

Analgetika v neurologii, jejich specifika a nežádoucí účinky

MUDr. Dana Halbichová

Centrum bolesti VFN Praha, KARIM a neurologická ambulance, Praha

S analgetiky máme každý bohaté profesní i osobní zkušenosti. Cílem článku je proto jen poukázat na specifika, výhody, rizika a interakce zástupců jednotlivých skupin. Nelze obsáhnout kompletní souhrn, některá z nich nejsou u nás ani registrována (flupirtin, nefopam). Nově je od r. 2020 v naší republice schválen k léčbě silné bolesti, neovlivnitelné nenarkotickými analgetiky, metadon. Koanalgetika jsou zmíněna jen okrajově, přestože jsou neodmyslitelnou součástí léčby neuropatické a chronické bolesti. Podrobnější pojednání o jejich působení by pravděpodobně zabralo celý další článek.

Léčba závisí na typu a charakteru bolesti, jiný postup volíme u chronické, akutní, neuropatické nebo onkologické bolesti. Chronická bolest je častější u žen a výrazně stoupá nad 65 let.

Klíčová slova: analgetika, chronická bolest, interakce, nežádoucí účinky.

Analgesics in neurology, their specific features and adverse effects

Each one of us has a lot of experience with pain management and painkillers, both professional and personal. The goal of this article is therefore to only point out what the specifics, advantages, risks and interactions of the representatives of individual groups are. It is not possible to encompass a complete summary of those – some of them are even not registered in the Czech Republic (flupirtine, nefopam) for pain management. In our country, methadon is a newly approved drug for the treatment of severe pain which cannot be influenced by non-narcotic painkillers. Co-analgetics are mentioned only peripherally, despite the fact that they are an inseparable part of neuropathic and chronic pain treatment. A more detailed discussion of their effect would probably make for a new article.

Therapy depends on the type and nature of pain; we choose a different one with chronic, acute, neuropathic or oncologic pain. Chronic pain is more frequent in women and increases rapidly with ages 65 and more.

Key words: painkillers, chronic pain, interactions, adverse effects.

Úvod

Údaje o počtu pacientů léčených pro chronickou bolest se různí. V USA statistiky uvádějí, že cca 50 mil. pacientů má zkušenost s chronickou bolestí, což odpovídá 8–40 % populace; v průměru 20 %, tj. více než 1 z 5 pacientů, trpí nebo trpěl chronickou bolestí (Dalhamer, Lucas et Zelaya, 2018). Stejně je tomu v zemích s vyspělým zdravotnictvím, kde chronickou bolestí trpí nebo trpělo 20 % pacientů. Nejméně se jich pak vyskytuje v Izraeli, konkrétně 19 %, nejvíce v Itálii, Norsku

a Polsku 26 %. V České republice je toto číslo rovněž kolem 20 % (Léčba bolesti [online]. 2015-11-26); dostupné také na [www: https://www.prolekare.cz/akreditovane-kurzy/lecba-bolesti-45/lecba_bolesti-42](https://www.prolekare.cz/akreditovane-kurzy/lecba-bolesti-45/lecba_bolesti-42)).

Zajímavé je pozorování, kdy více je pacientů ve skupině s nižším vzděláním a nižšími příjmy a současně je léčba hrazena z veřejného zdravotního pojištění.

Bolest je definována podle Mezinárodní asociace pro studium bolesti (The International Association for the Study of Pain

IASP) jako nepříjemný smyslový a emoční zážitek spojený se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně organismu nebo podobná té, která je se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně spojena. Je vždy subjektivní a ovlivňována celou řadou různých faktorů, jako například sociální postavení, rodinné zázemí, komorbidita, pohlaví, věk, etnikum i genetická dispozice.

Dělí se podle délky trvání na akutní a chronickou, ta by měla trvat déle než 3–6 měsíců. Každá má jinou funkci a jiné doprovodné



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Dana Halbichová, dana.halbichova@vfn.cz
Centrum bolesti VFN Praha, KARIM a neurologická ambulance,
U Nemocnice 2, 120 00 Praha 8

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2022;23(1):76-83

Článek přijat redakcí: 18. 9. 2021

Článek přijat k publikaci: 26. 11. 2021

INZERCE

příznaky, rovněž volíme jinou strategii léčby. Akutní bolest vzniká stimulací nociceptorů, a její interpretaci v centrálním nervovém systému, emoční složka je zodpovědná za úzkost, strach a podobné pocity, které ve většině případů bolest provázejí. Léčba slouží k odstranění základní příčiny. Ve velkém procentu případů bývá dostatečná monoterapie, případně kombinace dvou různých preparátů po omezenou dobu několika dnů až týdnů. Doporučený postup je dle analgetického žebříčku Světové zdravotnické organizace step down, tzn. od vyšších, ale tolerovaných dávek pacientem, k nižším při ústupu bolesti.

