

# Strategie opioidní léčby

MUDr. Boris Leštianský, MUDr. Marek Hakl, Ph.D.

Centrum pro léčbu bolesti a Acute Pain Service

Anesteziologicko-resuscitační klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Opioidní analgetika působí na receptorech centrálního nervového systému. Existují tři hlavní skupiny opioidních receptorů, ke kterým mají jednotlivé opioidy rozdílnou afinitu. Chronická opioidní léčba je u vybraných a pravidelně sledovaných pacientů s chronickou bolestí účinným farmakoterapeutickým postupem. Nicméně opioidní léčba s sebou může nést celou řadu závažných nežádoucích účinků. Optimálně vedená a vyvážená opioidní terapie a pravidelné sledování pacientů však tato rizika výrazně snižuje.

**Klíčová slova:** slabé opioidy, silné opioidy, všeobecná doporučení, klinická doporučení.

## Opioid treatment strategies

Opioid analgesic agents act at receptors within the central nervous system. There are well known three type of receptors and opioid drugs have differing affinities to them. Chronic opioid therapy can be an effective therapy for carefully selected and monitored patients with chronic pain state. However the opioids are also associated with potentially serious adverse events. Optimally balancing benefits and risks of opioid therapy is depending on regular patient evaluation and structure of individual opioid management plan. Safe and effective opioid therapy requires clinical skills and knowledge.

**Key words:** weak opioids, strong opioids, general recommendations, clinical recommendations.

## Seznam zkratk

SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

OTFC – orální transmukózní fentanyl-citrát

IR forma – immediate release (s rychlým uvolňováním)

IMAO – inhibitory monoaminoxidázy

EBM – evidence based medicine (medicína založená na důkazech)

SR – sustained release (s řízeným uvolňováním)

TTS – transdermální terapeutický systém

NMDA – N-metyl D-aspartát

## Úvod

Opioidní analgetika jsou nedílnou součástí multimodální terapie středně silné až intenzivní nádorové i nenádorové bolesti. Chronická bolest znamená pro pacienta zvýšení utrpení, zhoršení kvality života a omezení funkční kapacity. Velmi častou diagnózou vyžadující opioidní medikaci jsou dorzalgie. V roce 2004 a 2005 se celosvětově vynaložilo na komplexní zdravotnickou péči vertebrogenních bolestí v přepočtu kolem 85 až 100 miliard amerických dolarů (Chou et al., 2009). V posledních dvaceti letech má opioidní preskripce v rozvinutých světových ekonomikách stoupající tendenci. Nutnost jejího použití u intenzivní nádorové bolesti je téměř pravidlem.

## Přehled a klinické dělení opioidních analgetik

Opioidní analgetika patří mezi základní součásti farmakoterapie středně silné a velmi silné

bolesti. Princip jejich účinků spočívá ve vazbě na opioidní receptory uložené jak v centrálním nervovém systému, tak i v periferních tkáních. Rozlišujeme tři základní typy opioidních receptorů  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ , ke kterým vykazují jednotlivá opioidní analgetika rozdílnou afinitu. V klinickém kontextu dělíme tato analgetika na slabé a silné opioidy.

## Slabé opioidy

Slabé opioidy vykazují slabý  $\mu$ -agonistický efekt, řada z nich jsou i parciálními agonisty na  $\kappa$  receptorech. Limitujícím v klinické praxi je jejich stropový efekt. Po dosažení maximální dávky další navyšování již nezvyšuje analgetický efekt, pouze se zvyšuje riziko výskytu nežádoucích účinků.

**Tramadol** je centrálně účinkující slabý opioid s tzv. duálním efektem. Tramadol vykazuje nižší afinitu k  $\mu$  receptorům a má inhibiční vliv na zpětné vychytávání serotoninu. Mezi výhody tramadolu patří relativně nízké riziko zácpy, dobrá biologická dostupnost po perorální aplikaci a velký počet lékových forem. Zejména při zahajování léčby či zvyšování dávků však někteří pacienti udávají závratě nebo nauzeu. Potenciální léková interakce s antidepresivy typu SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) může vést ke vzniku serotoninového syndromu (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>). Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat zmatenost, neklid, horečku, pocení, ataxii, hyperreflexii, myoklonus, hypertenzi a průjem

(<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>). V klinických studiích byl prokázán dobrý analgetický účinek i u neuropatické bolesti. Bohužel analgetická aktivita samotného tramadolu může být mnohdy nedostatečná. Jak ukázal poslední výzkum, analgetický účinek tramadolu se dá podstatně zvýšit kombinací s paracetamolem. Maximální denní dávka je 400 mg (Doležal et al., 2009).

