

Farmakoterapie neonkologické bolesti v urologii

MUDr. Marek Hakl, Ph.D.

Centrum léčby bolesti Medicinicare, s.r.o., CHK FN Brno a LF MU, Brno

Chronická bolest představuje významný celospolečenský socio-ekonomický problém. Výraznou měrou se podílí na invalidizaci obyvatelstva vyspělých zemí světa a nepříznivě ovlivňuje kvalitu života. Strategie léčby chronické bolesti je multimodální; zahrnuje farmakoterapii, rehabilitační léčbu, psychoterapii, invazivní metody a některé další léčebné možnosti. Základní strategie léčby bolesti vychází z třístupňového analgetického žebříčku WHO. Základem léčby chronické bolesti jsou neopioidní analgetika, dle intenzity bolesti kombinovaná se slabými nebo silnými opioidy.

Klíčová slova: chronická bolest, strategie léčby, farmakoterapie.

Pharmacotherapy of non malignant pain in urology

Chronic pain represents significant society – wide society-economy problem. It is participating at a considerable rate to the disability of population of developed countries and it has got adverse effect on quality of life. Strategy for chronic pain treatment is multimodal: it includes pharmacological and rehabilitation treatment, psychotherapy invasive methods and some other treatment alternatives. Basic treatment strategy is based on WHO three – step analgesic ladder. Basic treatment for chronic pain are nonopioid analgesics, combined in accordance with level of pain with weak or strong opioids.

Key words: chronic pain, pain strategy, pharmacotherapy.

Bolest je jedním z prvních vjemů, s nímž se člověk ve svém životě setkává a který ho doprovází po celou dobu jeho existence. Světová zdravotnická organizace (World Health Organization, WHO) i Mezinárodní organizace pro studium bolesti (International Association for the Study of Pain, IASP) definují bolest jako „nepříjemný senzorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či možným poškozením tkání nebo zážitek, který je v termínech takového poškození popisován; bolest je vždy subjektivní“.

Chronická bolest patří k nejrozšířenějším medicínským problémům současnosti s výrazným socio-ekonomickým dopadem. Prevalence chronické bolesti v ekonomicky vyspělých státech se udává kolem 20 %. Frekvence výskytu chronické bolesti v jednotlivých evropských zemích se liší jen mírně. Jedna z mála celoevropských studií, provedená v roce 2006 v 15 evropských zemích a v Izraeli, prokázala, že 19 % dospělého obyvatelstva má zkušenosti s dlouhodobou bolestí. Studie ze severovýchodních zemí hovoří o 24,2% výskytu chronické bolesti v Norsku a 20,2% výskytu ve Švédsku. Nejnížší výskyt je ve Španělsku, Irsku a ve Velké Británii (12–30 %), nejvyšší naopak v Itálii, Polsku a Norsku (26–30 %). Toto procento se v důsledku stárnutí populace postupně zvyšuje (1, 2).

Obdobné výsledky vykazují i studie prováděné u populace v České republice; jedno z mála českých sledování uvádí, že bolest je příčinou asi 20 % návštěv u praktického lékaře (3).

FARMAKOTERAPIE BOLESTI

Cílem léčby je zmírnění až odstranění bolesti, zvýšení funkční kapacity, zajištění nerušeného spánku a celkové zlepšení kvality života. Strategie léčby bolesti vychází z třístupňového analgetického žebříčku WHO (tabulka 1) publikovaného poprvé v roce 1986 a původně určeného pro léčbu nádorové bolesti. Záhy byl však zcela přejat pro léčbu bolesti nenádorové, akutní i chronické. Žebříček je tvořen třemi základními stupni léčby, první stupeň pro nejméně intenzivní bolest zahrnuje neopioidní analgetika, druhý stupeň pro intenzivnější bolest přidává k neopioidním analgetikům slabý opioid a ve třetím stupni je slabý opioid nahrazen opioidem silným. Celou léčbu je možné doplňovat koanalgetiky (antikonvulzivy, antidepresivy) pro léčbu specifických bolestivých stavů a adjuvantní medikací k potlačení nežádoucích účinků analgetik (antiemetiky, laxativy). V indikovaných případech nádorové bolesti lze nově použít systém „výtah“ („elevator“), kdy při velmi intenzivní bolesti analgetik je možné druhý stupeň léčby (slabý opioid + neopioidní analgetikum) přeskočit a na léčbu neopioidními analgetiky navázat přímo podáváním nízkých dávek silného opioidu (4).



KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Marek Hakl, Ph.D., marek.hakl@volny.cz

Centrum léčby bolesti Medicinicare, s.r.o., CHK FN Brno a LF MU, Jihlavská 20, 602 00 Brno

Cit. zkr: Urol. praxi 2021; 22(1): 36–38

Článek přijat redakcí: 23. 9. 2020

Článek přijat k publikaci: 26. 9. 2020

Obr. 1. Třístupňový žebříček léčby bolesti

		III. stupeň – silná bolest
	II. stupeň – středně silná bolest	
I. stupeň – mírná bolest	Slabé opioidy + neopioidní analgetikum	Silné opioidy +/- neopioidní analgetikum
Neopioidní analgetikum		
+/- koanalgetika a pomocná léčiva		

NEOPIOIDNÍ ANALGETIKA

Neopioidní analgetika tvoří chemicky různorodou skupinu. Ta zahrnuje paracetamol s metamizolem a skupinu nesteroidních antirevmatik (NSA).

Paracetamol je analgetikum bez protizánětlivého účinku, doporučené dávkování je 500–1 000 mg po 4–6 hodinách. Výraznějšího analgetického účinku dosahuje paracetamol podávaný v jednotlivé dávce 650 mg a vyšší; nižší dávkování má převážně antipyretický účinek. Účinek nastupuje za 30 minut, maximální denní dávka je 4 000 mg. Při vyšším dávkování hrozí riziko hepatotoxicity, která však není vyloučena ani při dlouhodobějším užívání nižších dávek – 2–3 g/denně.

Metamizol je analgetikum s nástupem účinku 30 minut; obvyklé dávkování je 500 mg 4x denně. Vzhledem k riziku vzniku agranulocytózy není metamizol vhodný k dlouhodobému podávání.

Nesteroidní antirevmatika

Princip účinku NSA spočívá převážně v blokádě enzymů cyklooxygenázy (COX), která mění kyselinu arachidonovou na prostaglandiny. Existují dva izoenzymy – COX-1 a COX-2. Forma COX-1 je syntetizována v řadě orgánů (játra, ledviny, žaludeční sliznice, krevní destičky) a podílí se na jejich fyziologické funkci.

Podle COX-2 selektivity rozlišujeme COX-2 neselektivní (diclofenak, ibuprofen, indometacin, naproxen...), COX-2 preferenční (meloxicam, nimesulid) a COX-2 selektivní tzv. koxiby (parecoxib, celecoxib, etoricoxib).

Dlouhodobé užívání zejména COX-2 neselektivních NSA zvyšuje riziko poškození ledvin a vzniku ulcerací a krvácení v trávicím ústrojí. Riziko krvácení je u seniorů čtyřikrát vyšší než u mladší části populace; vhodné je souběžné podávání antiulcerózní léčby. Většinou je doporučováno snížení celkové dávky NSA.

U selektivních NSA se naopak zvyšuje riziko kardiotoxicity, nejvyšší je u etoricoxibu.

PRAVIDLA POUŽÍVÁNÍ NEOPIOIDNÍCH ANALGETIK

- Neopioidní analgetika jsou indikována v monoterapii k léčbě mírné a středně silné bolesti. Pro léčbu silné bolesti je třeba vždy kombinace s opioidy.
- Zvyšování dávek neopioidních analgetik nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede k posílení analgetického účinku, ale ke zvýšení rizika vzniku závažných nežádoucích účinků.
- Existuje velká variabilita účinku (a nežádoucích účinků) jednotlivých analgetik u daného pacienta. Někdy je výhodné vyzkoušet jiné neopioidní analgetikum.
- Kombinace paracetamolu nebo metamizolu s NSA zvyšuje analgetický účinek.
- Kombinace několika NSA není racionální a zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

OPIOIDNÍ ANALGETIKA

Podle síly analgetického účinku se opioidy dělí na: a) slabé opioidy – dihydrocodein, codein, tramadol; b) silné opioidy – morfin, buprenorphin, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, tapentadol, piritramid a pethidin.

