia, farmakoterapia chronickej bolesti v zásade vždy spočíva v nasadení kombinácie liekov. Jej cieľom je účelné ovplyvnenie najdôležitejších mechanizmov vzniku, prenosu i vnímania bolesti na úrovni rôznych receptorových a modulačných systémov podľa diagnostiky bolesti. Liečba je preto vždy individuálne vyberaná s kombináciou farmák rôznych skupín.

Pri všeobecnom uvažovaní o terapeutických zásahoch v oblasti liečby bolestivých stavov si môžeme stanoviť isté patofyziologické terapeutické ciele v podobe tzv. „algoritmu farmakoterapie chronickej bolesti“, ktorý uvádzame

v ďalšom texte. Pre liečbu všetkých typov bolesti však v zásade univerzálne platí odporúčenie WHO v podobne tzv. „analgetického rebríka“.

Analgetický rebrík

Analgetický rebrík je teda záväzné odporúčenie WHO (Svetová zdravotnícka organizácia) pre výber analgetík a adjuvantných liekov podľa rôznej intenzity bolesti. Štandardne sa uvádza a v praxi používa trojstupňový analgetický rebrík, ktorý má svoje jednotlivé stupne odlíšené podľa intenzity bolesti. Prvý stupeň charakterizuje bolesť slabá s hodnotou VAS (Vizuálna analógová škála) 1 – 3, druhý stupeň označuje stredne silnú bolesť (s VAS 4 – 7) a tretí stupeň analgetického rebríka charakterizuje silná bolesť (s VAS 8 – 10) (pozri obrázok 1). Pre každý stupeň je charakteristická aplikácia analgetík a adjuvancií v rôznej účelnej kombinácii. Na I. stupni analgetického rebríka (bolesť slabej intenzity) sa používajú **neopioidové analgetiká**, na II. stupni dominujú **slabé opioidy**, na III. stupeň používame **silné opioidy**. Okrem analgetík je v liečbe chronickej bolesti nevyhnutné používať aj tzv. **adjuvantné lieky**, ktoré delíme na koanalgetiká a pomocné liečivá. Väčšinu informácií o použití opioidov u pacientov v paliatívnej liečbe v tomto odbornom článku čerpáme z učebnice Farmakoterapia bolesti pre lekárov a farmaceutov (14).

Zásady liečby akútnej bolesti

Akútna bolesť je vždy jeden zo symptómov ochorenia, ktoré ju vyvolalo a v zásade má vždy ochranný, či varovný charakter. Je preto jedným z najčastejších, najbežnejších a väčšinou aj najvčasnejším príznakom rozličných patologických stavov spojených so zápalom, poškodením orgánov alebo tkanív organizmu. Jej liečbou sa preto prirodzene zaoberá väčšina všeobecných lekárov i špecialistov. Akútna bolesť sa môže vyskytnúť aj kedykoľvek v priebehu chronického ochorenia u pacienta vyžadujúceho si paliatívnu liečbu. K tíšeniu akútnej bolesti dochádza obvykle až po stanovení pracovnej diagnózy ochorenia, ktoré ju spôsobilo. Vždy však berieme ohľad na jej intenzitu, nakoľko môže byť až taká intenzívna

Obrázok 1. Analgetický rebrík (zdroj: archív autora)



a šokujúca, že sama môže byť zdrojom poškodenia organizmu a dokonca až jeho smrti. Kontrola akútnej bolesti je v zásade symptomatická, často s využitím farmakologických postupov, spolu v účelnej kombinácii s nefarmakologickými postupmi a intervenčnými technikami (anestézia). Opioidové analgetiká používame pri silnej akútnej bolesti obvykle v prvých hodinách či dňoch po jej vzniku a s hojením postihnutého tkaniva ich postupne vysadzujeme – podľa schémy „obráteneho analgetického rebríka“. Znamená to, že spočiatku pacientovi so silnou bolesťou nasadíme kombináciu z vyšších stupňov rebríka (obvykle „druhostupňová“ kombinácia neopioidového analgetika a slabého opioidu) a v priebehu zmierňovania sa bolesti pri hojení tkaniva postupne vytitrovanú dávku znižujeme a jednotlivé lieky z kombinácie postupne vysadzujeme. Umožňuje nám to zabezpečiť rýchle určenie potrebnej minimálne účinnej dávky a kombinácie liekov pri ich relatívnej bezpečnosti výskytu nežiaducich účinkov. Farmakoterapia akútnej bolesti má oproti liečbe chronickej bolesti v zásade jednoduchšiu liečebnú schému, často s využitím monoterapie neopioidovým analgetikom, prípadne slabým opioidom, prípadne v kombinácii s koanalgetikom v ich rýchloúčinných formách. V zdravotníckom zariadení často využívame aj infúzne vnútrožilové podanie liekov, ktoré umožní ich rýchlejší a robustnejší účinok. Vzhľadom na to, že pri akútnej bolesti z patofyziologického hľadiska dominuje zápal, obvykle v prvej línii využívame nesteroidové antiflogistiká.

Kombinujeme ich potom podľa zásad analgetického rebríka na základe typu a intenzity bolesti s inými neopioidovými analgetikami, so slabými opioidmi a rôznymi koanalgetikami.

Výber liekov podľa typu bolesti

Pre rozhodovanie o výbere vhodných liekov je nevyhnutné určiť typ bolesti, ktorý u pacienta trápí, resp. ktorý dominuje. Najčastejšie typy bolesti je bolesť nociceptívna – teda somatická alebo viscerálna a bolesť neuropatická (neurogénna). Zatiaľ čo pre bolesť nociceptívnu používame kombináciu analgetík a adjuvancií podľa zásad analgetického rebríka, pri bolesti neuropatickej preferujeme v prvej línii liečby antikonvulzíva, antidepressíva a až v druhom slede k nim pridávame neopioidové a prípadne opioidové analgetiká.

Pri **somatickej bolesti**, akými sú napr. bolesti chrbta a pohybového aparátu, hojajúcich sa jaziev, zubov, sú obvykle najúčinnnejšie nesteroidové antiflogistiká (NSA) a paracetamol, použiteľné aj vo vzájomnej kombinácii. K týmto liekom v prípade slabej analgézie pridávame postupne sa zvyšujúcu dávku tramadolu, resp. dihydrokodeínu a často aj vybrané adjuvanciá. Silné opioidové analgetiká pri akútnej bolesti používame zriedkavejšie. Z koanalgetík podávame najčastejšie myorelaxanciá (benzodiazepíny), obvykle aj s cieľom využiť ich anxiolytický účinok a aplikáciu lokálnych anestetík pri intervenčných analgetických, resp. regionálno-anestetických výkonoch. Z adjuvancií

často využívame aj pomocné lieky, a to predovšetkým antiemetiká, ale aj gastroprotektíva a laxatíva.

Viscerálne bolesti v akútnom stave riešime podobne, len pred NSA a paracetamolom obvykle uprednostníme podávanie metamizolu, ktorý má okrem analgetického (a antipyretického) účinku aj výrazný spazmolytický efekt. Z adjuvancií tiež používame anxiolytiká a antidepresíva, z pomocných liekov predovšetkým antiemetiká a prokinetiká. Aj tu silné opioidové analgetiká používame (oproti chronickej viscerálnej bolesti) zriedkavo. Najčastejšie príklady akútnej viscerálnej bolesti sú bolesti orgánov brucha rôznej etiológie (pooperačné bolesti, koliky, pankreatitída a pod.) a hrudníka. Zdôrazníme ešte, že pred tíšnením akútnych viscerálnych bolestí je nevyhnutné určiť pôvod bolesti, teda diagnózu!

Neuropatická bolesť sprevádza obvykle priame poškodenie vlákien periférneho alebo centrálného nervového systému, pričom impulzy bolesti vznikajú nie na voľných nervových zakončeníach, ale (ektopicky) v mieste lézie. Najčastejším príkladom periférnej neuropatickej bolesti je postherpetická neuralgia, diabetická polyneuropatia, ale aj neuralgia n. trigeminus, alebo rôzne koreňové iritačné syndrómy. V liečbe neuropatickej bolesti preto primárne používame lieky patriace do skupiny adjuvancií a analgetiká podávame v zásade len ako doplnkovú liečbu bolesti. Z koanalgetík podávame predovšetkým antikonvulzíva (najmä gabapentín, pregabalín a karbamazepín), antidepresíva predovšetkým zo skupiny SSRI (Selective Serotonine Reuptake Inhibitors) a SNRI (Serotonine Norepinephrine Reuptake Inhibitors) (ako stabilizátory senzitivovaného centrálného nervového systému – CNS) a anxiolytiká, ďalej („antineuropatické“) infúzie s ketamínom, trimekáinom, magnéziom, ale aj s tiopentalom, na kožu lepené lidokaínové a kapsaicínové náplaste a iné látky. Z analgetík je na neuropatickú bolesť obvykle dobre účinný metamizol, NSA a tramadol. Pri indikovaných stavoch môžeme vyskúšať aj niektorú z molekúl silných opioidov. Aj pri tomto type bolesti je možná intervenčná a fyzikálna liečba.