**Kodein.** Analgetický efekt samotného kodeinu je malý, výrazně se však zvyšuje v kombinaci s neopioidní analgetikou. Farmakologicky je velmi výhodná především kombinace s paracetamolem. Tohoto faktu využívají některé kombinované přípravky (Korylan, Ultracod). Maximální denní dávka je 240 mg. Pro léčbu chronické bolesti se používá spíše výjimečně.

**Dihydrokodein.** Biologická dostupnost po perorální aplikaci je dobrá, působí převážně jako slabší  $\mu$ -agonista. Dihydrokodein má i přímý účinek na opioidní receptory v oblasti plexus myentericus ve stěně tlustého střeva, což často způsobuje obstrukci (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>). Analgetická účinnost dihydrokodeinu roste při současném podávání s paracetamolem nebo jinými neopioidními analgetiky. Maximální denní dávka je 240 mg. Dostupné dávky dihydrokodeinu jsou 60, 90 a 120 mg v tabletách s řízeným uvolňováním (SR – sustained release). Významnou kontraindikací posledních dvou zmíněných preparátů je chronická obstrukční plicní nemoc a její jednotlivé formy.

Paliat. med. liec. boles., 2010, 3(3): 94–98

## Silné opioidy

Farmakologicky se jedná o analgeticky velmi účinné látky s afinitou převážně k  $\mu$ -opioidním receptorům. V této skupině existuje celá řada účinných látek dostupných v různých aplikačních formách.

**Morfin.** Tento  $\mu$ -agonista na supraspinální a  $\kappa$ -agonista na spinální úrovni byl dlouhá léta považován za zlatý standard v léčbě silné bolesti. Perorální SR formy s postupným uvolňováním působící 12 hodin jsou určeny zejména pro léčbu chronické bolesti. Pro léčbu průlomové bolesti se používá morfin s rychlým uvolňováním (IR-immediate release forma). Nástup účinku morfinu IR je však relativně pomalý a často nekoresponduje s průběhem průlomové bolesti (Doležal et al., 2009; Vondráčková, 2009). Nevýhodou morfinu jsou aktivní a toxické metabolity vznikající glukuronidací v játrech a kumulující se při renální insuficienci, snížené hydrataci a ve vyšším věku. Vhodná je opatrnost u pacientů s jaterním onemocněním a kome-dikujících IMAO (inhibitory monoaminoxidázy) (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>).

**Fentanyl TTS** (transdermální terapeutický systém). Fentanyl je čistý  $\mu$ -opioidní agonista určený pro léčbu silné chronické bolesti. Analgetická potence fentanylu ve srovnání s morfinem je přibližně 100krát větší. Transdermální matrixový systém umožňuje třídenní stabilní plazmatickou hladinu. Ve srovnání s morfinem a jinými opioidy byl u fentanylu v této lékové formě zaznamenán nižší výskyt obstrukce (Doležal et al., 2009).

**Fentanyl-citrát** (transmukózní systém). Vysoká liposolubilita fentanylcitrátu a dobré vstřebávací schopnosti nosní sliznice umožňují rychlý nástup účinku (průměrně do 7–10 minut). U orální transmukózní, bukalní a sublinguální formy nastupuje účinek přibližně do 10–15 minut. Dávku nelze odvodit z ekvivalenčních poměrů základního opioidu, ale je jí nutno individuálně titrovat. K dispozici budou intranazální preparáty s potencí 50, 100, 200  $\mu$ g. Dostupný bude i fentanylcitrát v transnazálním systému a fentanylcitrát pro orotransmukózní aplikaci.