U chronické bolesti se jedná již o celý soubor příznaků, na kterém se podílí složité patofyziologické mechanismy. Je způsobena nejen bolestivou nebo potenciálně bolestivou stimulací, současně se uplatňuje i mnoho dalších složek, neuroplasticita, senzitivace, hyperalgezie, paměť a emoce. Z tohoto důvodu je ve většině případů nedostatečná monoterapie, je nutná kombinace více přípravků z různých indikačních skupin, ale i multidisciplinární přístup specialistů v daném oboru, algeziologů, anesteziologů, fyzioterapeutů, psychologů apod. V léčbě se rovněž využívá analgetický žebříček WHO, ale postupujeme směrem vzhůru, step up opět dle tolerance pacienta. Při nedostatečném účinku monoterapie, volíme koanalgetikum, případně pomocné léčivo. Pokud bolest není dostatečně tlumena, přecházíme do druhého stupně s přidáním slabého opioidu. U silných, nereagujících bolestí pak pokračujeme na silné opioidy, případně v kombinaci s neopioidními analgetiky a koanalgetiky.

Podle místa postižení rozlišujeme bolest somatickou, tj. nociceptivní, neuropatickou a nociplastickou. Poslední jmenovaný typ je nově definovaná bolest, která vzniká změnou nocicepcí, a to i bez jasného důkazu skutečného nebo hrozícího poškození tkáně, které způsobuje aktivaci periferních nociceptorů, nebo i bez důkazu o nemoci nebo lézi somatosenzorického nervového systému způsobujícího bolest (bolest zad bez jasného klinického korelátu, fibromyalgie).

Zvláštní podskupinu tvoří viscerální a přenesená bolest. Onkologická bolest pak tvoří jinou podkapitolu, zahrnuje téměř všechny druhy bolesti. Ke každému typu bolesti je třeba

ba zaujmout jiný postoj a volit jiná analgetika, ale to není předmětem tohoto článku.

K dispozici máme nepřeberné množství medikamentů, jak neopioidních, tak opioidů, slabých i silných a koanalgetik. Pomocná léčiva slouží k odstranění nežádoucích účinků této terapie, antiulceróza u NSA, antiemetika při nevolnosti u opioidů, laxativa při medikaci, zejména opioidy, indukované obtipaci. Přesto je u mnohých pacientů obtížné, někdy až nemožné, dosáhnout dostatečné úlevy. Přibližně u jedné čtvrtiny pacientů není bolest dostatečně léčena nebo se jí nedaří uspokojivě snížit. Větší podíl takových nemocných je u seniorů a malých dětí. Starší pacienti mají obvykle méně vyjádřenou emoční složku bolesti, naopak děti ji nedokáží přesněji popsat.

Nesteroidní antirevmatika (NSA)

V léčbě akutní bolesti patří NSA mezi nejúčinnější analgetika. Při zachování kontraindikací, doporučeného dávkování a lékových interakcí jsou relativně bezpečná.

Analgetický účinek spočívá v inhibici enzymu cyklooxygenázy (COX). Objevil ji anglický lékař Sir John Robert Vane v r. 1971 a za popis mechanismu účinku tohoto enzymu obdržel v r. 1982 Nobelovu cenu.

Účastní se kaskády syntézy prostaglandinů, prostacyclinů a tromboxanu přeměnou z kyseliny arachidonové, která vzniká štěpením buněčných membrán. Inhibici cyklooxygenáz a tím vyřazením protektivních účinků konečných produktů, jsou dány i jejich nežádoucí účinky (gastrotoxita, retence tekutin, kardiální a renální selhání, ovlivnění hemokoagulace). Při inhibici COX dochází k degradaci kyseliny arachidonové převážně cestou lipooxygenázy a jsou ve vyšší míře produkovány leukotrieny. Jejich působením dochází k bronchospasmu, a tím k indukci a zhoršení astmatu. Tak se vysvětluje zhoršení dechových potíží po NSA u predisponovaných osob.