Zásady farmakoterapie pooperačnej a postprocedurálnej bolesti

Medzi najčastejšie prípady nádorovej bolesti patrí bolesť postprocedurálna a pooperačná. Pooperačná bolesť má tiež častejšie prítomnú viscerálnu zložku bolesti, ako postprocedurálna bolesť. V oboch prípadoch ide o bolesť ako varovný, ochranný symptóm daného ochorenia a s postupným hojením sa poškodeného tkaniva sa postupne zmierňuje až celkom vymizne.

Vzhľadom na to, že pacient obvykle prvé dni po operácii a úraze neprijíma per os, lieky na tíšnenie bolesti podávame najčastejšie **vo forme intravenózných infúzií**. Zvyčajne ide o 2 až 3 infúzie denne, niekedy kombinované s inou parenterálnou liečbou s ich intramuskulárnou, subkutánnou, intravenóznou, prípadne inou aplikáciou. Využívame pri tom presne definované monokompozitné infúzne špeciality, alebo účelné kombinácie liekov vo fyziologickom roztoku, ktorých zloženie je vyberané podľa účelu ich podávania (teda indikácie). V prípade poudrazovej a pooperačnej bolesti ich zloženie tvoria najčastejšie:

- neopoidové analgetikum, a to NSA (za účelom predovšetkým analgetického, antiflogistického a antiedémového účinku), resp. metamizol (ako analgetikum a spazmolytikum predovšetkým pri viscerálnej bolesti)
- opioidové analgetikum (za účelom tíšnenia silnej bolesti)
- lokálne anestetikum (membrány buniek stabilizujúci účinok, analgetický, antikonvulzívny a myorelaxačný účinok)
- myorelaxans – anxiolytikum (centrálne uvoľňujúce nadmerné napätie mysle a kostrových svalov)
- magnézium (obvykle ako sulfát, resp. magnesium sulphuricum, MgSO₄) s myorelaxačným a CNS stabilizujúcim účinkom

Prehľad základných liekov určených na tíšnenie akútnej bolesti **formou intravenózne analgézie**:

1. slabá bolesť – neopoidy v injekčnej forme: metamizol, paracetamol, zo skupiny NSA: diklofenak, ibuprofén, ketoprofén, meloxicam, lornoxikam...

2. stredne silná bolesť – slabé opoidy v injekčnej forme: tramadol, pethidín...
3. silná bolesť – silné opoidy v injekčnej forme: morfín, sufentanil, remifentanil, piritramid...

Hlavné zásady liečby chronickej nádorovej bolesti

Liečba chronickej bolesti je aj u paliatívnych pacientov, v porovnaní s liečbou akútnych bolestivých stavov, obvykle komplexnejšia a komplikovanejšia. Hlavným dôvodom sú patofyziologické zmeny nervového systému sprevádzajúcich chronickú bolesť, ako aj rôznorodosť prítomných typov bolesti a klinických príznakov a z toho vyplývajúca náročnosť jej liečby.

Algoritmus farmakoterapie chronickej bolesti

Úspešnosť liečby chronickej bolesti spočíva v pochopení patofyziologických zmien spojených so senzitiváciou nervového systému a v nasadení správnej kombinácie farmák individuálne pre daného pacienta. Pri snahe o komplexnosť a cielenosť terapeutického postupu je nevyhnutné ovplyvniť vhodne centrálnu i periférnu zložku chronickej bolesti a zároveň jednotlivé terapeutické kroky správne načasovať. Tento proces komplexnej liečby chronickej bolesti nám štruktúrne znázorňuje algoritmus princípov farmakoterapie chronickej bolesti (15). Zdôrazňuje potrebu kombinovania farmák z rôznych skupín ovplyvňujúcich viaceré úrovne nervového systému, ktoré sa podieľajú na vzniku bolesti.

Paliatívni, dlhodobo trpiaci pacienti, sa nachádzajú obvykle už v štádiu viac, či menej rozvinutej senzitivácie nervového systému (NS) a chronickej bolesti. Často už prešli neúspešnou farmakoterapiou bolesti u iných špecialistov, väčšinou neopoidovými analgetikami, v prípade neuropatickej bolesti spolu s antikonvulzívami a pre ich neúčinnosť a príznaky úzkostno-depresívnej poruchy možno anxiolytikami. Táto liečba je však u nich neúčinná a pacienti často trpia ďalej, predovšetkým z dôvodu nerozpoznania známok senzitivácie nervového systému s narušením inhibičných mechanizmov bolesti ošetrojúcim lekárom.

Farmakoterapia chronickej bolesti by mala byť v zásade zameraná na dostatočnú aktuálnu analgéziu, ako aj adekvátnu liečbu senzitivizácie CNS.

Algoritmus farmakoterapie chronickej bolesti (14):

1. Stimulácia poškodenej a zlyhávajúcej centrálnej inhibície bolesti. V algeziologickej praxi je často nevyhnutné ako prvé stimulovať a stabilizovať narušené mechanizmy inhibície bolesti (segmentálnej, descendentnej aj centrálnej), obvykle nasadením vhodného antidepresíva (zo skupiny tricyklických antidepresív – TCA, SSRI, SNRI...) podávané dlhodobo (priemerne 1 rok) v nízkej dávke 1x denne. V tejto indikácii hrajú často kľúčovú úlohu aj niektoré nefarmakologické postupy (predovšetkým vhodné zvolená technika individuálnej psychoterapie, transkutánnej elektrickej nervovej stimulácie – TENS, ale aj iné).

2. Stabilizácia prítomnej senzitivizácie CNS. Na stabilizáciu senzitivizácie CNS, teda redukcie pri vzniknutých maladaptívnych neuroplastických zmenách nervového systému, môžeme nasaďiť antagonisty NMDA receptorov (napr. ketamín, NSA), agonisty TRPV kanálov (kapsaicín) a taktiež aj antidepresíva (TCA, SSRI, SNRI...) v úlohe „antinociceptív“, či „antisenzitivizačných“ liekov, stimulujúcich centrálnu inhibičnú mechanizmy, či opioidy, anxiolytiká, neuroleptiká, blokátory kalciových kanálov a mnohé iné. Aj tu je možné využiť niektoré nefarmakologické postupy (ako psychoterapia, autogénny tréning, cieľená motivácia, TENS...) a iné.

3. Redukcia nociceptívnej aferencie z periférie. Okrem posilnenia centrálnej zložky bolesti musíme zabezpečiť aj redukciu nadmernej nociceptívnej aferencie z periférie rôznymi spôsobmi. Je to jednak redukciami generovania impulzov bolesti (tzv. „generátora bolesti“) buď kontrolovaním sterilného zápalu v mieste poškodenia tkaniva aplikáciou antiflogistik (NSA, kortikoidy), alebo snahou o zníženie ektoptickej excitácie antikonvulzívami (pregabalín, gabapentín, karbamazepín...) a jednak redukciami bolestivej transmisie aplikáciou techník regionálnej anestézie na úrovni miechy, nervových pletení a periférnych nervov (lokálne anestetiká v úlohe

blokátorov Na⁺ kanálov). Podľa stavu pacienta ich môžeme aplikovať buď zároveň s nasadenou farmakoterapiou, alebo až po začínaní tejto liečby. V klinickej praxi je naozaj zaujímavé sledovať, ako dokáže niekoľkohodinové obmedzenie prísunu bolestivých impulzov z miesta ich vzniku do miechy umožniť rekonštrukciu segmentálnych a supraspinálnych „obraných valov“ (inhibičných mechanizmov) centrálneho nervového systému s následným zlepšením kontroly intenzity bolesti a utrpenia pacienta.

4. Zabezpečenie aktuálnej analgézie. Popri týchto vyššie uvedených terapeutických zásahoch sa zároveň snažíme o etické zabezpečenie kvalitnej aktuálnej analgézie podľa zásad analgetického rebríka s aplikáciou neopioidových a opioidových analgetík, adjuvantných liekov, nefarmakologických postupov a pod.

Opioidové analgetiká

Slabé opioidové analgetiká

V prípade, že analgézia zabezpečovaná neopioidovými analgetikami z I. stupňa „analgetického rebríka“ (NSA, paracetamol a metamizol) je nedostatočná, alebo bolesť u daného pacienta v čase progreduje, na II. stupni „analgetického rebríka“ ku I. stupňovým analgetikám a/alebo adjuvanciám pridávame postupne sa zvyšujúcu dávku zástupcu tzv. „slabých opioidov“. Aj keď slabé opioidy nie sú presne definované, ich spoločnou charakteristikou je existencia maximálnej dennej definovanej dávky týchto molekúl, teda maximálnej bezpečnej dennej dávky, ktorá vyplýva z ich tzv. „stropového efektu“ („ceiling effect“). Je to jedna zo základných charakteristík prevažnej väčšiny liekov (pravdepodobne všetkých okrem silných opioidov), ktorá udáva hranicu maximálnej (stropovej) dennej dávky lieku, pri zvyšovaní ktorej už nerastie požadovaný (v tomto prípade analgetický) efekt, ale už len rozsah a intenzita nežiaducich účinkov danej molekuly. Iný variant tohto efektu je možnosť, že požadovaný (analgetický) účinok zvyšovaním dávky ešte rastie, ale zároveň s ním narastá aj výskyt nežiaducich účinkov lieku, a to až do netolerovateľnej úrovne (čiže pomer riziko – benefit je väčší ako 1).

Opioidové analgetikum je indikované na symptomatické tíšenie bolesti, ktorá už nereaguje na podávanie liekov z I. stupňa analgetického rebríka a do procesu vzniku impulzov bolesti v periférnych tkanivách priamo nezasahuje.