Slabé opioidy

Codein je slabým agonistou na μ -receptorech. V organismu je biotransformován na morfin. Často se používá v kombinaci s paracetamolem.

Dihydrocodein je semisyntetický analog codeinu. K dispozici je dihydrocodein v retardované formě, který lze podávat v dávkách 60–120 (180) mg po 12 hodinách, popřípadě i v osmihodinových intervalech.

Tramadol vykazuje duální účinek: jednak působí jako slabý agonista na μ -receptorech, jednak ovlivňuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu v CNS. Na trhu je přítomen v řadě aplikačních forem, od injekční přes čípkovou až po tablety s bifázickým působením a s 24hodinovou účinností.

Kombinace slabých opioidů s neopioidními analgetiky zvyšuje účinek obou léčiv s následnou možností snížení dávky. S tím souvisí omezení nežádoucích účinků závislých na dávce. Na českém trhu je nyní dostupná kombinace tramadolu s paracetamolem v jedné tabletě. Tento lék využívá výborného analgetického efektu tramadolu a relativně bezpečného paracetamolu. Tento lék lze používat jako záchrannou medikaci při nastavení základní analgezie retardovanou formou jiného léku nebo i v monoterapii při dodržování dávkování 3x denně. Originálním přípravkem je Zaldiar®, který obsahuje 37,5 mg tramadolu a 325 mg paracetamolu. Jednotlivá dávka je 1–2 tbl. Lék vyniká velmi dobrou snášenlivostí a velmi dobrým analgetickým efektem. Slabé opioidy na rozdíl od silných vykazují farmakologický stropový efekt.

Silné opioidy

Silné opioidy jsou zpravidla agonisty na μ -receptorech a jsou určeny pro silné, neztišitelné bolesti, které nelze dostatečně zmírnit neopioidními analgetiky nebo slabšími opioidy. Maximální denní dávky silných opioidů nejsou striktně určeny a nejsou limitovány stropovým efektem. Hovoříme však o klinickém stropovém efektu odpovídající 160 mg morfinu. Nad tuto hranici není navyšování opioidů racionální. Postup určují pravidla pro léčbu opioidy u chronické nenádorové bolesti. V České republice jsou v současné době k dispozici opioidy morfin, fentanyl, hydromorfon, oxycodon, buprenorphin a tapentadol.

Pethidin patří mezi silné opioidy, ale má některé unikátní vlastnosti, které připomínají slabé lokální anestetikum. Kromě toho pethidin potlačuje třes jako reakci na chlad. Oproti jiným opioidním analgetikům je jeho účinek výrazně slabší (10× slabší než u morfinu, 1 000× slabší než u fentanylu a 10 000× slabší než u sufentanilu). Dávky jsou 0,25–0,5 mg/kg, podávané velmi pomalu či frakcionovaně i. v., případně 1–1,5 mg/kg i. m. či s. c. Nástup účinku je po i. v. podání do 2–5 minut, po i. m. a s. c. podání do 15–20 minut. Poločas je 3,6 hodiny, ale nástup i trvání účinku se u téže osoby liší po intramuskulárním či subkutánním podání až 2× a mezi různými osobami až 5×. Pethidin se navíc v játrech metabolizuje na farmakologicky účinný metabolit norpethidin, který se může při delším podávání a především při závažném onemocnění ledvin kumulovat a kromě analgezie vyvolávat i podráždění, myoklonus a křeče. V současnosti se považuje za obsoletní lék a kromě léčby pooperačního třesu se jeho podávání nedoporučuje.

Morfin je klasickým standardem v léčbě silné bolesti. Injekční forma je vhodná pro léčbu silné akutní bolesti, perorální formy s postupným uvolňováním (Slow-Release, SR) působící 12 hodin nebo až 24 hodin a jsou určeny pro léčbu chronické bolesti. Pro léčbu průlomové bolesti je vhodný morfin s bezprostředním uvolňováním (Immediate Release, IR).

