

Farmakoterapie chronické bolesti – současné principy léčby a nové léky

MUDr. Pavlína Nosková, Ph.D.

KARIM VFN a 1. LF UK Praha

Chronická bolest představuje závažný zdravotní problém, který zatěžuje celý systém zdravotnictví. Její léčba by měla být vedena racionálně a na podkladě současných vědeckých poznatků. Článek shrnuje současný pohled na tuto problematiku a poukazuje na nová analgetika a doporučení.

Klíčová slova: nová definice bolesti, nociplastická bolest, nesteroidní antiflogistika, kombinovaná analgetika, opioidy, opioidy indukovaná obstipace.

Treatment of chronic pain-up to date

Chronic pain is a serious health problem that puts a strain on the entire health system. Her treatment should be conducted rationally and on the basis of current scientific knowledge. The article summarizes the current view of this issue and points to new painkillers and recommendations.

Key words: new pain definition, nociplastic pain, nonsteroid antiinflammatory drugs, combine analgesics, opioids, opioid induced obstipation.

Úvod

Chronická bolest, nazývaná také syndrom chronické nenádorové bolesti, se vyznačuje stížnostmi na bolest tělesnou nebo útrobní, trvající déle než 3–6 měsíců. Za chronickou je třeba považovat bolest i při kratším trvání, pokud přesahuje dobu pro dané onemocnění či poruchu obvyklou. Dlouhodobá chronická bolest nemá žádnou biologicky užitečnou funkci a je zdrojem tělesných, duševních i sociálních útrap.

Nová definice bolesti

V roce 2020 byla upravena IASP (Mezinárodní společnost pro studium a léčbu bolesti) původní definice bolesti z roku 1979. Nová definice bolesti: Bolest je nepříjemná smyslová a emocionální zkušenost spojená se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně nebo podobná

té, která je se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně spojena (1). Tato definice lépe vyjadřuje následující body, které mají vést ke zlepšení hodnocení bolesti, a tím ke zlepšení péče o osoby trpící bolestí (2):

- bolest je vždy osobní zkušenost ovlivněná biologickými, psychologickými a sociálními faktory,
- bolest a nocicepce jsou dva různé pojmy,
- životní zkušenosti vedou u jednotlivců k učení se pojmu bolesti,
- je třeba respektovat sdělení jednotlivce, že prožívá a cítí bolest,
- bolest obvykle plní adaptivní roli, ale může mít nepříznivé účinky na funkční, sociální a psychologickou rovnováhu,
- neschopnost komunikace nevylučuje, že člověk nebo zvíře pociťuje bolest.

Nově se v literatuře vyskytuje i pojem **nociplastická bolest** (3). Je definována jako bolest, která vzniká změnou nocicepce, a to i bez jasného důkazu skutečného nebo hrozícího poškození tkáně, která způsobuje aktivaci periferálních nociceptorů, nebo i bez důkazu o nemoci. Teorie vychází z praktických zkušeností u pacientů, u nichž nejsou doloženy jasné objektivní nálezy, které by vysvětlovaly jejich bolestivé stesky. Významnou roli hraje neuroplasticita centrálního nervového systému. Příkladem této bolesti je syndrom chronické pánevní bolesti nebo muskuloskeletální bolest.

Obecné principy léčby chronické bolesti

Farmakoterapie chronické bolesti se odvíjí od patofyziologického původu bolesti,



MUDr. Pavlína Nosková, Ph.D.
KARIM VFN a 1. LF UK Praha
pavlina.noskova@vfn.cz

Převzato z: Med. Praxi. 2023;20(3):171-178

Článek přijat redakcí: 10. 4. 2023

Článek přijat k publikaci: 18. 4. 2023

který je zřejmý z pečlivě odebrané anamnézy. Základní typy bolesti jsou:

- nociceptivní – analgetika dle analgetického žebříčku WHO,
- neuropatická – adjuvantní analgetika (koanalgetika),
- smíšená – kombinace analgetik a koanalgetik,
- psychogenní – psychofarmaka,
- dysautonomní (komplexní regionální bolestivý syndrom) – multidisciplinární léčba.

Vodítkem pro farmakoterapeutickou léčbu je stále analgetický žebříček WHO (Obr. 1). U chronické bolesti se postupuje „zdola nahoru“, pouze u silné nádorové bolesti je uplatňován systém „výťah“, kdy se rovnou užívají silné opioidy. Důvodem je nutná účinná analgezie u rychle progredující onkologické bolesti a časnější zlepšení kvality života. V době rozvoje intervenční algeziologie se diskutuje i rozšíření původně třístupňového žebříčku na stupně čtyři (4).