V klinickej praxi na Slovensku považujeme za tzv. slabé opioidy predovšetkým molekuly tramadol a dihydrokodeín.

1. Tramadol

Tramadol je slabé opioidové analgetikum s duálnym účinkom na CNS. Pôsobí ako parciálny agonista μ -opioidových receptorov s nízkou afinitou a až asi 60 % jeho aktivity sa realizuje prostredníctvom ovplyvňovania monoaminergických receptorov (nepriamy $\alpha 2$ -agonista) s inhibíciou „reuptake“ (spätneho vychytávania) viac serotonínu, ako noradrenalínu.

Preto okrem priameho opioidmi sprostredkovaného analgetického účinku tiež moduluje vnímanie bolesti stimuláciou miechovej segmentálnej inhibície s účinkom nielen na nociceptívnu, ale aj na neuropatickú bolesť, čiže môže významne stimulovať inhibičné antinociceptívne mechanizmy bolesti (predovšetkým descendentné serotonínergické a noradrenergické inhibičné dráhy). Pôsobí aj ako antagonist rôznych iných receptorových systémov (14), čo mu umožňuje zabezpečenie požadovaného analgetického účinku pri relatívne nižších dávkach lieku, a tým jeho väčšiu bezpečnosť a širšie terapeutické spektrum. Treba poznamenať, že blokáda spätneho vychytávania serotonínu a noradrenalínu je oveľa slabšia ako pri klasických tricyklických antidepresívach, preto tramadol nemá žiadny klinicky významný antidepresívny či anxiolytický účinok. Nemal by sa podávať s inhibítormi monoaminoxidázy a opatrne s antidepresívami typu SSRI, SNRI.

Jedna z významných výhod tramadolu je jeho dostupnosť v širokej palete aplikačných foriem. Celková denná dávka tramadoliumchloridu nemá presiahnuť 400 mg, s výnimkou špeciálnych klinických okolností, akým je napríklad aj chronický bolestivý stav. Tie predstavujú obvykle pravidelné užívanie stabilnej dávky 2x denne 200 mg tramadolu vo forme retardovaných tabliet s jeho intermitentným užitím (podľa potreby)

vo forme kvapiek na náhlu (tzv. interkurentnú) alebo prelomovú bolesť v dávke 20 kvapiek (50 mg) maximálne 2 – 3x za deň. Pri dobrej individuálnej tolerancii a analgetickom účinku hlavne v liečbe onkologickej bolesti výnimočne podávame maximálnu dennú dávku tramadolu 500 – 600 mg, ktorú už viac neprekračujeme!

Jednotlivá dávka tramadolu je približne 50 – 100 mg v 4- až 6-hodinových intervaloch, čo sú 1 až 2 kapsuly à 50 mg, resp. 20 – 40 kvapiek. V závislosti od intenzity bolesti účinok pretrváva 4 – 8 hodín. Ak v priebehu 30 – 60 minút bolesť neustúpi, podá sa ďalšia jednotlivá dávka 50 mg. Ďalšie dávky sa podávajú v intervaloch 4 – 6 hodín až do dennej dávky 400 mg. V prípade, že sa pri silných bolestiach očakáva potreba vyššej dávky, podáva sa ako jednotlivá dávka 100 mg. Deťom vo veku 1 – 13 rokov sa podáva ako jednotlivá dávka 1 až 2 mg tramadoliumchloridu na 1 kg telesnej hmotnosti. Denná dávka je 4 – 8 mg na 1 kg rozdelená do 3 – 4 dávok.

2. Dihydrokodeín

Dihydrokodeín je semisyntetické opioidové analgetikum a antitusikum. Je analgeticky potentnejší ako samotný kodeín, ale slabší ako morfín. Dihydrokodeín sa podobne ako kodeín v pečeni metabolizuje na morfín. Klinicky účinkuje ako analgetikum s miernymi anxiolytickými účinkami a antitusikum. Antitusický účinok je sprostredkovaný účinkom na centrum kašľa v predĺženej mieche a môže sa vyskytnúť už pri dávke nižšej než si vyžaduje analgézia. Podobne ako iné opioidy, pri neadekvátne vysokej dávke môže spôsobiť respiračnú depresiu priamym pôsobením na respiračné centrá v mozgovom kmeni. Priamym pôsobením na periférne opioidové receptory v nervovej pleteni v stene čreva znižuje pohyblivosť hladkého svalstva GIT, predovšetkým žalúdka, dvanástnika aj hrubého čreva, čím môže spôsobovať nechutenstvo, poruchy pasáže a zápchu. Na tieto nežiaduce účinky sa (žiaľ) nevývíja tolerancia.

Na slovenskom trhu je k dispozícii dihydrokodeín len vo forme retardovaných tabliet s dávkou 60, 90 a 120 mg dihydrokodeínium hydrogéntartarátu

v jednej tablete. Ide o perorálne tablety s predĺženým uvoľňovaním a s deklarovaným 12-hodinovým účinkom. Užíva sa preto v zásade len pravidelne, 2x denne.

Indikovaný je v podstate len na tíšenie chronickej pretrvávajúcej bolesti strednej silnej a silnej intenzity. Preferenčne sa podáva pri somatickej nociceptívnej bolesti, napríklad pri bolestiach lokomočného aparátu, pooperačných a poúrazových bolestiach a pod. Na tíšenie náhlejšej interkurentnej bolesti sa k retardovaným tabletám dihydrokodeínu podávajú podľa potreby buď rýchloúčinkujúce neopioidové analgetiká alebo tramadol kvapky. Zvyčajná počiatočná dávka je 60 mg každých 12 hodín. Dávka môže byť navýšená na maximum 120 mg každých 12 hodín. Podávame ho obvykle na 2. stupni analgetického rebríka v kombinácii s neopioidovými analgetikami a adjuvanciami.

Silné opioidové analgetiká

Ak je analgézia pri použití kombinácie maximálnych použiteľných dávok neopioidových a opioidových analgetík a adjuvantných liekov z druhého stupňa analgetického rebríka nedostatočná, intenzita aktuálnej bolesti je stále silná alebo bolesť ďalej progreduje, je potrebné prejsť na III. stupeň analgetického rebríka. Tu ako dominantné lieky používame viaceré molekuly silných opioidových, resp. opioidových analgetík (tiež anodyná) v rôznych aplikačných formách.

Silné opioidové analgetiká sú lieky pôsobiace ako agonisty rôznych opioidových receptorov predovšetkým v CNS s rôznou afinitou a účinkom.

Podľa Martuliaka z učebnice Patofyziológia bolesti pre klinickú prax, každý opioid účinkuje na všetkých opioidových receptoroch súčasne, ale s rôznou intenzitou vyvolaného účinku, teda na niektorom z nich môžu mať subklinický efekt (15). Tiež je potrebné znovu podotknúť, že vzťah ligand – receptor je v klinickej praxi veľmi individuálny a rozdiely sú nielen u daného jednotlivca, predovšetkým podľa času jeho pôsobenia, ale výrazné sú aj interindividuálne rozdiely podľa individuálnej genetickej výbavy, medzi rasami, pohlaviami a inými faktormi. Každý jedinec teda reaguje na endogénne ligandy, ako aj na podávané

lieky vždy individuálne, čo je potrebné zohľadniť predovšetkým pri nastavovaní pacienta na farmakoterapiu.

V súčasnosti máme na našom trhu k dispozícii šesť molekúl silných opioidových analgetík určených na dlhodobé podávanie. Štyri z nich sú vo forme retardovaných tabliet (tiež tablety s predĺženým uvoľňovaním), resp. kapsúl (morfín, oxykodón, hydromorfón a tapentadol), dve vo forme náplasti (fentanyl a buprenorfín (perspektívne možno sufentanil).

1. Tapentadol

Tapentadol je relatívne nová molekula silného opioidového analgetika s duálnym mechanizmom účinku, prvý predstaviteľ tzv. MOR – NRI centrálnych pôsobiacich analgetík na našom trhu. Štruktúrne je podobná tramadolu, pretože pôsobí na opioidové receptory ako parciálny mí agonista, ako aj na monoaminergické receptory (ako nepriamy α_2 agonista), na rozdiel od tramadolu však s inhibíciou spätného vychytávania predovšetkým noradrenalínu (nie serotonínu).

Údaje z klinických skúšok lieku potvrdzujú, že analgetická účinnosť tapentadolu je porovnateľná s oxykodónom, a to pri lepšej tolerancii, resp. lepšom pomere risk (nežiaduce účinky) / benefit (účinná analgézia). Je vhodný a obvykle dobre účinný pri všetkých typoch bolesti, vrátane neuropatickej bolesti spojenej s hyperalgiou a centrálnou senzitiváciou. Dobre overený je jeho účinok pri somatickej bolesti, napr. pri osteoartritíde, bolestiach chrbta, kĺbov a dokonca aj fibromyalgii (16). Ďalšou výhodou tapentadolu je, že jeho gastrointestinálna tolerancia je v porovnaní s inými silnými opioidovými analgetikami lepšia (17).