Podle afinity k isoenzymům COX 1 (konstitutivní forma) a 2 (inducibilní forma) se dělí na: neselektivní, preferenční a selektivní.

Mezi neselektivní patří: piroxicam, ibuprofen, diclofenac, aceclofenac, indometacin, naproxen.

V současné době mají nezastupitelnou úlohu. Některá z nich lze koupit bez předpisu, proto jsou stále na prvním místě. Neužívanější

jsou ibuprofen a diclofenac. Patří mezi nejúčinnější nesteroidní analgetika na akutní bolest. Aceclofenac lze u chronické bolesti dle SPC podávat u symptomatické léčby bolesti a zánětu u osteoartrózy, revmatoidní artritidy a ankylozující spondylitidy i v chronické medikaci, nejlépe v redukované formě, tj. 100 mg.

Nejstarším zástupcem neselektivních anti-revmatik je kyselina acetylsalicylová.

Hippokrates a staří Řekové využívali kyseliny salicylovou obsaženou ve vrbové kůře k tlumení bolesti a snížení teploty. Salicin (latinsky vrba-salix) izoloval až v r. 1828 německý farmakolog Johann Andreas Buchner, ale pro závažné nežádoucí účinky bylo její využití omezené. Esterifikací fenolické skupiny kyseliny salicylové syntetizoval německý chemik Felix Hoffmann r. 1897 kyselinu acetylsalicylovou (ASA) a od r. 1899 na ni získala patent firma Bayer Aspirin a vyrábí jej do současnosti. Výroba se pohybuje kolem 40 000 tun ročně. V dnešní době se k léčbě bolesti využívá výjimečně, například její derivát natrium salicylicum v infuzní terapii.

Druhou skupinu tvoří preferenční nesteroidní antiflogistika, která inhibují převážně inducibilní formu COX 2. Ta je aktivována prozánětlivými mediátory (interleukiny 1, 2, TNF alfa) při tkáňovém poškození, zánětu, bolesti, nádoru apod. Do této skupiny u nás registrovaných patří meloxicam a nimesulid. Meloxicam je možné podávat i u chronické bolesti dle SPC v redukované dávce 7,5 mg. U nimesulidu je v SPC doporučeno podávání po omezenou dobu maximálně 15 dní. COX 2 inhibitory mají nižší gastrotoxitu i méně ovlivňují hemokoagulaci. Ostatní nežádoucí účinky jsou podobné, tj. dekompenzace hypertenze pro retenci tekutin a interakci s antihypertenzivou, zhoršení ischemické choroby srdeční, které může vést vzácně až ke kardiálnímu selhání, oligurii a výjimečně k renálnímu selhání.

Poslední a nejnovější skupinu tvoří selektivní, neboli specifické nesteroidy, inhibující COX 2, tzv. koxiby. V České republice jsou v současnosti dostupné celecoxib, etorikoxib, parekoxib. Rofekoxib a valdecoxib u nás nejsou registrované. Jejich preskripce je omezena na ortopedy a revmatology jako lék druhé volby.

O této skupině bylo již mnoho publikováno v souvislosti s pravděpodobností vyššího rizika

závažného kardiálního selhání a tromboembolických příhod. Proto byla jejich účinnost přehodnocena Evropskou lékovou komisí (EMA) v r. 2004 se závěrem, že u celecoxibu a rofecoxibu ve srovnání s diclofenacem a naproxenem existuje riziko zvýšeného výskytu infarktu myokardu; u etorikoxibu, parecoxibu a valdecoxibu není dostatek informací. Ve srovnání s neselektivními NSA jsou mírně šetrnější ke gastrointestinálnímu traktu (GIT), původně se ale předpokládala výrazně nižší gastrointestinální toxicita. Rovněž se ukazovalo i méně významné ovlivnění hemokoagulace.