**Hydromorfon.** Efektivní  $\mu$ -agonista v ČR dostupný jen v perorálních SR formách s postupným uvolňováním po dobu 12 nebo 24 hodin. Hydromorfon je přibližně 5 krát účinnější než morfin (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>). Biodegradace je hepatální, přičemž hlavním metabolitem je hydromorfon-3-glukuronid, jehož vazba na plazmatické bílkoviny je poměrně nízká. Hydromorfon je považován za relativně bezpečný opioid u re-

nální dysfunkce, nicméně i v těchto případech je nutná opatrnost.

**Oxykodon.** Oxykodon je agonistou na  $\mu$  a  $\kappa$  opioidních receptorech. V ČR je k dispozici v tabletové formě s řízeným dvofázovým uvolňováním. Počáteční rychlé uvolnění přechází do fáze s postupným uvolňováním, která determinuje jeho 12hodinový efekt (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>). Oxykodon je vhodný pro léčbu silné chronické bolesti, vykazuje dobrý efekt i u neuropatické bolesti. U jedinců s deficitním metabolismem přes CYP2D6 (10–12 % euroasijské populace) může mít snížený analgetický účinek (Doležal et al., 2009). Oxykodon díky jeho farmakokinetice je využitelný i u renální insuficienci. V současné době je v ČR již registrován i oxykodon v kombinaci s naloxonem. Naloxon je silný  $\mu$  antagonist, který je po resorpci v GIT (gastrointestinální trakt) při prvním průchodu jaterním parenchymem z 99 % metabolizován. Výsledkem je výrazné snížení opioidy indukované obstrukce při zachování výborných analgetických vlastností (Doležal et al., 2009).

**Buprenorfin.** Z farmakologického hlediska se jedná o parciálního agonistu na  $\mu$  receptorech a antagonistu na  $\kappa$  receptorech. Přestože farmakologicky vykazuje stropový efekt, je řazen mezi silné opioidy (Doležal et al., 2009). V transdermální matrixové adhezivní formě (systém TDS) dosahuje analgetického efektu za 12–24 hodin a stabilní plazmatická hladina je udržována po dobu 72–84 hodin (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>). Buprenorfin se vyznačuje velmi dobrou tolerabilitou u seniorů, je dobře využitelný u pacientů s renální nebo jaterní insuficiencí.

### Všeobecná doporučení

Nasazení opioidní medikace závisí především na intenzitě bolesti, nikoliv na jejím původu. Riziko vzniku závislosti na opioidech je u onkologické bolesti zanedbatelné. U pacientů s neonkologickou bolestí si všímáme výskytu predisponujících faktorů (závislost na lécích, alkoholu, cigaretách, rodinná anamnéza). Při vedení opioidní léčby sledujeme známky adiktivního chování (vyžadování invazivního podávání opioidů, obcházení více lékařů, opakované „ztráty“ opioidní medikace atd.). Pacienti s tendencí k psychické závislosti bývají zpravidla rychle odhaleni. Od stavu psychické závislosti je však třeba odlišit závislost terapeutickou (pacient se bojí, že přijde o lék, který mu pomáhá) a tzv. pseudozávislost.

Léčba silné nádorové bolesti se bez užití silné opioidní medikace neobejde a nelze její

indikaci odkládat (Doležal et al., 2009; Indelicato a Portenoy, 2002). Základní strategie vychází ze třístupňového žebříčku WHO. V případě silné onkologické, ale i neonkologické bolesti, kde předpokládáme rychlou elevaci dávky opioidu, je možné využít systému „výťahu“. Tento systém umožňuje „přeskočit“ druhý stupeň žebříčku WHO a neopioidní analgetikum přímo doplnit nízkou dávkou silného opioidu. Silné opioidy jsou plně indikovány u středně silné až nezvladatelné nádorové bolesti. Preexistující komorbidity jako jsou poruchy defekace, kognitivní dysfunkce, plicní nemoci, zvyšují riziko vzniku nežádoucích účinků opioidní léčby (Chou et al., 2009).

Všeobecně se doporučuje podepsání informovaného souhlasu o léčbě silnými opioidy. Pacient svým podpisem potvrzuje, že byl obeznámen s cílem a možnými riziky terapie. U pacientů ze zavedenou chronickou opioidní terapií je nutno periodicky přehodnocovat její přínos a nežádoucí účinky. Je nutno myslet na dlouhodobé funkční a systémové důsledky opioidní léčby (kupř. neuro-imuno-endokrinní dopady) a korigovat nereálná očekávání pacienta (Doležal et al., 2009). Pacienta je potřeba poučit, že naším cílem je dosáhnout úlevy od bolesti a zlepšení jeho funkční kapacity, nikoliv vymizení bolesti.