Volba a vedení terapie vychází z pacientova údaje o intenzitě a charakteru bolesti a z konkrétního klinického stavu. Jednoznačně se upřednostňuje neinvazivní podávání léků (perorální, rektální, transdermální) s výjimkou onkologických pacientů v terminálním sta-

vu. Analgetika se podávají pravidelně podle časového plánu. Vždy se titruje od nejnižších dávek k analgeticky účinné a pacientem dobře tolerované hladině léku. V případě výskytu průlomových bolestí je nemocný vybaven i farmaky s rychle nastupujícím účinkem – záchrannou medikací. Kombinací opioidních a neopiodních analgetik lze dosáhnout aditivního účinku.

Při dlouhodobém podávání je třeba brát v úvahu nežádoucí účinky léků na jednotlivé systémy, pouze v případě onkologické bolesti v paliativním režimu není jejich eventuální toxicita překážkou, to se týká zejména nesteroidních antiflogistik. Vždy je preferován individuální přístup k pacientovi s využitím dostupných lékových forem vhodných pro daného pacienta. Prospěšnost analgetické léčby by měla zřetelně převyšovat její vedlejší projevy.

Neopiodní analgetika, analgetika-antipyretika

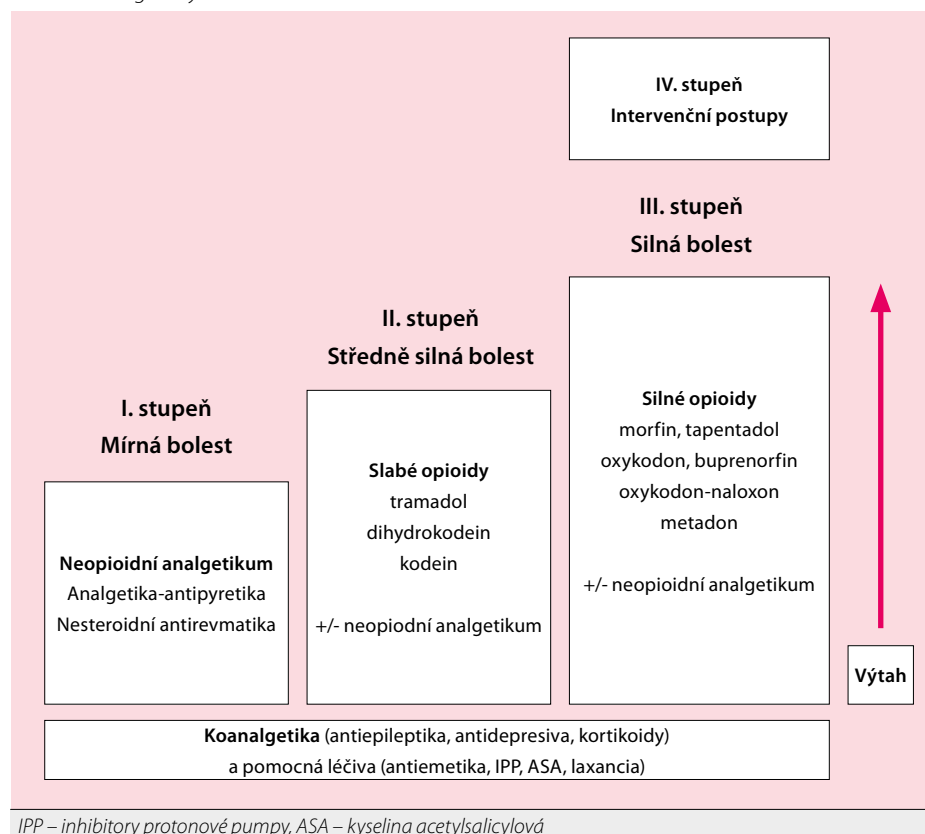
Analgetický účinek **paracetamolu** vzniká cestou inhibice COX-3 (cyklooxygenáza) v CNS, jiné hypotézy předpokládají ovlivnění nociceptivních receptorů TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) a TRPA1 (transient receptor potential ankyrin 1). Analgeticky účinná dávka je 625–1 000 mg (5), v případě akutní bolesti