Ovšem shrnutí současných poznatků o koxibech přináší MUDr. Martin Hála, Ph.D., ve článku „Koxiby po 15 letech: jsme již schopni přiznat chyby?“ (<https://www.akutne.cz/res/publikace/koxiby2019>) s výsledky rozsáhlých klinických studií, které jsou odlišné. Výsledky těchto studií celkově s desítkami tisíc pacientů jsou jiné než ty, ze kterých v závěrečné zprávě vycházela EMA a SÚKL i FDA (Americké lékové agentury) z roku 2004. Z výsledků vyplývá, že riziko výskytu závažných kardiovaskulárních a tromboembolických příhod je zcela shodné s klasickými NSA, naopak je dvojnásobně až trojnásobně menší riziko nežádoucích krvácivých komplikací gastrointestinálního traktu oproti preferenčním a neselektivním NSA. Ve studiích, kde byl hodnocen koxib ve srovnání s placebem (Efficacy and safety of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery apod.), byl ve skupině koxibů pozorován vyšší výskyt supraventrikulární tachykardie a hypotenze, ve skupině placebo vyšší výskyt bronchospasmu, horečky, pleurálního výpotku a prosté tachykardie. Četnost nežádoucích kardiovaskulárních a tromboembolických příhod byla nepatrně zvýšená oproti placebo – 0,8%.

Účinnost NSA na akutní bolest podle Oxfordské ligy analgetik se pohybuje v rozmezí od NNT (Number needed to treat = poměrné číslo, které udává, kolik pacientů je třeba léčit, aby se intenzita bolesti snížila alespoň o 50%) 1,6 pro etorikoxib; 1,7 pro ibuprofen; 1,8 pro diclofenac a 1,9–2,1 pro naproxen a celecoxib. Což je spolu s metamizolem (NNT 1,7) nejúčinnější skupina analgetik.

Jen pro srovnání: morfin a oxycodon mají NNT v rozmezí 2,3–3,6 v závislosti na podané

dávce. Čím nižší je poměrné číslo, tím vyšší je účinnost analgetika.

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky léčby NSA patří na prvním místě krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT). Riziko stoupá u pacientů nad 65 let, u oslabených a imunosuprimovaných osob, při současném podávání kortikoidů, antikoagulancií, blokátorů zpětného vychytávání serotoninu, u kachektických a hypalbuminemických nemocných. Hlavní příčinou je blokáda syntézy prostaglandinů skupiny E (Pg), zejména PgE₂, které působí protektivně v gastrointestinálním traktu. U perorálního nebo rektálního podání hraje roli i přímá toxicita. Jako prevence při dlouhodobějším užívání jsou vhodné inhibitory protonové pumpy nebo analog PgE₂ misoprostol. Výhodou zejména u delšího podávání je užití preferenčních a selektivních COX 2 inhibitorů, relativně šetrných ke GIT z neselektivních inhibitorů je ibuprofen.

Poměrně často dochází k dekompenzaci hypertenze vlivem COX inhibitorů. Ta je rovněž částečně důsledkem blokády syntézy prostaglandinů, zejména PGI₂ a PGE₂, které ovlivňují zpětnou resorpci vody a minerálů, a tak může dojít k retenci tekutin, oligurii a vasokonstrikci. Významnou roli hraje i přímá interakce a snížení účinku antihypertenziv, zejména se skupinou inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a beta-blokátorů v důsledku kompetitivního metabolismu (převážně cestou isoenzymů cytochromu-CYP P 450). Naopak vzácné je po NSA srdeční selhání. Vlivem jejich působení dochází ke snížení minutového srdečního objemu, srdeční frekvence, retenci tekutin a snížení prokrvení srdečního svalu. Riziko stoupá s věkem, u starších pacientů nad 65 let může být 1,75–2× vyšší.

Rovněž je nutné zmínit závažné interakce nesteroidních antirevmatik s warfarinem, zejména neselektivních. Mechanismus spočívá jednak ve vytěsnění z vazby na albumin, a tím zvýšení volných frakcí warfarinu, přímým ovlivněním hemokoagulace NSA a inhibicí hepatálního metabolismu warfarinu. Tato kombinace potencuje i riziko krvácení z gastrointestinálního traktu, stejně jako například kombinace NSA s blokátory zpětného vychytávání serotoninu.

U NSA výsledek i vedlejší účinky jsou dány poměrem inhibice COX 1, 2, a tím snížení tvorby mediátorů zánětu a bolesti.