Napriek tomu, že pri tapentadole nebol tzv. stropový efekt určený, odporúča sa neprekročiť maximálnu dennú dávku, ktorá ešte zabezpečuje suficientnú analgéziu a bezpečné užívanie. Tá sa pohybuje v dávkach 500 mg pre SR formu (s pomalým uvoľňovaním, angl. „Slow releasing“) a pre IR formu (s rýchlym, okamžitým uvoľňovaním, angl. „Immediately releasing“) 700 mg prvý deň a 600 mg pre ďalšie dni, nakoľko vyššie dávky sa neštudovali (18).

Pri potrebe opatrného začatia jeho podávania zvolíme obvykle podávanie IR 50 mg tabliet 2- až 3-krát denne a po vytitrovaní vhodnej dávky (po niekoľkých dňoch) môžeme prejsť na kontinuálne podávanie SR formy lieku. Aj pri jeho dobrej tolerancii pacientom obvykle dlhodobo neprekračujeme dennú dávku 500 mg (teda 2 x 250 mg SR tbl.), pri jeho kratšej, akútnej aplikácii si dovoľme podať dávku až 700 mg denne. IR tabletu podávame tiež na preklenutie náhlej, vmedzerenej (v podstate prelomovej) bolesti podľa potreby pacienta, a to najčastejšie ako doplnkovú liečbu k bazálnej analgézií pri užívaní SR formy tabliet tapentadolu.

2. Morfín

Morfín je základný, štandardný predstaviteľ opioidových analgetík, s ktorým sa obvykle porovnávajú rôzne vlastnosti iných molekúl silných opioidov ("zlatý štandard"). Účinkuje predovšetkým ako agonista mí receptorov, na ktoré sa rýchlo a silno viaže, ich prostredníctvom vyvoláva predovšetkým analgéziu, sedáciu, eufóriu, fyzickú závislosť a depresiu dýchania. Receptory delta a kappa ovplyvňuje slabšie, vyvolávajúc tak predovšetkým spinálnu analgéziu, miózu a psychomimetické účinky (kappa) a analgéziu (delta).

Morfín je v liečbe akútnej, ale predovšetkým chronickej bolesti silnej intenzity, často liekom voľby. Jeho klinickou výhodou je prítomnosť širokého spektra enterálne i parenterálne aplikovateľných aplikačných foriem a všeobecne dobrá analgetická účinnosť a znášanlivosť. Ako pri podávaní všetkých ďalších molekúl silných opioidov, je potrebné myslieť na riziko vzniku nežiaducich účinkov, a to predovšetkým na vývoj psychickej závislosti (addikcie).

Ako všetky iné opioidy zo skupiny tzv. silných opioidov (čistých agonistov) ani morfín nemá tzv. stropový efekt a teda nemá definovanú maximálnu dennú dávku. Dávkovanie perorálnych rýchlo účinných i retardovaných foriem morfia sa teda riadi predovšetkým intenzitou bolesti a limitované je v zásade predovšetkým jeho tolerovanosťou, čiže výskytom nežiaducich účinkov. Podobne ako pri tapentadole, aj morfín je na na-

šom trhu dostupný vo forme filmom obalených tabliet s rýchlym uvoľňovaním v sile 10 mg a s pomalým uvoľňovaním, ktoré obsahujú 30, 60 a 10 mg morfin sulfátu. SR tablety sú indikované na liečbu chronickej bolesti silnej intenzity, ale je ich možné využiť aj na tlmenie silnej pooperačnej bolesti. Podávajú sa pravidelne v intervale 12 hodín, teda 2x denne. Pri morfine s pomalým uvoľňovaním liečbu začíname s dávkou 2 x 10 mg až 2 x 30 mg tablety, ktorú postupne zvyšujeme podľa intenzity bolesti približne o 1/2 zvyšovanej dávky. Nastavovanie na dlhodobú liečbu však v prvé dni liečby začíname IR formou tabliet morfia. Jedna filmom obalená tableta s rýchlym uvoľňovaním obsahuje 10 mg morphini sulfas pentahydricus, čo zodpovedá 7,5 mg morfinu.

3. Oxykodón

Oxykodón je semisyntetický opioid pripravený z ópiového alkaloidu tebain. Je čistý mí a kappa 2b agonista, indikovaný predovšetkým na muskuloskeletálnu, neuropatickú a nádorovú bolesť (19, 20). Výhoda jeho podávania oproti iným molekulám opiátov je hlavne v relatívne nižšom uvoľňovaní histamínu. Je asi 2x potentnejšie analgetikum ako morfín. Na našom trhu je prítomný vo forme tabliet s pomalým uvoľňovaním v sile 10, 20, 40 a 80 mg oxykodóniumchloridu s približne 12-hodinovým účinkom. Začiatková dávka u pacientov, ktorým sa doposiaľ nepodávali opioidy, je spravidla 10 mg oxykodónu podávaných v 12-hodinových intervaloch.

Oxykodón – naloxón: tablety s predĺženým uvoľňovaním s fixnou kombináciou oboch opioidov (pričom naloxón významne zmiernuje obstipačný potenciál oxykodónu), pri ktorej prítomnosť antagonistu opioidových receptorov významne redukuje opioidmi indukovanú obstipáciu (prostredníctvom blokovania opioidových receptorov v plexus myentericus Auerbachí a plexus submucosus Meisneri v čreve) (21). U nás sú registrované sily 5/2,5 mg, 10/5 mg, 20/10 mg, 40/20 mg a 80/40 mg OXY-N. Zvyčajná začiatková dávka u pacientov, ktorí doposiaľ neužívali opioidy, je 10 mg/5 mg oxykodóniumchloridu/naloxóniumchloridu v 12-hodinových intervaloch. Maximálna denná dávka OXY-N je 160 mg oxykodóniumchloridu a 80 mg naloxóniumchloridu.

4. Hydromorfón

Hydromorfón je polosyntetický derivát morfia, oproti ktorému je približne 5x potentnejší. V porovnaní s morfinom je tiež viac rozpustný vo vode. Je silný opioidový agonista pôsobiaci predovšetkým na mí receptoroch a len slabšie na delta receptoroch. Jeho metabolity sú analgeticky neaktívne, preto je ho možné používať aj pri narušení renálnych funkcií, u starších pacientov, pri nádorovej bolesti a pod. Na našom trhu je prítomný vo forme retardovaných kapsulí s obsahom 2, 4, 8 a 16 mg hydromorfóniumchloridu s približne 12-hodinovým účinkom. Pacientovi so silnou bolesťou, ktorý ešte neužíval silné opioidové analgetiká, začíname hydromorfón podávať v dávke 2x denne 2 alebo 4 mg kapsule. Dávku postupne zvyšujeme podľa analgetického efektu a tolerancie lieku.

5. Fentanyl

Fentanyl je syntetické opioidové, výrazne lipofilné analgetikum s rýchlym nástupom účinku a krátkym časom pôsobenia. Pôsobí ako silný agonista mí receptorov. Je približne 50- až 100-krát potentnejší ako morfín. Na jeho základe boli syntetizované jeho viaceré analógy, predovšetkým sufentanil, alfentanil, remifentanil a lofentanil. Používajú sa dominantne na liečbu akútnej bolesti, celkovú anestéziu a v premedikácii detí v podobe fentanylového lízatka. Často sa používa v liečbe chronickej bolesti. Tu sa využívajú jednak jeho retardované liekové formy v podobe transdermálnych náplastí (na približne 72-hodinové pôsobenie) a jednak rýchlo účinkujúce aplikateľné liekové formy, predovšetkým intranazálny sprej, transbukálne a sublingválne tablety a transbukálne náplasti za účelom tíšenia náhlej, prelomovej bolesti. Výhodou retardovanej náplastovej formy je predovšetkým pohodlné užívanie obchádzajúce často liekmi zaťažovaný GIT (dysfágia, dyspepsia, obstipácia...), ich účinok trvajúci približne 72 hodín a kontinuálna hladina účinnej látky v plazme. Menšia časť pacientov ho vstrebáva, resp. metabolizuje rýchlejšie, a vtedy je potrebné náplasti preliepať každých 48 (príp. každých 60) hodín. Na našom trhu je fentanyl v podobe náplastí dostupný v štyroch rôznych silách s uvoľňovaním

12, 25, 50, 75 a 100 µg fentanylu za hodinu. Ak je nevyhnutné, môžeme súčasne nalepiť aj viac náplastí. Náplasti by sa nemali strihať, ani za účelom podania nižšej dávky ako 25 mg/hod., čo sa však v bežnej klinickej praxi často nedodržiava. Dávkovanie fentanylových náplastí začíname od najnižšej dávky 25 µg za hodinu á 72 hodín. Vzhľadom na to, že sa účinná látka z náplasti vstrebáva relatívne pomaly, analgézia nastane cca až po 24 hodinách a plný analgetický účinok zvolenej dávky sa dosiahne približne až po využití dvoch náplastí. Preto, ak je potrebné, dávku zvyšujeme obvykle až po nalepení 2 náplastí, teda obvykle po 6 dňoch. Podobne, aj po odlepení náplasti jej účinky (vrátane nežiaducich) môžu pretrvávajúť až 12 – 24 hodín.