maximálně 4 g denně, u chronické bolesti by se neměla překračovat dávka 2,5 g. Opatrnosti je třeba u osob s hmotností pod 50 kg. Zde je nutno dodržovat jednotlivé dávkování 500 mg a nepřekračovat v akutních stavech denní dávku 3 g (Státní ústav pro kontrolu léčiv – SÚKL, 2012). 5–9 % paracetamolu je metabolizováno v játrech na toxický metabolit NAPQI (N-acetyl-p-benzochinon imin), který je odbouráván glutathionem a dále vyloučen močí a žlučí. Při nízkých hladinách glutathionu (kachexie, hepatitida C a chronický alkoholismus) a při předávkování se NAPQI kumuluje v hepatocytech a způsobuje jejich nekrózu. Rizikovými pacienty jsou proto i nemocní v malnutrici. I současné podávání jiných hepatotoxických látek může zvýšit hepatotoxický účinek paracetamolu. Největší nebezpečí představují kombinovaná léčiva z řad analgetik-antipyretik, zejména volně prodejná k řešení viróz. Absorpce paracetamolu ze žaludku je minimální a probíhá hlavně v tenkém střevě, je tedy možné ji pozitivně ovlivnit prokinetiky (6). Nezanedbatelný klinický význam má i vzájemná interakce paracetamolu s warfarinem z hlediska potenciace antikoagulačního účinku a ovlivnění hodnot INR. Odborníci se v současné době shodují, že paracetamol účinnost warfarinu zvyšuje, ale až od dávek 2 gramů denně, pokud jsou takové podávány řadu dnů po sobě. Je tedy vhodné pacienty upozornit na možný výskyt zvýšené krvácivosti (5).

Mechanismus analgetického účinku **metamizolu** není stále objasněn. Centrální účinek je uvažován cestou COX-3 (cyklooxygenáza), kdy dochází k inhibici tvorby prostaglandinů v zadních rozích míšních. Na periférii neselektivně inhibuje COX-1 a COX-2 a byla popsána i inhibiční aktivita na TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1 – iontový kanál na buněčné membráně subpopulace nociceptorů) vedoucí k modifikaci vedení bolestivého signálu. Významná je také vazba na kanabinoidní receptory (CB1, CB2) zodpovědná za antispasmodický účinek, který je podstatný u léčby viscerální, zejména kolikové bolesti (4).

V průběhu let, i v současnosti, toto léčivo vyvolává stále kontroverze z důvodu možného závažného rizika poruchy krvetvorby při dlouhodobém podávání, a to vede k rozdílné registraci léku v celosvětovém měřítku. Metamizol není registrován například ve

Obr. 1. Analgetický žebříček WHO



IPP – inhibitory protonové pumpy, ASA – kyselina acetylsalicylová

Spojených státech amerických, Singapuru, Švédsku, Velké Británii, Austrálii a Japonsku, naopak v Německu, Španělsku, Brazílii a v České republice jde o běžně užívané léčivo.

Mezi nejobávanější klinicky významné nežádoucí účinky patří po desetiletí výskyt agranulocytózy (absolutní počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$), aplastické anémie, trombocytopenické purpury a hemolytické anémie. Tato reakce je nepředvídatelná a její vznik souvisí pravděpodobně s genetickou predispozicí v HLA systému (7), některé práce poukazují na možnost vzniku toxických prekurzorů pro granulocyty po opakovaných intravenózních aplikacích (8). Epidemiologické studie ukazují, že toto riziko je velmi nízké (1 : 1 000 000) a zejména krátkodobé užívání toto riziko nezvyšuje. Riziko úmrtí je velmi nízké, 20–25 úmrtí u 100 milionů exponovaných osob, což je 20× menší než u diklofenaku (9). Podstatné je, že agranulocytóza bývá reverzibilní. Jejím klinickými projevy jsou horečka, pharyngitis, zvýšená sedimentace, které se mohou objevit po 7–14 dnech užívání s latencí až 3 měsíců. U známé neutropenie ($< 1,5 \times 10^9/l$) není podávání metamizolu vhodné.

Pro praktické užívání metamizolu je třeba upozornit na riziko vzácné, ale těžké anafylaktoidní reakce, kterou tento lék může vyvolat. Proto by neměl být podáván u závažného astma bronchiale, polyvalentních alergiků a anamnézy bronchospasmu po salicylátech, ibuprofenu a paracetamolu. Riziko alergické reakce je zvýšené u parenterálního podání (8). Nejčastějšími klinickými projevy jsou urtika, angioedém a bronchospasmus.

Pokud je metamizol podáván rychlou intravenózní infuzí zvyšuje se riziko hypotenzní reakce, zejména u pacientů dehydratovaných a hypovolemických. Na rozdíl od nesteroidních antiflogistik nevykazuje metamizol gastrointestinální a kardiovaskulární toxicitu.