Obecně pro nesteroidní antirevmatika platí, že nežádoucí účinky jsou poměrně vzácné, ale nad 65 let je riziko zvýšené a stoupá významně s věkem. V naší republice je léčeno NSA ročně přibližně 500–600 000 pacientů, z toho přibližně 6 300–7 500 má závažné komplikace léčby, tj. krvácení do gastrointestinálního traktu, akutní selhání ledvin, srdeční selhání a významnou dekompenzaci hypertenze. Mortalita se pohybuje kolem 10%. V USA je léčených až 20 mil., ročně umírá přibližně 16 500 osob v souvislosti s komplikacemi léčby NSA, ve Velké Británii cca 1 600 osob.

Riziko úmrtí u pacientů léčených NSA je pravděpodobně 4× vyšší než u pacientů s jinou analgetickou medikací.

Proto WHO doporučuje u seniorů nad 65 let jako 1. volbu paracetamol v analgetických dávkách 650–1 000 mg po omezenou dobu, max. 10 dní do 4 g/D, metamizol, nebo opioidy podle závažnosti bolesti.

Při dodržování výše uvedených zásad jsou NSA relativně bezpečná analgetika se širokým spektrem účinku a dobrou snášenlivostí.

Diskutovaná zůstává otázka protektivního účinku NSA ve tkáních u pacientů vystavených radiaci. Jejich vlivem dochází ke zvýšené tvorbě superoxid dismutázy intracelulárně, která katalyzuje přeměnu vysoce toxického superoxidového radikálu na peroxid vodíku, a ten je dále katalázami neutralizován. Proto je možné jejich užití experimentálně k omezení postižení po expozici radiaci a zmírnění postiradiačního syndromu a u onkologických pacientů i k podpoře proliferace granulocytomakrofágové řady při imunosupresi, léčbě cytostatiky a radiaci.

Předpokládá se, že inhibice tvorby prostaglandinů skupiny E, zejména E₂, může zpomalovat růst adenomů a adenokarcinomů tlustého střeva i hepatocelulárního karcinomu. Někteří autoři doporučují profylaktické podávání u familiálních adenomů tlustého střeva. Při dlouhodobém pravidelném podávání ASA nad 75 mg/D, alespoň 5 let nebo jiných NSA se ukazuje až o 40–50% nižší výskyt rakoviny tlustého střeva, dochází k redukci adenomů a polypů.

Zajímavá zůstává i otázka protekce při užívání NSA u Alzheimerovy choroby, zatím je literatura poměrně chudá, v některých studiích byl zkoumán efekt celekoxibu a naproxenu.

Metamizol

Jako efektivní analgetikum primárně i při kontraindikaci NSA se zdá být metamizol vhodný k léčbě akutní bolesti i k dlouhodobého podávání u chronické bolesti. Má výbornou analgetickou účinnost, měřeno NNT 1,6–1,8 v závislosti na dávce, a patří tak do nejúčinnější skupiny, má i antipyretické a spasmolytické působení. Jeho předností je relativní bezpečnost ke gastrointestinálnímu traktu, neovlivňuje hemokoagulaci a nemá interakce s warfarinem. Biologická dostupnost se pohybuje kolem 90 % po perorálním podání a nezávisí na příjmu potravy. Váže se pouze z 50 % na plazmatické bílkoviny, a tím má nižší riziko kumulace u rizikových pacientů oproti NSA. V SPC je uvedené velmi vzácné riziko pancytopenie a agranulocytózy. Proto se doporučuje při podezření na tuto komplikaci nebo opakovaných příznacích infekcí monitorovat krevní obraz. Po i. v. podání je zejména u starších pacientů riziko závažné hypotenze, proto by měl být aplikován rychlostí max. 1 ml/min. nebo v infuzi. Vzácné je i riziko bronchospasmu a anafylaktické reakce.

Mechanismus účinku není dosud jasný, pravděpodobně má centrální i periferní působení, nedochází k inhibici COX v periferní tkáni v místě zánětu, ale dobře proniká do CNS a zde se naopak předpokládá inhibice COX i aktivace opioidního i kanabinoidního systému, v oblasti zadních rohů míšních pravděpodobně inhibicí COX 1–3 dochází ke snížení tvorby prostaglandinů. U zvířat je popsána inhibice COX 3 přesvědčivěji. Centrálně ovlivňuje syntézu prostaglandinů, zejména PGE₂, současně s centrální inhibicí COX 2 se vysvětluje i jeho antipyretický efekt.