## Klinická doporučení pro vedení opioidní léčby

### Zahájení opioidní léčby

Výběr konkrétního opioidu a jeho počáteční dávka by měla být individuálně zvážena a přizpůsobena s ohledem na pacientův aktuální funkční stav. Dalším faktorem, který ovlivňuje velikost iniciační (úvodní) dávky, je předcházející kontakt pacienta s opioidy. Neexistuje žádný EBM (evidence based medicine) důkaz, který by upřednostňoval zahájení léčby jedním konkrétním opioidem i když některé studie prokázaly lepší efekt oxykodonu oproti morfinu u neuropatické bolesti. Náplastové formy opioidů se jeví jako vhodnější u pacientů s poruchami pasáže GIT (gastrointestinálního traktu). U polymorbidních pacientů a ve vyšším věku je nutno zahajovat opioidní léčbu opatrně vzhledem k vyššímu riziku vzniku potenciálních nežádoucích účinků. Doporučuje se častější kontrola analgetické odpovědi na daný opioid a pečlivé hodnocení celkového stavu na začátku léčby (Chou et al., 2009).

### Monitorování chronické terapie opioidy

Algeziolog v pravidelných časových intervalech kontroluje efektivitu terapie a výskyt

nežádoucích účinků. Přiměřená délka intervalů pravidelných kontrol u zavedené terapie není přesně stanovena (Chou et al., 2009). U pacientů v kategorii nízkého rizika se stabilně zavedenou a vyváženou opioidní terapií většinou postačuje i několikaměsíční interval (1–3 měsíce). Na druhé straně při titraci optimální dávky, dále u rizikových pacientů s předpokladem možných nežádoucích účinků, s rizikem abúzu a pacientů ze sociálně dysfunkčního prostředí jsou nutné kontroly častější (Chou et al., 2009). Mezi sledované parametry při opioidní léčbě patří: intenzita bolesti, přítomnost nežádoucích účinků léčby, zlepšení funkčního stavu a denních aktivit (Doležal et al., 2009; Chou et al., 2009).

### Rotace opioidů, udržování, přerušování a ukončení léčby

Dávka opioidu by měla být postupně titrována až do dosažení adekvátní analgezie nebo manifestace vedlejších účinků terapie (Chou et al., 2009). Rotace opioidů je strategie, která spočívá ve výměně opioidu při výskytu nežádoucích účinků nebo při rozvoji tolerance. Dalším důvodem pro rotaci opioidů jsou vysoké celkové dávky s nedostatečnou terapeutickou odpovědí. Individuální variabilita odpovědi a vnímavosti na jednotlivé opioidy je pravděpodobně zapříčiněna působením opioidů na různých podtypech receptorů (Chou et al., 2009; Indelicato a Portenoy, 2002). Statisticky je potvrzeno, že 10 až 30 % pacientů jsou slabí respondenti na běžné dávky opioidů (Indelicato a Portenoy, 2002). Fenomén snížené vnímavosti vůči konkrétnímu opioidu může ovlivňovat řada faktorů, od délky užívání medikace až po možné interakce, včetně patofyziologie a typu bolesti. Klinická doporučení dávek pro rotaci opioidů vychází z ekvianalgetické tabulky (tabulka 1), která však poskytuje pouze orientační měřítko pro výpočet a odhad adekvátní převodní dávky mezi jednotlivými opioidy. Nová ekvianalgetická dávka by měla být redukována přibližně o 25 %. Důvodem je možnost vzniku tzv. nekompletní zkřížené tolerance mezi opioidy, což by mohlo vést k zesílení nežádoucích účinků po podání nového opioidu (Indelicato a Portenoy, 2002). Druhým důvodem je již jednou zmíněná interindividuální variabilita v analgetické potenci mezi  $\mu$ -opioidními agonisty. Doporučené snížení dávky nového opioidu je pouze orientační, individuální stanovení dávky vychází z aktuálního stavu pacienta a intenzity jeho bolesti (Doležal et al., 2009; Chou et al., 2009; Indelicato a Portenoy, 2002). Nejčastější indikací k ukončování chronické opioidní léčby v případě nenádorové bolesti je nedostatečný