6. Buprenorfín

Buprenorfín je podobne ako oxykodón semisyntetický derivát tebaínu a podobne ako fentanyl výrazne lipofilné opioidové analgetikum. Teoreticky účinkuje ako parciálny agonista opioidových receptorov, v praxi má ale u väčšiny užívajúcich vyjadrený rovnako silný analgetický účinok, ako tzv. čisté agonisty. Je agonista mí-opioidových receptorov s vysokou afinitou, ale s relatívne nízkou potenciou. Výhodou buprenorfínu je tiež jeho nízky potenciál spôsobovať abstipáciu a depresiu dýchania. Buprenorfín je približne 20- až 40-krát potentnejší ako morfín. Na našom trhu je buprenorfín v podobe náplastí dostupný v troch rôznych silách náplastí s uvoľňovaním 35 µg/h, 52,5 µg/h a 70 µg fentanylu za hodinu. Dávkovanie buprenorfínových náplastí začíname od najnižšej dávky 35 µg za hodinu á 72 hodín. Ostatné zásady používania buprenorfínových náplastí sa zhodujú s fentanylovými, uvedenými vyššie.

Pojmy „opioid“ a „opiát“

V literatúre o analgetikách sa pri pojednávaní o agonistoch opioidových receptorov často stretávame s rôzne používanými pojmami opioid a opiát. Používanie týchto názvov je však formálne relatívne striktné rozlišované. Podľa Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of the Therapeutics ide o nasledovnú terminológiu: opiáty sú liečivá odvodené

od ópia a zahŕňajú morfín, kodeín a širokú škálu semisyntetických prípravkov. Termín opioid má širší význam a zahŕňa všetky agonisty a antagonisty opioidových receptorov s morfinu podobnou aktivitou, ako aj pre prirodzene sa vyskytujúce a syntetické opioidové peptidy (22). Tieto definície nám však dosť komplikujú situáciu s označovaním jednotlivých prípravkov šiestich molekúl silných agonistov opioidových receptorov používaných v liečbe bolesti na Slovensku. Ide práve o definovanie opiátov ako semisyntetických molekúl, pretože niektoré z týchto liekov sú opioidy a niektoré opiáty. Pojem „opiát“ sa používa pre lieky odvodené z ópiovej šľavy makovic *Papaver somniferum*, zahŕňajúce morfín a kodeín a pre semisyntetické lieky odvodené z týchto alkaloidov alebo z tebaínu (23). „Opioid“ je syntetický pripravená chemická látka – analgetikum, so štruktúrou odlišnou od prírodných opiátov. Morfín je teda alkaloid ópia, oxykodón je polosyntetický opiátový derivát pripravený z neúčinného alkaloidu tebaínu, hydromorfón je semisyntetický opiát derivovaný z kodeínu, buprenorfín hydrochlorid je semisyntetický opiát odvodený z tebaínu, hemihydrát kodeíniumfosfátu je prirodzený alkaloid ópia, fentanyl je syntetický opioid a tramadolium chlorid aj tapentadol hydrochlorid sú tiež syntetické opioidy. Z toho vyplýva, že morfín, oxykodón, hydromorfón, buprenorfín a kodeín sú opiáty a fentanyl, tramadol a tapentadol sú opioidy. Keď píšeme, či hovoríme o tejto skupine liekov všeobecne, máme možnosť vybrať si z týchto dvoch možností, keď použijeme či už pojem „opioidové analgetiká“, alebo „opiáty“.

Indikovanie opioidových analgetík

Opioidové analgetiká podávame v paliatívnej medicíne pacientom so silnou nádorovou bolesťou pre ich výrazný analgetický a prípadne sedatívny a euforizujúci účinok. Aj keď silné opioidy sú často používanou zbraňou v boji proti silnej bolesti, pri ich indikovaní a podávaní sme vždy opatrní a uvážliví. Pri akých bolestiach teda podávame silné opioidové analgetiká?

Na podávanie opioidových analgetík sú indikované všetky typy chronic-

kej bolesti nádorového aj nenádorového pôvodu (bez ohľadu na etiológiu) u pacientov, u ktorých liečba neopioidovými analgetikami, adjuvanciami a nefarmakologickými postupmi bola neúspešná alebo nedostatočne účinná a bolesť významne zhoršuje kvalitu života.

Kombinovanie opiátov

Súčasnej kombinácii dvoch rôznych molekúl opiátov či opioidov sa obvykle vyhýbame. Platí to predovšetkým pre ich podávanie v retardovanej aplikáčnej forme. Niekedy, predovšetkým v liečbe komplikovaných pacientov, sa však ani týmto potenciálne rizikovým kombináciám nevyhneme. Naopak, v prípadoch náhle vzniknutej prechodnej exacerbácie bazálnej trvalej bolesti (tzv. „prelomovej bolesti“) rýchlo pôsobiace enterálne a parenterálne formy opioidov používame zásadne len u pacientov dlhodobo nastavených na retardované formy rôznych molekúl silných opioidov (pozri vyššie). Na druhej strane, však silné opioidové analgetiká je podľa zásad analgetického rebríka vhodné kombinovať s neopioidovými analgetikami (NSA, paracetamol a metamizol) a s adjuvantnými liekmi.

Aplikačné formy a dávkovanie opioidov

Silné opioidové analgetiká u pacientov s chronickou bolesťou u nás podávame buď enterálne – najčastejšie perorálne vo forme rýchlorozpustných alebo retardovaných tabliet a kapsúl, alebo parenterálne – transdermálnou cestou vo forme náplastí. Nakoľko je cieľom ich podávania zabezpečiť kontinuálnu plazmatickú hladinu účinnej látky bez jej zbytočných výkyvov, všetky sa podávajú prísne pravidelne (14).

1. Retardované tablety resp. kapsuly (oficiálne tablety resp. kapsuly „s predĺženým uvoľňovaním“) sa podávajú pravidelne obvykle každých 12 hodín, teda 2x denne. V rámci istého uceleného obdobia by sa nemala ranná a večerná dávka zvoleného opioidu príliš líšiť – najlepšie vôbec. Potrebu zmeny dávkovania by mal pacient jednoznačne konzultovať so svojim lekárom. Len vo výnimočných prípadoch môže ošetrojúci lekár schváliť užívanie rôznych dávok nasadeného opioidu v rámci jedného dňa. Je to možné

napríklad u pacienta, ktorého intenzita bolesti je cez deň a v noci významne odlišná. Aj tak by tento rozdiel nižšej dávky nemal presahovať 30 až 50 % vyššej dávky.

2. Perorálne formy s normálnym (relatívne rýchlym) uvoľňovaním (napr. obľúbené IR tablety morfín sulfátu) naopak, podávame nepravidelne, obvykle len podľa potreby pacienta, napríklad pri vystupňovaní bolesti a pod. Relatívne veľká skupina pacientov ich ale užíva aj pravidelne, obvykle 2- až 3-krát denne 1 až viac tabliet napríklad v prípade, že im hrozí kumulácia metabolitov opioidov pri narušení ich metabolizmu alebo vylučovania (geronti). IR formy tabliet opioidov tiež často využívame na postupné hľadanie optimálnej dávky lieku (tzv. „titrovanie dávky“).

3. Náplastové retardované aplikáčné formy opiátov (fentanyl), či opioidov (buprenorfin) sa taktiež podávajú za účelom zabezpečenia kontinuálnej plazmatickej hladiny účinnej látky. Preto je potrebné zabezpečiť ich pravidelné podávanie tak, ako je odporúčené pre každý z liekov v ich SPC. Fentanylové náplasti sa preliepajú každých 72 hodín (á 3 dni) a buprenorfinové náplasti dokonca až každých 84 hodín (á 3,5 dňa) a perspektívne pravdepodobne sufentanylové a buprenorfinové náplasti až každých 7 dní. U niektorých pacientov (cca 10 – 15 %) zrejme dochádza k rýchlejšiemu vstrebávaniu a/alebo metabolizovaniu účinnej látky z transdermálnej náplasti a je potrebné skrátiť interval preliepania na 48 hodín (á 2 dni). Pri ďalšom preliepaní novú náplast lepíme na iné miesto, ako bola nalepená doterajšia náplast. Malo by sa vybrať miesto čistej nepoškodenej plochy kože bez ochlpenia (resp. po ostrihaní prípadných chlupov bez narušenia kože – nie ich oholení!) v hornej časti trupu (v miestach pod kľúčnou kosťou, nad deltovým svalom a na pleci nad trapézovým svalom) obidvoch strán tela (spolu teda striedame vhodných 6 miest). V prípade, že je koža spotená, vlhká, náplasti na koži nemusia držať dobre a vstrebávanie účinnej látky je redukované! Vtedy nepomôže ani preliepanie okrajov náplasti leukoplastom, len výmena za iný typ náplasti, iné miesto lepenia alebo až inú (perorálnu) liekovú formu.