Piritramid je účinky podobný morfinu, ale s delším účinkem (asi 6 hodin), eliminace není závislá na renálních funkcích. Při aplikaci i. m. nebo s. c. je jednotlivá dávka 15–30 mg u dospělých a 0,05–0,2 mg/kg tělesné hmotnosti u dětí. K intravenóznímu podání (pouze při požadavku zvláště rychlého nástupu účinku) je doporučena dávka u dospělých 7,5–22,5 mg za dodržení podmínky pomalé aplikace (10 mg za minutu). Jednotlivá dávka pro děti činí 0,05 až 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti. V případě poklesu účinku může být intramuskulární, subkutánní nebo intravenózní aplikace opakována zpravidla každých 6–8 hodin. Dávkování by mělo být sníženo u starších pacientů, u pacientů s poruchou jaterních funkcí nebo u pacientů v celkově špatném fyzickém stavu.

Fentanyl pro léčbu silné chronické bolesti je dostupný v transdermální formě (Transdermal Therapeutic System, TTS). Výhodou transdermálního aplikačního systému je schopnost dosažení stabilní plazmatické koncentrace a nižší výskyt nežádoucích účinků včetně zácpy. Určité problémy s autoaplikací přípravku ve formě TTS mohou mít senioři trpící poruchami zraku nebo třesem rukou. Ekvianalgeticky je fentanyl 100× silnější než morfin.

Hydromorfon je účinný agonista na μ -receptorech; lze jej uplatnit obecně v rámci rotace opioidů. K dispozici je v retardované 12hodinové formě. Ekvianalgeticky je 5–7× silnější než morfin.

Oxycodon je další silný opioid určený pro léčbu silné chronické nenádorové a v některých případech i akutní bolesti. Pravděpodobně díky agonismu i na κ -receptorech je vhodným opioidem pro léčbu neuropatické bolesti. Velmi dobrý analgetický účinek je však bohužel často doprovázen zácpou. Ekvianalgeticky je oxycodon dvakrát silnější než morfin.

Buprenorphin je z farmakologického hlediska parciálním agonistou na μ -receptorech a antagonistou na κ -receptorech. Přesto je řazen do skupiny silných opioidů, neboť vyšší dávky jsou ekvianalgetické jiným silným opioidům. Trvání účinku je 6–8 hodin (injekční a sublinguální forma). Ve formě TTS se aplikuje na 3,5 dne. Tento opioid lze použít i v rámci rotace silných opioidů.

Tapentadol je nejnovější molekulou ve skupině silných opioidů. Působí jako agonista na μ -opioidních receptorech a zároveň inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu v buňkách CNS. Charakteristický je pro něj nízký výskyt nežádoucích účinků a velmi dobrá afinita k neuropatické bolesti. V současné době je tapentadol dostupný jak v retardované formě (50–250 mg), tak ve formě rychle působící (50 mg, 75 a 100 mg).

Oxycodon/naloxon – zácpa patří mezi jeden z nejčastějších nežádoucích účinků spojený s dlouhodobým užíváním opioidní medikace. Jako na jediný z nežádoucích účinků nedochází v průběhu dlouhodobé medikace opioidů ke vzniku tolerance a pacienti jsou zácpou nebo jinými projevy břišního dyskomfortu zužováni po celou dobu užívání opioidů. Jedinou možností řešení bylo užívání laxativ nebo snižování až vysazení opioidní medikace. Tuto situaci změnil po svém příchodu na český trh kombinovaný preparát oxycodon a naloxonu v poměru 2 : 1.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287–333.
2. Müller-Schwefe G. Make a CHANGE: optimising communications and pain management decisions. *Curr Med Res*

Opin 2011; 2: 481–488.

3. Skála B. Doporučené postupy pro farmakoterapii bolesti a jejich dopad v oblasti primární péče. *Bolest* 2008; 3: 151–155.
4. Doležal T, Hák M, Kozák J, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest* 2016; (Suppl. 1): 1–21.

5. Metodické pokyny pro farmakoterapii nenádorové bolesti. *Bolest* 2016; 19(Suppl. 1): 22–28.

6. Lejčko J, Kozák J. Použití opioidů u chronické nenádorové bolesti. In Kozák J, Lejčko J, Vrba I, a kol. *Opioidy*. Mladá fronta, Praha, 2018: 149–163.