nebo jen minimální analgetický účinek nebo výskyt závažných, terapeuticky neovlivnitelných, nežádoucích účinků. Při vysazování opioidní medikace je nutné postupně snižování dávky opioidu tak, aby nedošlo k projevům syndromu z odnětí. Pokud pomine indikace k opioidní terapii, doporučuje se pomalu redukovat dávku o 10 až 25 % během týdne až do úplného vysazení (Chou et al., 2009). Prospěšné mohou být v této fázi malé dávky neuroleptik (např. haloperidol), anxiolytik (alprazolam) a některá antidepresiva (Doležal et al., 2009).

### Řešení vedlejších účinků

Výskyt nežádoucích účinků v průběhu opioidní léčby je důvodem k zahájení jejich léčby, nikoliv k vysazení opioidní terapie. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří: zácpa, nevolnost až zvracení, ospalost, závratě. Všechny nežádoucí účinky s výjimkou zácpy však mají obvykle pouze dočasný výskyt (Doležal et al., 2009).

**Obstipace** – u starších pacientů a lidí, u kterých lze předem očekávat opioidy indukovanou zácpu, se doporučuje zvýšit příjem tekutin a vlákniny, většinou je však nutné přidání osmotických nebo stimulačních laxativ. Do současné praxe se postupně zavádí kombinované preparáty, které obsahují kromě  $\mu$ -agonisty (kupř. oxykodon) také opioidního  $\mu$ -antagonistu (naloxon) (Doležal et al., 2009). Cílem kombinovaných léků je eliminovat opioidy indukovanou obstipaci přímo ve střevě (Paulson et al., 2005). U refrakterní zácpy způsobené orálním podáváním opioidů je někdy výhodné přejít na transdermální lékové formy.

**Nauzea, zvracení a pruritus** patří k dalším nepříjemným projevům, jejichž intenzita postupně klesá s délkou trvání opioidní léčby. Na začátku opioidní léčby trpí nauzeou přibližně 50–80 % pacientů (Doležal et al., 2009). Potřeba nasazení perorálních forem antiemetik (kupř. thiethylperazin) na začátku terapie zejména během prvního týdne je poměrně častá. Při dlouhodobé nevolnosti při užívání daného opioidu je vhodné zvážit rotaci opioidu.

**Ospalost a pokles mentální výkonnosti** se vyskytuje v iničiálních fázích léčby opioidy (s ma-

ximem první dva týdny) a při eskalaci dávek. Při léčbě vysokými dávkami opioidů jsou poměrně časté (Doležal et al., 2009). Pacient by neměl řídit motorová vozidla a obsluhovat žádné stroje, zejména ne na začátku opioidní léčby a při zvyšování dávek. Obvyklá praxe je, že pacientům se při stabilní dávce opioidu a absenci nežádoucích účinků povoluje řízení motorových vozidel. Zde však narážíme na legislativní problém, protože ze zákona je zakázáno řízení motorových vozidel pod vlivem omamných a návykových látek. Pacienti s opioidní medikací by měli v případě podstoupení testu na přítomnost drog výsledky pozitivní. Z těchto důvodů je vhodné pacienty vybavit potvrzením o užívání opioidu z léčebného důvodu. Mezi méně časté a významné nežádoucí účinky dlouhodobé opioidní terapie patří: hyperalgezie, snížená imunokompetence a endokrinní dysfunkce gonadotropní osy (Chu, Clark a Angst, 2006).

**Opioidy indukovaná hyperalgezie** představuje stav „zvýšené bolestivosti“, který neodpovídá rozsahu nádorové nemoci nebo stavu, který primárně bolest vyvolal. V podstatě se jedná o opioidy indukovanou neurotoxicitu (Doležal et al., 2009). Terapeutickým řešením hyperalgezie jsou některé modulatory NMDA (N-metyl D-aspartát) receptorů (např. ketamin) nebo rotace opioidu. **Hypogonadismus a snížená imunokompetence** jsou záležitosti dlouhodobé terapie vyššími dávkami opioidů a vyskytují se spíše raritně.