Koncem roku 2020 vydala EMA (Evropská agentura pro léčivé přípravky) a SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) informační dopis o možné hepatotoxicitě indukované podáváním metamizolu. Poškození jater bylo pozorováno jako převážně hepatocelulárního charakteru s nástupem za několik dnů až několik měsíců po zahájení léčby. Známky a příznaky zahrnovaly zvýšení jaterních enzymů s nebo bez žloutenky, často v kontextu s dalšími hypersenzitivními reakcemi (např. kožní vyrážka,

krevní dyskrázie, horečka a eozinofilie), nebo byly doprovázeny známkami autoimunitní hepatitidy. U některých pacientů se poškození jater opakovalo po opětovném zahájení léčby. Mechanismus metamizolem indukovaného poškození jater není zcela znám, nicméně dostupná data naznačují alergickoimunitní reakci. Na základě kumulativních marketingových zkušeností trvajících téměř 100 let a rozsahu expozice pacientů je výskyt metamizolem indukovaného poškození jater považován za velmi vzácný, nicméně přesnou frekvenci výskytu nelze určit (10).

Neopioidní analgetika, nesteroidní antiflogistika

Nesteroidní antirevmatika (NSA) se vyznačují silnou analgetickou potencí. V praxi jsou velmi oblíbená, navíc volně prodejná bez preskripce. Podkladem jejich účinku je inhibice syntézy prostaglandinů prostřednictvím cyklooxygenáz 1 a 2 (COX-1, COX-2), která je zodpovědná za protizánětlivý a analgetický účinek a současně způsobuje významné vedlejší nežádoucí účinky na organismus. NSA negativně ovlivňují:

- gastrointestinální systém (NSA gastropatie, NSA kolopatie),
- jaterní a ledvinné funkce (snížení glomerulární filtrace),
- trombocyty (COX-1 – proagregace, COX-2 – antiagregace),
- kardiovaskulární systém (COX-1 – vazokonstrikce, COX-2 – vazodilatace).

Obávanou komplikací koxibů je výskyt akutního koronárního syndromu, avšak toto riziko je spojeno s celou skupinou NSA a zvyšuje se s dobou užívání. U astmatiků se často setkáváme s bronchiální hyperreaktivitou po podání NSA. Mezi rizikové faktory vzniku nežádoucích účinků patří i věk nad 65 let, současná léčba kortikoidy a antikoagulancii. K prevenci NSA gastropatie je doporučeno podávání NSA s inhibitory protonové pumpy, u kardiovaskulárního rizika je to kombinace NSA s nízkou dávkou aspirinu (100 mg/den) (11). EMA a SÚKL přijaly doporučení pro bezpečné užívání NSA (12):

- všechna NSA používat v co nejmenší dávce,
- všechna NSA používat nejkratší nutnou dobu,

- nutno respektovat kontraindikace a rizikové faktory podání NSA,
- nekombinovat NSA navzájem, ani různými cestami podání,
- je třeba se vyhnout dlouhodobému pravidelnému podávání všech NSA.

Nová kombinovaná analgetika

- paracetamol s tramadolem
- paracetamol s ibuprofenem
- paracetamol s dexketoprofenem

Kombinovaná analgetika s nesteroidními antiflogistiky mají své místo zejména v léčbě bolesti akutní. V případě bolesti chronické je možné jejich krátkodobé užívání v případech akutních zhoršení chronického bolestivého stavu.

V současné době je u nás dostupná fixní kombinace **tramadolu a paracetamolu** ve dvou silách, IR (immediately release) a SR (slow release) formách. Jediný Zaldiar má kromě tabletové formy i formu effervescentní tablety s rychlejším nástupem účinku. V roce 2018 byla pozastavena Státním ústavem pro kontrolu léčiv registrace léčiva Doreta Prolong 75 mg/650 mg, které je jedinou SR formou kombinace paracetamol/tramadol. Důvodem bylo hlášení úmyslného i náhodného předávkování ze Švédska s rizikem závažné hepatotoxicity (13). V únoru 2021 (SÚKL 2021) bylo u daného léčiva ukončeno pozastavení registrace, byl upraven vnější obal k odlišení od IR formy a analgetikum s prodlouženým uvolňováním je opět na trhu. U pacientů je tato forma velmi oblíbená pro dlouhodobý účinek a podávání ve dvou denních dávkách. Praktické využití kombinace paracetamol/tramadol nacházíme při řešení akutních i chronických bolestivých stavů: vertebrogenní algický syndrom (nociceptivní charakter), osteoartrótické bolesti, bolesti zubů, traumatická bolest, pooperační bolest, průlomová bolest s pozvolným nástupem epizody bolesti a průlomová bolest mírné až střední intenzity předvídatelná (nejčastěji spojená s pohybovou aktivitou). Přípravek se užívá v jednotlivé dávce 1–2 tablety u kombinace paracetamol 325 mg / tramadol 37,5 mg a 1 tableta paracetamol 650 mg / tramadol 75 mg v intervalu 4–6 hodin (u SR formy

12 hod.) do maximální denní dávky 8/4 tablet (300 mg tramadolu / 2 600 mg paracetamolu).