4. Podávanie IR fentanylu v indikácii „prelomová bolesť“ vo forme intranazálneho spreja, sublingválnej alebo transbukálnej tablety a transbukálnej náplasti má svoje špecifiká, ktoré je ale (rešpektujúc charakteristický spôsob danej aplikácie) možné zovšeobecniť: nakoľko je prelomová bolesť limitovaná výskytom jej epizódy maximálne 4x denne a dĺžkou trvania 1 epizódy v priemere 30 minút (1 až 240 minút), podávame jednotlivú dávku danej aplikačnej formy IR fentanylu. Jedna dávka je teda 1 strek spreja, 1 sublingválna alebo transbukálna tableta a 1 transbukálna náplast IR fentanylu. Začiatková dávka je v prípade 1. výskytu prelomovej bolesti obvykle 100 µg, pri užívaní strednej alebo vyššej dávky bazálnej terapie opioidmi sa môže podať hneď aj 200 µg dávka. Ak sa do 15 – 30 minút od podania prvej dávky nedosiahne primerané potlačenie bolesti, možno v rámci jednej epizódy podať ešte doplnkovú (druhú) 100 µg dávku. Pri celkovej dávke FNT 400 µg a viac, v doplnkovej (v druhej) dávke v rámci jednej epizódy zvyšujeme dávku FNT po 100 až 200 µg. V rámci jednej epizódy teda podávame maximálne 2 dávky lieku, denne sa preto podáva maximálne 8 dávok (4 x 2 dávky). Nezabudnime však, že síce nelogicky, ale zákonne je podávanie IR foriem FNT na tíšenie prelomovej bolesti indikované len pri nádorovej bolesti.

Titrovanie dávky opioidov

Pojmom „titrovanie“ označujeme postupné hľadanie vhodnej dávky lieku. Jeho cieľom je nájsť minimálnu účinnú dávku analgetika adekvátnu k intenzite bolesti. V danom čase titrujeme vždy len jeden liek, súčasnej zmene dávky viacerých liekov sa spravidla vyhýbame. Neprekračujeme pritom definovanú maximálnu dennú dávku lieku. Začíname s nižšou dávkou, ako je predpokladaná potrebná dávka lieku, ktorú postupne zvyšujeme adekvátne k intenzite bolesti. Bolesť sa nesnažíme stíšiť celkom, optimálna analgézia pri akútnej, ale predovšetkým pri chronickej bolesti je cca 80 – 90 % z jej pôvodnej intenzity. Ak by sa dávka analgetika vyrovnala s jej intenzitou, resp. by ju dokonca prekročila, vzniklo by významné riziko prejavovania sa nežiaducich účinkov. Na titrovanie dávky

používame rýchlo účinné formy liekov, najčastejšie kvapky alebo perorálne formy s rýchlym uvoľňovaním.

Pri prechode z 1. na 2. stupeň analgetického rebríka k už užívaným neopiooidovým analgetikám pridávame obvykle tramadol vo forme kvapiek v 3 denných dávkach, a to opatrne od analgeticky málo účinných 5, resp. 10 kvapiek cez ich postupné navyšovanie na 15 – 20 kvapiek a vyššie – podľa ich účinnosti a tolerancie pacientom. Takto nájdeme potrebnú minimálnu a účinnú dávku analgetika v priebehu 2 – 3 dní, a to bez zvýšeného rizika výskytu nežiaducich účinkov.

V prípade dosiahnutia maximálnej dennej dávky tramadolu (čo je 400, resp. 500 mg denne) a nedostatočnej analgézii, potrebujeme pacientovi nasadiť silný opioid, čiže prechádzame z 2. na 3. stupeň analgetického rebríka. V tomto prípade najčastejšie využívame buď IR 50 mg tabletovú formu tapentadolu, alebo IR 10 mg tabletu morfín sulfátu, resp. jej polovicu 2- až 3-krát denne. Dávku jedného z týchto liekov postupne zvyšujeme v priebehu 2 – 3 dní a po nájdení vhodnej dávky prechádzame na ich retardované formy, resp. prechádzame na inú molekulu silného opioidového analgetika v perorálnej alebo transdermálnej forme. Titrovaniu nového analgetika s predĺženým uvoľňovaním sa spravidla vyhýbame a v bežnej praxi si to môžeme dovoliť skôr výnimočne, a to možno s tabletovými formami u pacienta s bezproblémovým užívaním doterajšej medicíny bez výskytu nežiaducich účinkov.

Rotácia opioidov

Prítomnosť väčšieho počtu silných opioidov v rôznych silách a aplikáčných formách je výhodná pre výber vhodnej molekuly a spôsobu užívania, ale aj pre potrebu tzv. „rotácie opioidov“, keď užívaný liek zameníme za iný silný opioid. Jej dôvodom je obvykle intolerancia nasadeného lieku pre výskyt netolerovateľných nežiaducich účinkov, vývoj tolerancie, strata analgetickej účinnosti lieku a pod. (24). Dávku ďalšieho opioidu prerátavame na základe dávky zmenenej molekuly podľa tzv. prepočtovej tabuľky ekvianalgetických dávok (tabuľka 2). V bežnej klinickej praxi však používame aj

posuvné prepočtové pravítka, resp. dávku nasadzovaného opioidu prepočítame prostredníctvom jeho relatívnej potencie k morfinu (obrázok 2).

Špecifické situácie liečby bolesti

Liečba bolesti opioidmi v mobilnom hospici (home palliative care)

Služba mobilného hospicu poskytuje špecializovanú paliatívnu starostlivosť pre pacienta a jeho príbuzných v jeho domácom prostredí. Okrem medicínskej starostlivosti poskytuje odborné poradenstvo, mentoring a popri liečbe bolesti sa zameriava na liečbu symptómov umierajúceho a poskytnutie psychosociálnej a spirituálnej podpory.

Opioidy majú nenahraditeľné miesto u umierajúceho aj v modeli starostlivosti, keď ho v jeho posledných chvíľach sprevádza paliatívny tím mobilného hospicu doma.

Problematika voľby optimálneho opioidu, jeho dávky, dávkovacej taktiky, či voľby aplikačnej formy boli prediskutované v inej časti tohto článku.

Venovať sa budeme len sporným bodom, ktoré sú prítomné pri použití opioidov v mobilnom hospici.

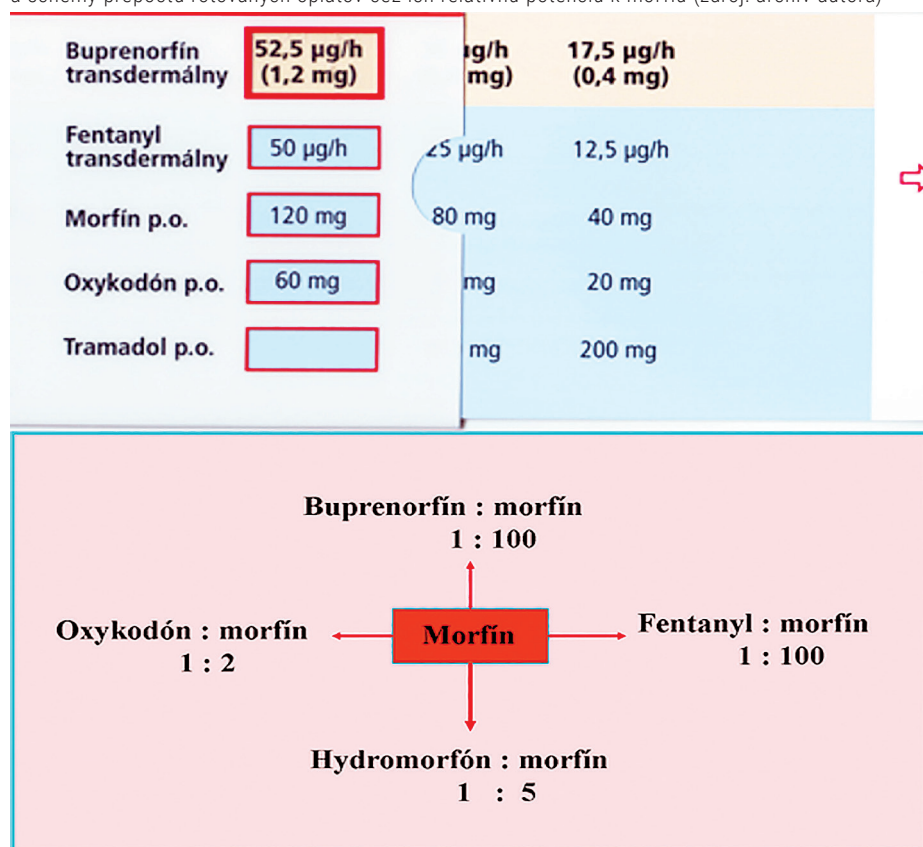
Je tu niekoľko problémov, s ktorými sa môže mobilný hospic stretnúť.

Asi najväčší problém, v kontexte s prebehnutou opioidovou krízou – je **opiofóbia, ako u zdravotníkov, tak u pacientov**. Je to strach a bariéry (najmä v USA) v iniciácii liečby opioidmi, keď opioidy zo strachu pred ich použitím môžu byť nasadené príliš neskoro. Tieto obavy lekára môžu byť v domácom prostredí pacienta vystupňované práve pre intimitu a blízkosť medzi pacientom, príbuznými a členmi paliatívneho tímu. Príbuzní alebo pacient majú v tesnej blízkosti s paliatívnym tímom lepšiu príležitosť deklarovať svoje obavy a strach pred začatím liečby bolesti opioidom, niekedy s týmto postupom nesúhlasia, obávajú sa konečnosti svojho rozhodnutia, znamená to pre nich jasný signál progresie ochorenia a jasný signál blížiacej sa smrti. Základom účinnej paliatívnej intervencie a základom úspešnej kontroly bolesti je komunikácia, a preto strach z opioidov

Tabuľka 2. Ekvivalenčné dávky opioidových analgetík

Opioid	Dávka		Relatívna potencia
morfin p.o. (pre pravidelné podávanie)	30 mg	60 mg	1
morfin parenterálne	10 mg	20 mg	3
fentanyl i.v. (potencia bolusovej dávky)	0,1 mg	-	300
fentanyl t.d.	12,5 mg/hod	25 mg/hod	100
hydromorfón p.o.	4 mg	8 mg	5
oxykodón p.o.	20 (30) mg	40 mg	2
dihydrokodeín p.o.	120 mg	240 mg	0,4
kodeín p.o.	240 mg	480 mg	0,2
buprenorfín s.l.	0,4 mg/24 hod.	0,8 mg	75
buprenorfín t.d.	-	35 mg/hod	75
tapentadol p.o. (akútna bolesť)	100 mg	200 mg	0,3 - 0,5
tapentadol p.o. (chronická bolesť)	50 mg	100 mg	1
tramadol p.o.	200 mg	-	0,1

Obrázok 2. Prepočet equipotentných dávok opiátov s použitím posuvného prepočtového pravítka a schémy prepočtu rotovaných opiátov cez ich relatívnu potenciu k morfinu (zdroj: archív autora)



si vyžaduje neraz značné úsilie zúčastnených.