### Průlomová bolest

Jedná se o přechodné vzplanutí velmi silné bolesti s krátkým trváním, objevující se i přes optimálně vedenou chronickou opioidní terapii. Etiologie průlomové bolesti je většinou nociceptivní a souvisí s progresí tumorózního procesu, vyskytovat se však může i u bolesti neonkologického původu (Vondráčková, 2009). Problematika jejího rychlého potlačení závisí na dostupnosti vysoce účinných analgetik s optimálním farmakokinetickým profilem. Doposud v klinické praxi používaný morfin v IR (immediate release) formě je nyní ve světě postupně více nahrazován transmutokózními formami fentanylu. Fentanyl citrát lze

**Tabulka 1.** Ekvianalgetická tabulka vybraných opioidů používaných v léčbě chronické bolesti v ČR (modifikováno dle Doporučených postupů pro léčbu nádorové a nenádorové bolesti SSLB 2009)

Morfin s. c.	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin mg p.o.	30	60	90	120	150	180	240	300	600
Fentanyl TTS $\mu$ g/hod	12	25		50		75	100	125	250
Oxykodon mg p.o.	20	40	60	80	100	120	160	200	400
Buprenorfin TDS $\mu$ g/h	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon mg p.o.	4	8	12	16	20	24	32	40	80

**Tabulka 2.** Přehled opioidů nejčastěji používaných v léčbě chronické bolesti

Opioidní agonista (generikum)	Nástup účinku/ Délka trvání	Dávka (počáteční)	Dostupní preparát v ČR, poznámka
Morfín	IR do 30 min. 4 h	10 mg	SEVREDOL IR nutná titrace, léčba průlomové bolesti
	SR do 3–5 h cca 12 h	10–30 mg á 12 hod	MST Continus 10, 30, 60, 100 mg VENDAL 10, 30, 60, 100, 200 mg
Oxykodon	1–3 h 8–12 h	10 mg á 12 hod	OXYCONTIN 10, 20, 40, 80 mg
Hydromorfon	3–5 h 12 h, 24 h	2–4 mg á 12 hod 8 mg 1x denně	PALLADONE 2, 4, 8, 16, 24 JURNISTA 8, 16, 32, 64 mg tbl.
Fentanyl TDS	8–12 h 72 h	25 µg/h	např. DUROGESIC, MATRIFEN. aj. 12, 25, 50, 75, 100 µg/h.
Fentanyl citrát	5–15 min. 3 h	Individuální: 50–100 µg	*INSTANYL nas. spray sol., *EFFENTORA orm. tbl. buc. *TOCRIL orm. tbl. slg. léčba průlomové bolesti
Buprenorfin TTS	10–12 h 72–96 h	35 µg/h	TRANSTEC 35, 52,5, 70 µg/h

(\* probíhající registrace pro ČR)

**Tabulka 3.** Analgetický žebříček WHO

I. stupeň – mírná bolest		II. stupeň – středně silná bolest		III. stupeň – silná bolest	
neopioidní analgetikum		slabé opioidy + neopioidní analgetikum		silné opioidy +/- neopioidní analgetikum	
+/- adjuvantní léky					

komfortně aplikovat bukálně, sublinguálně nebo intranazálně s maximem požadovaného účinku přibližně do 10–15 minut (Kress et al., 2005). Recentní studie prokázaly dobrou snášenlivost a analgetickou účinnost u nádorové průlomové bolesti (Kress et al., 2005).

### Těhotenství

Těhotné pacientky lze léčit silnými opioidy v průběhu celého těhotenství, zvýšené opatrnosti je však třeba dbát v období porodu, kdy by se mohly u novorozence projevit příznaky syndromu z odnětí nebo deprese dýchání v důsledku vysokých dávek opioidů podávaných matce. Na druhou stranu existují data, která jsou spojena s vyšší neonatální úmrtností, hypoxickým postižením mozku novorozence, nízkou porodní hmotností a předčasným porodem při užívání opioidů během gravidity. Nelze však jednoznačně odlišit vliv opioidů od rizikového chování matky v průběhu gravidity (Chou et al., 2009).