Novinkou na trhu volně prodejných kombinovaných analgetik je kombinace **paracetamolu 500 mg a ibuprofenu 200 mg** v jedné tabletě (14). Tento přípravek je vhodný ke krátkodobé léčbě bolesti, která vyžaduje silnější analgezii, než poskytuje samotný paracetamol nebo ibuprofen. Vzhledem k obsahu ibuprofenu je třeba brát v úvahu kontraindikace podávání nesteroidních antiflogistik. Využití analgetika v praxi zahrnuje bolestivé stavy středně silné intenzity. Klinická účinnost ibuprofenu a paracetamolu byla prokázána u bolesti hlavy, zubů a dysmenorey a pohybového systému.

Další novou fixní kombinaci analgetik představuje tableta **obsahující 75 mg tramadolu a 25 mg dexametoprefenu** (15) a je určena k symptomatické léčbě akutní bolesti středně silné až silné intenzity. Výhodou je rychlý nástup a dlouhá doba účinku v perorálním podání. Léčivo je dostupné i v rozpustné granulátové formě, která zajišťuje i komfortní užívání u pacientů s horší tolerancí polykání. Je to první kombinovaná tableta tramadolu a nesteroidního antiflogistika s periferním a centrálním protizánětlivým účinkem a současně působící na opioidní receptory. Klinické využití přípravku zahrnuje akutní zhoršení bolesti pohybového aparátu, traumatické stavy, dnový záchvat, záněty šlach a kloubů, bolesti hlavy a zubů. Předmětem dalšího zkoumání by mohla být i bolest u akutního výsevu herpes zoster a prevence vzniku postherpetické neuralgie.

Současný pohled na opioidní analgetika

Pohled na opioidní léčbu u chronické nenádorové bolesti prošel v průběhu desetiletí několika etapami: od opioidní fobie, přes opioidní epidemii k současnému opioidnímu realismu. Zejména v USA se léčba silnými opioidy vymkla kontrole, a to v případě nadužívání oxykodonu v populaci. V onkologii je situace jiná, zde jsou u opioid senzitivní bolesti používány bezlimitní dávky, hlavním cílem je úleva onkologickému pacientovi. U nenádorové etiologie je předpoklad časově neomezeného užívání opioidů, a to přináší celou řadu problémů, které dlouhodobá léčba opioidy přináší:

- imunosuprese,
- snížení hladin hormonů (testosteron),
- opioidy indukovaná obstipace,
- hyperalgie,
- vliv na kognitivní funkce,
- riziko vzniku psychické závislosti.

Na druhou stranu je třeba zdůraznit, že opioidy jsou při správné indikaci nejúčinnější analgetika bez orgánové toxicity a vedou ke zlepšení kvality života pacientů s chronickou bolestí. V praxi je s výhodou kombinovat opioidy s neopioidními analgetiky a koanalgetiky, pokud jsou indikovány, to vede k celkově nižší dávce opioidu.

Při léčbě opioidy je nutné dodržovat důsledně aktuální pravidla pro léčbu silnými opioidy (2, 11, 16):

- bolest musí být opioid senzitivní, prioritou je užívání neopioidních analgetik,
- znalost psychosociálního prostředí nemocného,
- preskripci omezit na jednoho lékaře, při nedodržování léčebného režimu a častého střídání lékařů k preskripci je nutno léčbu přerušit,
- léčba se zahajuje co nejnižšími dávkami k zachycení nežádoucích účinků a pacient je vždy vybaven pro toto období pomocnými léky,
- monitorace nežádoucích účinků léčby,
- u chronické nenádorové bolesti není vhodné překročit střední denní dávky (120–180 mg morfinových ekvivalentů) pro existující riziko možného abúzu,
- nepoužívat duální kombinaci depotních opioidů, riziko vzniku abúzu (IR a SR formu ano),
- po navýšení dávky opioidu je nutné vyhodnotit rizika a přínosy léčby během 1–4 týdnů,
- nové nasazení opioidů na 3 měsíce, potom kontrola s hodnocením efektu,
- CAVE tramadol nad 400 mg/den – riziko abúzu.

Z hlediska farmakologických vlastností a účinků na různých opioidních receptorech je aktuální nové třídění opioidů na **atypické** (17), které působí nejen na μ -receptory, a klasické **konvenční** μ -agonisty. Do skupiny atypických opioidů se řadí buprenorfin, tapentadol a tramadol. U tapentadolu a tramadolu agonistická složka na μ -opioidním receptoru zajišťuje

analgetický potenciál pro nociceptivní složku bolesti a inhibice zpětné resorpce noradrenalinu zprostředkuje vliv na neuropatickou komponentu bolesti.