Ďalší problém je dostupnosť opioidov, či už na strane mobilného hospicu, alebo na strane pacienta a jeho príbuzných. Môže ísť o nedostupnosť opioidov všeobecne danú statusom krajiny. V rámci mobilného hospicu môže byť dostupnosť potrebného opioidu a potrebnej liekovej formy problémom. Mobilný hospic realizuje svoje výjazdy aj mimo otváracích hodín lekární, a keď pri návšteve pacienta v nočných hodinách vznikne potreba aplikácie napr. rýchlo účinkujúceho fentanylu na liečbu procedurálnej

akútnej bolesti (ošetrenie dekubitov), musí hospic siahnuť po dostupnom opioide (morfin) a analgetizácia tak nemusí byť optimálna.

Problematika vysokých dávok opioidov – **morfinu**. S umierajúcim pacientom v jeho domácom prostredí sa spája problematika použitia vysokých dávok morfinu. Až 91 % umierajúcich prijíma od 5 – 299 mg morfinu denne (eventuálne ekvivalent), 7,4 % umierajúcich má dávky morfinu (alebo ekvivalent) od 300 – 599 mg a asi 1,6 % má dávky morfinu vyššie ako 600 mg/24 h (25).

S takými vysokými dávkami opioidov sa spájajú najrôznejšie problémy – a to od medicínskych (sedácia, nauzea, útlm dýchania a iné nežiaduce účinky opioidovej liečby) až po etické otázky (ovplyvnenie vedomia, úsudku a kognitívnych funkcií u umierajúceho) a opiofóbiu, tak u príbuzných pacientov, ako aj u zdravotníkov (napr. ošetrojúci lekár umierajúceho, ktorý nie je členom paliatívneho tímu). Možné sú aj také situácie, keď predpis na také vysoké dávky opioidu cestou praktického lekára sa neuskutoční, lekár odmietne a príbuzní umierajúceho musia hľadať iný spôsob, ako lieky zabezpečiť. Pre lekárne je výdaj vysokých dávok opioidu taktiež podozrivý a niekedy odmietajú opioid vydať.

Liečbu opioidmi je nutné prehodnocovať, vyhodnocovať pravidelne jej efekt. Ak sa liečba bolesti reguluje cestou mobilného hospicu, narastá pracovná záťaž personálu. Pri zlej a náročnej kontrole bolesti, eventuálne pri častých atakoch prelomovej bolesti pacienti a ich príbuzní frekventovane kontaktujú lekára a zdravotnú sestru tímu, niekedy aj niekoľkokrát za noc, s cieľom a očakávaním okamžitej pomoci. Zvýšený počet telefonátov, SMS správ, mailov – môže viesť až k syndrómu vyhorenia členov paliatívneho tímu. Na diaľku (na rozdiel od paliatívnych oddelení), môže sa značne zvýšiť nutnosť komunikačných procesov medzi pacientom (príbuzní) a mobilným hospicom.

Paliatívna sedácia

Zmyslom paliatívnej sedácie je zbaviť pacienta utrpenia. Má rôzne formy – od jemnej, plytkej sedácie, až po uvedenie pacienta do stavu bezvedomia, za účelom redukcie a zníženia utrpenia terminálne chorého pacienta.

Opioidy sú súčasťou liekových kombinácií podávaných k zaisteniu sedácie. Opioidy aj v tomto prípade slúžia jednak k liečbe bolesti, jednak k liečbe symptómov (dyspnoe).

Za žiadnych okolností však ne Navyšujeme dávky opioidu viac ako je nutné, cieľom použitia opioidov je iba analgetizácia. Ich aplikácia nesmie byť ponímaná ako prostriedok na vyvolanie sedácie, ovplyvnenia úsudku či vedomia. Nikdy nesmú byť použité v sedatívnej zmesi samotné.

V liečbe bolesti je zlatým štandardom podávanie morfínu, zväčša subkutánne. Možné sú samozrejme aj iné liekové formy a cesty podania (i.v., do nazogastrickej sondy, čapíky) a aj iné silné opioidy (fentanyl, hydromorfón, buprenorfín a pod.).

Zaujímavé sú výsledky pozorovaní, ktoré sa zamerali na spotrebu morfínu v závislosti od času ostávajúceho života (pacienti v paliatívnej sedácii). Pacienti v posledných hodinách pred smrťou potrebovali jednoznačne vyššie dávky morfínu, ako v období iniciácie sedatívnej liečby. Predpokladá sa, že u sedovaných pacientov má bolesť silnejšiu intenzitu, preto sú u nich potrebné vyššie dávky opioidov, ako u pacientov nesesovaných. Problémom môžu byť aj rozdiely vo farmakokinetike a farmakodynamike liekov proti bolesti medzi skupinami sedovaných a nesesovaných pacientov (26).

Liečba bolesti v ústavných zariadeniach

Diagnostika a liečba pacienta počas hospitalizácie poskytuje širšie spektrum a komplexnejší rozsah predovšetkým kauzálnych liečebných techník, ktoré môžeme jednak rozložiť v čase (hoci nie zbytočne dlhom) a vhodne ich skombinovať. Počas ústavnej liečby na vlastnom oddelení môžeme u indikovaného pacienta v značnej miere využiť aplikáciu intervenčných techník liečby, denne overiť efektivitu komplexnej liečby a vyvarovať sa jej nežiaducim účinkom, prípadne ich promptne riešiť. V neposlednom rade nám hospitalizácia pacienta na oddelení umožní lepšie ho spoznať, čo je často zásadné pre pochopenie príčin vzniku senzitivizácie CNS, zlyhávania inhibičných mechanizmov bolesti a jej chronifikácie. Naopak, liečba počas hospitalizácie obvykle nie je vhodná pre jej základnú diagnostiku, nastavovanie pacientov na farmakoterapiu, či sociálno-paliatívnu liečbu.

Hospitalizácia pacienta s bolesťou napríklad na oddelení paliatívnej medicíny, je vhodný nástroj na nastavenie komplikovaného pacienta na vhodnú molekulu opioidového analgetika, vytitrovanie jeho optimálnej dávky, kombinácie s inými farmakami a odsledovanie tolerovania tejto molekuly. V indiko-

vaných prípadoch môžeme pacientovi v nemocnici implantovať parenterálny vstup na zabezpečenie podávania opiátu pri neschopnosti jeho enterálnej či transdermálnej aplikácie. Ako príklad môžeme uviesť zavedenie subkutánneho, intravenózneho, intraspínálneho, či perineurálneho katétra. Ďalšou výhodou je možnosť vykonania bolestivého diagnosticko-terapeutického výkonu s adekvátnou kontrolou procedurálnej a pozá-krokovej bolesti skúseným lekárom.

Etické aspekty liečby opioidmi

V paliatívnej medicíne, pri liečbe bolesti opioidmi, sa stretáva mnoho problémov a problematických situácií.

Na jednej strane je to pokus o zvládnutie fyzických a psychických symptómov, na druhej strane je to snaha o riešenie socio-spirituálnych súvislostí u umierajúceho pacienta. Základom, popri medicínskej a osobnostnej erudícii zdravotníka, je komunikácia so zainteresovanými príbuznými či s pacientom o cieľoch paliatívnej starostlivosti. Navyiac, objavuje sa mnoho etických, právnych a duchovných aspektov rozhodovania a plánovania procesu umierania a podpory rodiny umierajúceho.

Akokoľvek diagnosticko-liečebné postupy, a teda aj liečba opioidmi, musia zahŕňať princípy **beneficiencie** (konať dobro) a **nonmaleficiencie** (neublížiť).

Rešpektuje sa **autonómia osoby** – je to sloboda v rozhodovaní pacienta, ktorá má najvyšší stupeň ochrany, sú jej podriadené aj spoločnosťou uznávané etické princípy (28). Naplnenie autonómie môže znamenať, v našich podmienkach, napísanie a podpísanie informovaného súhlasu pacientom alebo jeho opatrovníkom.

Možnosť rozhodnúť sa znamená dať možnosť pacientovi prijať informácie, dať možnosť pacientovi ponúknutým informáciám porozumieť, zvážiť ich a vybrať si medzi alternatívami. Je to aj dať možnosť odkomunikovať svoje prania (29).

