



aktivitou. Vyšší dávky u léků této skupiny přinášejí i vyšší analgetický efekt a jsou vhodné k léčbě akutní i chronické bolesti.

Parciální agonisté s vysokou afinitou k  $\mu$  receptoru, ale nižší vnitřní aktivitou, odlišnou u jednotlivých zástupců (buprenorfin  $\mu$  agonista, kappa antagonist a nalbufin  $\mu$  antagonist, kappa agonista).

Je u nich při velmi vysokých dávkách popisován stropový efekt pro analgezii, tzn. že od určité hladiny další zvýšení nepřináší větší úlevu od bolesti, ale je vyšší riziko kumulace nežádoucích účinků.

Agonisté-antagonisté s afinitou a vnitřní aktivitou ke kappa a delta receptoru, afinitou k  $\mu$  receptoru, ale bez vnitřní aktivity.

Antagonisté mají vysokou afinitu ke všem třem receptorům, ale nevykazují na nich vnitřní aktivitu (naloxon, naltrexon, nalmefen, naloxegol, methylnaltrexon a alvimopan), v injekční formě je naloxon využíván jako antidotum, v perorální formě v kombinaci s agonistou k omezení zácpy, naltrexon i nalmefen v odvykací léčbě závislosti na opioidech a alkoholu.

V neurologii mají v léčbě bolesti důležité místo zejména fentanyl, buprenorfin, oxycodon a tapentadol.

Fentanyl jako čistý agonista nemá stropový efekt, je 100× silnější oproti morfinu. Vykazuje částečně serotoninergní aktivitu, tím je dána jeho vzájemná interakce s jinými serotoninmimetickými léky (SSRI, triptany...), degradací cestou izoenzymů CYP P 450 částečně ovlivňuje metabolismus warfarinu (CYP 3A4). K dispozici jsou pro léčbu chronické bolesti transdermální formy s pozvolným uvolňováním, dávkování je velmi individuální, náplast se mění 1× za 3 dny, je nutná postupná titrace a úprava, závisí na typu a intenzitě bolesti, rovněž i toleranci pacienta. U chronické nenádorové bolesti se začíná vždy nejnižší dávkou od 12,5  $\mu$ g titrovanou do účinné úlevy od bolesti, u silné onkologické bolesti může přesáhnout i 300  $\mu$ g 1×

a 72 hodin. Transmukózní formy (sublingvální, bukální a nazální aplikace) mají uplatnění u onkologické průlomové bolesti. Účinek by měl při správně zvolené dávce nastoupit do 10–15 minut, dostatečný je až po účinné titraci a současně musí mít pacient dobře nastavenou základní opioidní medikaci. Jednorázově lze podat 100–800  $\mu$ g, max. 4×D, u nazální aplikace 50–200  $\mu$ g.

Buprenorfin je řazen jako agonista  $\mu$ , antagonist kappa receptorů, má stropový efekt, ale dle literatury se zdá, že jeho význam může být přeceňován. Nejrozšířenější formou v léčbě chronické středně silné a silné bolesti, která nereaguje na neopioidní analgetika, jsou transdermální náplasti, aplikuje se 1× za 72–96 hodin dle SPC. Má výborný bezpečnostní profil a je popisován dobrý efekt u neuropatické bolesti. Maximální doporučená dávka dle SPC je 140  $\mu$ g, lze podávat i u renální a jaterní insuficience. Injekční a sublinguální formy nejsou využívány v léčbě chronické bolesti.

Oxycodon je indikován v léčbě silné bolesti, pokud nejsou dostatečně efektivní neopioidní analgetika. S výhodou je využíván u akutní, chronické i neuropatické bolesti. Počáteční dávka dle SPC se doporučuje od 5, resp. 10 mg à 12 hodin, rovněž by měla být postupně titrována dle efektu a tolerance pacienta. Při neovlivnitelné zácpě je k dispozici kombinace s naloxonem, jeho vedlejší indikací je syndrom neklidných nohou, který nereaguje na terapii agonisty dopaminu a L-dopa.

Hydromorfon v tabletách s pozvolným uvolňováním je rovněž vhodný k léčbě chronické bolesti. Má relativně malé množství lékových interakcí, nemetabolizuje se cestou CYP 450, vylučuje se převážně stolicí, a tak je vhodný i u renální insuficience, je i dobře tolerován u seniorů. Titrace dávky musí být rovněž pozvolná, v počátku léčby od 2 mg à 12 hod., maximální denní dávka 64 mg je vyhrazena spíše pro onkologickou bolest.