Dostupné opioidy v perorálních SR formách **morfin, oxykodon (oxykodon-naloxon), hydromorfon, tapentadol** se podávají 2× denně. Velmi oblíbené jsou transdermální formy v matricových systémech: **buprenorfin a fentanyl**, které zajišťují 72–84hodinové působení a velký komfort pro pacienta.

Výhodou tapentadolu a oxykodonu je dostupnost v IR a SR formě, to umožňuje nastavení léčby bolesti dle individuálního stavu pacienta.

Pokud je důvod k ukončení léčby silnými opioidy, postupuje se sestupnou titrací během několika dnů až týdnů. Je nutno důsledně uplatnit individuální přístup a opioidy vysazovat podle instrukcí a pod kontrolou lékaře. Prospěšné mohou být ke zvládnutí abstinčních příznaků i adjuvantní léky β -lytika (metoprolol), klonidin nebo trankvilizéry (alprazolam).

Opioidy indukovaná obstipace a její léčba

Častým steskem pacientů při dlouhodobé opioidní léčbě je obstipace, tzv. obstipace indukovaná opioidy, která může velmi negativně ovlivnit kvalitu života pacienta. U některých, zejména onkologických pacientů, se mohou vyvinout i ileózní stavy s nutností operačního řešení. Doporučuje se úprava diety, dostatek tekutin a laxativa s preferencí přírodních látek. Při neúspěchu lze podávat laxativa (laktulóza, list senny, bisakodyl). Často je třeba laxativa kombinovat a střídát.

Obstipaci indukovanou opioidy lze dále řešit rotací na kombinovaný přípravek **oxykodon-naloxon** nebo podávat subkutánně methylnaltrexon. Další možností kauzální léčby obstipace je **naloxegol** v tabletové formě (Moventig). Naloxegol v pegylované formě (větší molekula) blokuje μ -opioidní receptory pouze v gastrointestinálním traktu, ale neprochází hematoencefalickou bariérou, a tím zachovává analgetický účinek opioidu. Léčivo se užívá 1× denně.

Nenádorová průlomová bolest u ambulantního pacienta

Epizody průlomové nenádorové bolesti se nejčastěji vyskytují u pacientů s bolestmi pohybového aparátu několikrát denně a trvají

nejčastěji 10–60 minut (18). Příčinami jsou zvýšená pohybová aktivita v rámci běžných denních aktivit (úklid, chůze, nákup, vaření), ale i různé procedury (rehabilitační cvičení). Zcela specifickou vyvolávající aktivitou jsou převazy ran.

Pro léčbu mírně až středně silné bolestivých epizod průlomové bolesti jsou vhodná **neopioidní analgetika a kombinovaná léčiva** paracetamolu se slabými opioidy (tramadol, kodein) nebo s kofeinem. Kombinace metamizolu se spazmolytikem pitofenonem představuje účinnou léčbu u bolestí břicha, je dostupná i v kapkové formě.

Nesteroidní antiflogistika (NSA) lze pro jejich silný analgetický potenciál využít, kde se nepředpokládá jejich dlouhodobé užívání a léčba je řešena symptomaticky. K řešení průlomové bolesti jsou vhodná zejména NSA s krátkým poločasem, a to ibuprofen a diklofenak. Vhodnými léky k léčbě silné bolestivých epizod předvídatelných průlomových bolestí jsou slabé (tramadol) a silné **opioidy v IR formě** (morfin, tapentadol, oxykodon).

Nádorová průlomová bolest u ambulantního pacienta

V současné době jsou i v České republice registrovány a dostupné moderní **transmukózní formy fentanylů** s rychlým nástupem účinku: intranazální sprej, sublingvální tableta a bukalní aplikace ve formě tablety a filmu (Tab. 1).

Indikací těchto léčiv je léčba průlomové bolesti pouze u opioid tolerantních onkologických pacientů. Denní dávka opioidu by měla být ekvivalentní 60 mg morfinu (transdermální fentanyl 25 µg/hod, oxykodon 40 mg a hydro-morfon 8 mg perorálně). Jejich indikací je rychle nastupující silná onkologická bolest, zejména spontánní, nepředvídatelná (11).

Svým rychlým nástupem, přesně definovanou dávkou a snadnou aplikací představují účelnou léčbu silné průlomové bolesti, zejména u ambulantních pacientů. Účinek perorálních opioidů (morfin) nastupuje až asi po 30 minutách a velká část epizod spontánní průlomové

bolesti do té doby odezní. Transmukózní systémy svým rychlým nástupem účinku zasáhnou maximální intenzitu bolesti a nehrozí zde při udržování dávkovacích schémat riziko kumulace jako u perorálního morfinu. Analgetický účinek nastupuje již po 7–10 minutách, plného účinku je dosaženo po 30 minutách (11).