Napríklad aplikácia opioidov a sedatív, často vo vysokých dávkach a vo vzájomných kombináciách – jednak zmierni utrpenie pacienta, a jednak – ako vieme z farmakológie, môžu byť vzájomné kombinácie opioidov a koanalgetík zodpovedné za spomalenie až útlm

dýchania, hypotenziu a iné sprievodné vegetatívne prejavy. Príbuzní tak môžu vnímať, pre nás štandardný terapeutický postup, aj ako cestu k urýchleniu smrti.

Liečba bolesti opioidmi a ďalšou sprievodnou medikáciou môže ovplyvňovať kognitívne funkcie jedinca, mení kvalitu jeho vedomia, môže ovplyvňovať jeho rozhodovacie funkcie a úsudok. V konečnom dôsledku tak môže byť ovplyvnená spôsobilosť pacienta na realizáciu právnych úkonov na konci života jedinca.

Druhým dôležitým pravidlom, v kontexte s aplikáciou opioidov, ako aj iných liečiv – **je princíp dvojitého účinku** (pravidlo dvojitého účinku). Je to súbor etických kritérií, ktoré filozofi obhajovali pri hodnotení prípustnosti konania, keď inak legitímny čin človeka môže spôsobiť účinok, ktorému by sa inak musel vyhnúť. Konanie s predpokladanými škodlivými (t. j. nežiaducimi účinkami), ktoré sú neoddeliteľné od dobrého účinku, je opodstatnené, ak je povaha činu sama o sebe dobrá (liečba bolesti a symptómov), ak činiteľ zamýšľa dobrý účinok (zmierňovanie utrpenia) a nezamýšľa zlý účinok (usmrtenie) a keď dobrý účinok (zníženie intenzity bolesti, úľava od symptómov) prevažuje nad zlým účinkom (nežiaduce účinky – útlm dýchania, sedácia) (30).

Ďalší problém – najmä v kontexte s prebehnutou opioidovou krízou – je reštriktívny postoj súčasných zdravotných politik, ktorý môže byť až taký závažný, že nereflektuje, či ide o liečbu bolesti nádorovej či nenádorovej, alebo o pacienta aktívne pracujúceho alebo paliatívneho. Opiofóbia tak môže prerásť do príliš veľkej opatrnosti lekárov pri zohľadňovaní intenzity bolesti paliatívneho pacienta a v konečnom dôsledku zníži kvalitu starostlivosti o umierajúceho (31). Lekár – zdravotník sa tak dostáva do veľmi zlej pozície – keď musí reflektovať svoj zámer (pomôcť), s politicko-spoločenskou objednávkou, ktorá ho núti byť v iniciovaní liečby opioidmi zdržanlivý.

Záver

Opioidové analgetiká v liečbe bolesti u onkologických pacientov vyžadujúci si paliatívnu liečbu sú jedným zo základných nástrojov na jej optimálnu

kontrolu, samozrejme však, v kombinácii s ostatnými farmakami a nefarmakologickými i intervenčnými technikami liečby bolesti. Ich podávanie sa aj u tejto rizikovej skupiny vážne chorých pacientov musí riadiť všeobecne akceptovanými zásadami ich podávania skúsenými lekármi s dostatočným rozsahom vedomostí i skúseností s použitím opioidov v klinickej praxi liečby akútnej i chronickej bolesti. Graduovaní lekári v oblasti paliatívnej medicíny a algeziológie, ale aj niektorí iní špecialisti, takými isto sú a vedia kvalifikovane pomôcť ťažko trpiacim paliatívnym pacientom.

Článok bol publikovaný v anglickej mutácii v: *Opioid analgetics in palliative medicine, Acta Missiologica, Volume 15, Number 2, October 1, ISSN: 2453-7160 (online), ISSN: 1337-7515 (print), p: 68-92.*

Autori článku vyhlasujú, že nemajú potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

- Connor S, Sepulveda C. The Global Atlas of Palliative Care at the End of Life. 2014.
- Kutner JS, Bryant LL, Beaty BL, et al. Time course and characteristics of symptom distress and quality of life at the end of life. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(3):227-236.
- Thompson GN, et al. Prognostic acceptance and the well-being of patients receiving palliative care for cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(34): 5757.
- Coyle N, Adelhardt J, Foley KM, et al. Character of terminal illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during the last four weeks of life [comment]. *J Pain Symptom Manage.* 1990;5(2):83-93.
- Price DM, et al. Palliative and end-of-life care education needs of nurses across inpatient care settings. *The Journal of Continuing Education in Nursing.* 2017;48(7):329-336.
- Coelho A, et al. Use of non-pharmacological interventions for comforting patients in palliative care: a scoping review. *JBI Evidence Synthesis.* 2017;15(7):1867-1904.
- Cruz-Oliver DM. Palliative Care: An Update. *Missouri medicine.* 2017;114(2):110-115.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. "Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies." *Lancet (London, England).* 2008;372(9635):293-9. doi:10.1016/S0140-6736(08)61113-7
- Gysels M, Higginson IJ. Access to services for patients with chronic obstructive pulmonary disease: the invisibility of breathlessness. *J Pain Symptom Manage.* 2008;36:451-460.
- Rocker GM, Michaud-Young J, Horton R. Caring for the patient with advanced chronic obstructive pulmonary disease. In: Nathan Cherny and others (eds), *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 5 edn, Oxford Textbook (Oxford, 2015; online edn, Oxford Academic, 1 Apr. 2015), <https://doi.org/10.1093/med/9780199656097.003.0152>, accessed 1 Mar. 2023.
- Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics - 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(12):e67-e492.

- Fried T, Gillick M. The Limits of Proxy Decision Making: Overtreatment. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics.* 1995;4(4):524-529. doi: 10.1017/S0963180100006368
- UK Renal Registry. 20th Annual Report of the Renal Association. *Nephron.* 2018;139(Suppl. 1):1-372.
- Martuliak I. Farmakoterapia bolesti pre lekárov a farmaceutov. Banská Bystrica: Martimed s. r. o., 2019, s. 302. ISBN 978-80-971753-1-3.
- Martuliak I. Patofyziológia bolesti pre klinickú prax – 2. doplnené vydanie. Banská Bystrica : Martimed s. r.o., 2020, 344 s. ISBN 978-80-971753-2-0.
- Knezevic NN, Tverdohle T, Knezevic I, Candido KD. Unique pharmacology of tapentadol for treating acute and chronic pain. *Expert Opin Drug Metab. Toxicol.* 2015;11(9):1475-92.
- Baron R, Eberhart L, Kern KU, Regner S, Rolke R, Simanski C, Tölle T. Tapentadol Prolonged Release for Chronic Pain: A Review of Clinical Trials and 5 Years of Routine Clinical Practice Data. *Pain Pract.* 2017;17(5):678-700.
- Hartrick CT, Rodríguez Hernández JR. Tapentadol for pain: a treatment evaluation. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(2):283-286.
- Kalso E. How different is oxycodone from morphine? *Pain.* 2007;132(3):227-228.
- Smith MT. Differences between and combinations of opioids re-visited. *Current opinion in anaesthesiology.* 2008;21(5):596-601.
- Błaszczak F, Droń A. Pain therapy with oxycodone/naloxone prolonged-release combination: case report. *Contemporary oncology (Pozn).* 2013;17(4):404-406.
- Goodman LS, Gilman A, Hardman JG, et al. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. New York : McGraw-Hill, Health Professions Division, 1996. 1905 s. ISBN 9780070262669.
- Toll L, Caló G, Cox B.M. Opioid receptors, introduction. IUPHAR database (IUPHAR-DB)[online]. 2009 [cit. 2014-07-21]. Dostupné na internete: <<http://www.iuphar-db.org/DATABASE/FamilyIntroductionForward?familyId=50>>.
- Lejčko J. Použití opioidů v léčbě nádorové bolesti. *Farmakoterapie.* 2013;9(2):175-179.
- Bercovitch M, Adunsky A. Patterns of high-dose morphine use in a home-care hospice service. *Cancer.* 2004;101:1473-1477. <https://doi.org/10.1002/cncr.20485>
- Oosten AW, Oldenmenger WH, van Zuylen C, et al. Higher doses of opioids in patients who need palliative sedation prior to death: Cause or consequence? *European Journal of Cancer.* 2011;47(15):2341-2346, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.057>.
- Odborné usmernenie MZSR, 2012. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (gov.sk)
- Hallenbeck JL. Terminal sedation: ethical implications in different situations. *J Palliat Med.* 2000;3:313-319.
- Rousseau P. The ethical validity and clinical experience of palliative sedation. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:1064-1069.
- McIntyre A. „Doctrine of Double Effect“. In: Edward N. Zalta (ed.). *Stanford Encyclopedia of Philosophy (Summer 2006 ed.)*. Retrieved 2007-08-18
- Sim SW, Ho S, Kumar RK. Use of Opioids and Sedatives at End-of-Life. *Indian J Palliat Care.* 2014;20(2):160-165. doi:10.4103/0973-1075.132654.
- Roenn von JH, Paice JA. Control of common, non-pain cancer symptoms. In: *Seminars in oncology.* WB Saunders, 2005:200-210.

MUDr. Miroslav Ferencík, MBA

FNSP F. D. Roosevelta
Nám. gen. Svobodu 1,
975 17 Banská Bystrica
ferencik@pain.sk