### Základní pilíře ve strategii léčby chronické bolesti opioidy

K léčbě opioidy je indikován nemocný, je-li kvalita života je chronickou bolestí výrazně

alterována. Rozhodující je intenzita bolesti, ne její původ. Bolest musí být opioid-senzitivní. Přednost mají čistí µ agonisté, v lékových formách s postupným uvolňováním (příklady viz tabulka 2). Ideální opioid neexistuje. Fenomén opiofobie je profesionálně nežádoucí a představuje významnou bariéru pro kvalitní léčbu chronické bolesti. Podle dominujícího typu bolesti (somatická, viscerální, neuropatická) ponecháváme v kombinované terapii s opioidy neopioidní analgetika (paracetamol, NSA) a adjuvantní léky (antidepresiva, antikonvulziva, kortikosteroidy apod.)

Racionální dlouhodobá (chronická) analgetická terapie by měla postupovat podle žebříčku WHO (World Health Organization) vzestupným způsobem (tabulka 3). Zásadně je nutné dodržovat čekat časové intervaly při podávání retardovaných forem nejen opioidů (transdermální aplikace opioidů 5–7 dní, perorální „sustained release“ formy 3–4 dny). U velmi silné bolesti lze využít tzv. systém výtahu, při kterém druhý stupeň WHO žebříčku zcela nahradíme podáním analgetik III. stupně (platí hlavně pro nádorovou bolest). Není vhodné kombinovat v chronické dlouhodobé terapii silné a slabé opioidy. Výhodná kombinace silného a slabého opioidu je v případech

zvládání průlomové bolesti (např. dlouhodobá terapie silným opioidem + tramadol IR).

### Závěr

Monitorace a optimalizace analgetické léčby u pacientů s chronickou bolestí by měla být zásadně pod dohledem lékaře s dostatečnými znalostmi z oblasti užití opioidní léčby. Komplikované a obtížně zvladatelné formy chronické bolesti patří do rukou algeziologa. Pouze tímto způsobem a přístupem lze očekávat dobrý efekt léčby chronických bolestivých stavů. Indikace k opioidní terapii musí být pravidelně kontrolována a opakovaně racionálně přehodnocována podle aktuálního stavu nemocného, který se dynamicky mění v čase.

### Literatura

- Doležal T, Hakl M, Kozák J, Kršíak M, Lejško J, Skála B, Sláma O, Ševčík P, Vorlíček J. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. Přepřacované vydání. Bolest, 2009; (suppl. 2):12: 4–27.
- Chou R, Fanciullo JG, Fine GP, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, Donovan MI, Fishbain DA, Foley KM, Fudin J, Gilson AM, Kelter A, Mauskop A, O'Connor PG, Passik SD, Pasternak GW, Portenoy RK, Rich BA, Roberts RG, Todd KH, Miaskowski C. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. J. of Pain, 2009; 10(2): 113–130.
- Chu LF, Clark DJ, Angst MS. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: preliminary prospective study, J. Pain, 2006; 7: 43–48.
- Indelicato AR, Portenoy KR. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain, J. of Clin. Oncology 2002; 20(1): 348–352.
- Kress GH, Oronska A, Kaczmarek Z, Kaasa S, Colberg T, Nolte T. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 µg to 200 µg for breakthrough pain in patients with cancer, Clin. Therap., 2009; 31(6): 1–15.
- Paulson MD, Kennedy DT, Donovick RA, Carpenter RL, Cherubini M, Techner L, Du W, Ma Y, Schmidt WK, Wallin B, Jackson D. An oral, peripherally acting, µ-opioid receptor antagonist for the treatment of opioid induced bowel dysfunction: a 21 day treatment randomized clinical trial. J. Pain, 2005; 5: 184–192.
- Vondráčková D. Nové cesty léčení průlomové bolesti, Bolest, 2009; 3: 153–160.
- Aktuální SPC jednotlivých léků dostupné na [www: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php](http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php).

Článek je převzatý z  
*Neurol. prax 2010; 11(2): 118–121.*

### MUDr. Boris Leštianský

Centrum pro léčbu bolesti a Acute Pain Service,  
Anesteziologicko-resuscitační klinika LF MU  
a FN u sv. Anny v Brně  
Pekařská 53, 656 91 Brno  
[lestiansky@fnusa.cz](mailto:lestiansky@fnusa.cz)