Nevýhodou pro praxi je preskripční omezení těchto analgetik, které vyžaduje spolupráci s onkologem, hematologem nebo algeziologem.

Adjuvantní analgetika a neuropatická bolest

Antiepileptika snižují spontánní neuronální výboje účinkem na iontové kanály nebo neurotransmitery a mohou tak mít obdobný efekt na abnormální výboje bolestivých vláken. V poslední době byl prokázán i příznivý efekt některých antiepileptik III. generace, nazývaných také gabapentinoidy, a ta se stala běžnou součástí léčby neuropatické bolesti.

Gabapentin inhibuje napětově řízené vápníkové kanály a zesiluje GABA-ergní (kyselina gama-aminomáselná) tlumivé účinky. Začíná se dávkou 300 mg na noc (v geriatрии při zhoršené toleranci 100 mg) a opatrně se v průběhu několika dní až týdnů podle snášenlivosti titruje do analgeticky účinné dávky. Denní dávkovací rozmezí je 900–3 600 mg, rozdělené do 3 dávek. Gabapentin je velmi dobře tolerován, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří somnolence, závratě a někdy ataxie.

Pregabalin je nově vyvinutý nástupce gabapentinu se silnější afinitou k podjednotce Ca kanálu. Jednou z výhod oproti gabapentinu je výborná biologická dostupnost (bioavailability), takže nevyžaduje delší titrační období. Příznivě ovlivňuje i poruchy spánku a deprese. V psychiatrii je indikován i k terapii afektivně úzkostné poruchy. Podle efektu a tolerance se užívá 100–600 mg/den většinou ve 2 denních dávkách. Má poměrně více nežádoucích účinků, z nichž nejčastější jsou sucho v ústech, poruchy vidění, ospalost, otoky (zejména periferní) a přírůstek hmotnosti. V současné době je i v naší

republiče dostupná tableta o síle 50 mg, která umožňuje lepší snášenlivost v geriatрии. Novější forma roztoku pregabalínu zase usnadňuje užití u osob, které hůře tolerují tabletové formy léků.

Druhou významnou skupinou koanalgetik jsou tricyklická antidepresiva. Mechanismus jejich analgetického účinku spočívá v potenciaci noradrenergí a serotoninergní neurotransmise na úrovni descendentního tlumivého systému míšního. Lékem první volby je **amitriptylin**. Začíná se co nejdříve dávkami 25–50 mg na noc pro jeho tlumivý účinek, v případě potřeby až do maximální analgetické dávky 150 mg/den. Výskyt nežádoucích účinků narůstá s věkem a dávkou, mezi nejčastější patří sucho v ústech, sedace, ortostatická hypotenze, poruchy rytmu a retence moči. Jeho podání je kontraindikováno u pacientů s kardiologickou anamnézou, s glaukomem a v kombinaci s IMAO (inhibitory monoaminoxidázy).

Z moderních antidepresiv se v léčbě neuropatické bolesti uplatňuje **venlafaxin**. Venlafaxin (SNRI, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors) patří v denních dávkách 150–225 mg do první linie léčby periferní neuropatické bolesti. Současně je využíván jeho antidepresivní efekt. Indikací podávání **duloxetinu** 30–60 mg/den je diabetická polyneuropatie.

Lokální léčba u neuropatické bolesti

Systémové podávání analgetik doprovází významně také lokální terapie s použitím **lidokainu** a kapsaicinu. Lokální přípravky se aplikují přímo v dermatomu postiženého periferního nervu odpovídajícího lokalizaci mechanické alodynii. Efekt místně podaného lidokainu spočívá v blokádě periferních sodíkových kanálů a tím ektopických výbojů, uvažuje se i účast na mechanismu primární a sekundární senzitivizace. 5% lidokain v náplastové formě je pro nízký výskyt nežádoucích účinků indikován jako lék první volby zejména v geriatрии, kde je jeho velkým přínosem zachování netknutých kognitivních funkcí. Další skupinou jsou polymorbidní pacienti s rozsáhlou farmakoterapií. Má velmi výhodný bezpečnostní profil, dobrou tolerabilitu a systémová resorpce je malá. Užívání náplasti je určeno pouze pro intaktní kůži po zhojení akutní fáze herpes zoster. Náplast nesmí být přiložena déle než 12 hod a následný interval bez náplasti musí trvat nejméně 12 hodin. V praxi

Tab. 1. Transmukózní fentanylové systémy pro nádorovou PB (Česká republika 2023)

Léková forma	Doba nástupu max. účinku (min.)	Firemní název
Intranazální sprej	10–15	Instanyl, PecFent
Sublingvální tableta	15	Lunaldin, Vellofent, Fentalis Akut, Menasu
Bukální tableta	30	Effentora, Fenroo
Bukální film	15–30	Breakyl

se také osvědčuje aplikace lidokainu ve formě magistraliter rozepsaného gelu nebo v oblasti vlasaté části hlavy lidokainový sprej.

Jako lokální lék druhé linie lze použít 8% kapsaicinovou náplast. **Kapsaicin** způsobuje depolarizaci nervové membrány přes vaniloidní receptor 1 (TRPV 1), kde zpočátku stimuluje a později blokuje nervová vlákna. Po aplikaci 30–60 minut dochází k navození dlouhodobé analgezie, která může přetrvávat až 12 týdnů. Časté jsou nežádoucí účinky ve formě svědění a erytému.

LITERATURA

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–1982.
2. Skála B, Kozák J. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné lékaře: Léčba bolesti 2021. [cited 7. 4. 2023]. Available from: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2020/DP-Bolest.pdf>.
3. Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157:1382–1386.
4. Pergolizzi J, Raffa R. The WHO Pain Ladder: Do We Need Another Step? *Pract Pain Manag*. 2014;14(1).
5. Prokeš M, Suchopár J. Kombinovaná analgetika-antipyretika a jejich rizika. *Med praxi*. 2015;12(5):247–251.
6. Kršiak M. Jak zvýšit analgetickou potenci paracetamolu? *Prakt lékáren*. 2012;8(5):214–216.

Kanabinoidy

Konopí obsahuje asi 460 chemických substancí, zhruba 60 z nich má kanabinoidní strukturu. Hlavní účinnou složkou je tetrahydrokanabinol (THC) a kanabidiol (CBD). Existují dva kanabinoidní receptory CB1 v CNS a CB2 v buňkách imunitního systému. Kanabinoidy mohou ovlivnit mechanismus bolesti. Prokazatelný analgetický účinek mají u nádorové bolesti, některých neuropatických bolestí (HIV neuropatie) a mají příznivý vliv na spasticitu u neurologických onemocnění

(RS). Zároveň mají antiemetický efekt, zlepšují chuť k jídlu a spánek. V současné době jsou u nás dostupné kanabinoidy jako konopí pro léčebné použití pro inhalační a perorální podání (www.sakl.cz).

Závěr

Léčbu chronické bolesti je nutné přizpůsobovat aktuálním vědeckým poznatkům a uvádět je do praxe. V současné době se aktualizují Doporučení pro léčbu chronické bolesti SSLB, dostupná budou v dohledné době.

7. Rozsívalová P, Štichhauer R, Holická L, et al. Metamizol v léčbě bolesti u dětské populace. *Pediatr praxi*. 2020;21(5):323–329.
8. Miljković MN, Rančić NK, Simić RM, et al. Metamizole: Current Status of the Safety and Efficacy. *Hospital Pharmacology*. 2018;5(3):694–704.
9. Kršiak M, Doležal T, Lejčko J. Neopioidní analgetika in: *Bolest*. 2. vydání Praha: Tigris; 2012.
10. Informační dopis – Metamizol: Riziko léky indukovaného poškození jater. SÚKL 2020. [cited 7. 4. 2023], Available from: <https://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-metamizol-riziko-leky-indukovaneho-poskozeni-jater>.
11. Lejčko J, Kozák J, Fricová J, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest*. 2016;19(suppl 1). www.tigris.cz.
12. Gabrhelík T. Chyby v léčbě bolesti. *Bolest*. 2023;26(1):17–23.
13. Salmonson H, Sjöberg G, Brogren J. The standard treatment protocol for paracetamol poisoning may be inadequate following overdose with modified release formulation: a pharmacokinetic and clinical analysis of 53 cases. *Clin Toxicol(Phila)*. 2017;6(23):1–6.
14. Cetalgen, SPC [cited 7. 4. 2023], Available from: www.sukl.cz.
15. Skudexa, SPC [cited 7. 4. 2023], Available from: www.sukl.cz.
16. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, et al. CDC Clinical practice guideline for prescribing opioids for pain-United States. 2022. *MMWR Recomm Rep*. 2022;71(3):1–95.
17. Channell JS, Schug S. Toxicity of tapentadol: a systematic review. *Pain manag*. 2018;8(5):327–339.
18. Fricová J, Hakl M. Farmakoterapie nenádorové průlomové bolesti. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti – speciální část. *Bolest*. 2017;20 (suppl1):7.