Spasmolytické působení je nejspíše dáno snížením vstupu iontů vápníku do svalové buňky, a tím omezení depolarizace.

Zdá se být účinný i u hyperalgie, v experimentu byl schopen antagonizovat hyperalgezií navozenou PgE₂, isoprenalinem a chloridem vápenatým, což nebylo pozorováno u NSA. Efekt rovněž není zcela objasněn. Toto lze s výhodou uplatnit u neu-

ropatické bolesti, zejména u postherpetické neuralgie, většinou v kombinaci s koanalgetiky, případně silnými opioidy. Maximální doporučená dávka je individuální, pohybuje se od 2 000–4 000 mg/den a má přibližně stejný efekt u perorálního, intramuskulárního i intravenózního podání.

Paracetamol

Je jedním z nejužívanějších a volně dostupných analgetik i antipyretik. Jeho mechanismus účinku je dosud nejasný, předpokládá se inhibice cyklooxygenáz, COX 2 a 3 v centrálním nervovém systému. COX 3 transkripce probíhá na stejném genu jako COX 1, ale její přítomnost a mechanismus účinku nejsou dosud objasněny. Pravděpodobně se vyskytuje převážně v hypothalamu, podstatně méně v cortexu, kde se uplatňuje zřejmě v patogenezi zánětu a horečky spolu s poklesem hladiny PgE₂. V malé míře inhibuje paracetamol v CNS i COX 2 a ovlivňuje serotoninergní i kanabinoidní systém. Jiné hypotézy předkládají ovlivnění vanilloidních nociceptivních receptorů.

Naopak velmi dobře prozkoumán je jeho metabolismus a degradace. Biotransformuje se v játrech třemi způsoby: cestou glukuronidu 40–50 %, sulfátu 30–40 % a zbylých 10–20 % indukci isoenzymů CYP 450 (2E1, 3A4, 1A2) za vzniku toxického N acetyl-p-benzochinoniminu. Ten je deaktivován konjugací s glutathionem a vylučován ledvinami. Pokud ale je v organismu nedostatek glutathionu nebo zvýšená indukce isoenzymů CYP 450, váže se volný metabolit na proteiny hepatocytů a renálních tubulů za vzniku typických centrilobulárních nekroz, což může vést až k akutnímu selhání jater s nutností transplantace. K induktorům CYP2E1 patří etanol a inhalační anestetika, proto při pravidelném požívání alkoholu zůstává tento isoenzym aktivován a při podání paracetamolu dochází právě ke tvorbě tohoto toxického metabolitu. Podobně např. u zdravotníků, kteří byli vystaveni účinkům inhalačních anestetik. Ochranný efekt má antabus a česnek, které jsou naopak inhibitory isoenzymu 2E1.

Induktory CYP3A4 jsou zejména barbituráty, phenytoin, karbamazepin a urychlují biodegradaci, podobně jako blokátory vápníkových kanálů, antiarytmika, makrolidová an-

tibiotika, hormonální léčiva, antituberkulotika, sulfonilpyrazon, zidovudin, chloramfenikol a lamotrigin, kdy při současném podávání mohou být významné interakce. Tím může docházet ke zvýšené tvorbě benzochinoniminu. Stejně je možná i interakce s warfarinem jak cestou CYP 3A4, tak i inhibicí jaterní biotransformace warfarinu, a tím zvýšení jeho volné frakce a inhibici syntézy prokoagulačních faktorů.

Z nejrizikovějších je považována interakce s alkoholem, při podávání je třeba myslet i právě na možnou interakci s warfarinem a upravit dávkování.

V USA a Velké Británii se uvádí interakce paracetamolu s nevhodnými léky a alkoholem jako jedna z nejčastějších příčin selhání jater. U pacientů vystavených dlouhodobě účinkům paracetamolu je vzácně popsáno možné riziko rozvoje hypertenze, vyšší riziko chronické obstrukční choroby bronchopulmonální, a pokud děti v prenatálním období a krátce po narození byly častěji vystaveny paracetamolu, vyskytovalo se v této skupině o 4 % více astmatiků. Při dlouhodobém podávání vyšších dávek může dojít ke snížení zásob glutathionu v organismu, zejména v alveolárních makrofázích a pneumocytech. Tento důležitý antioxidant se podílí na neutralizaci a odstraňování reaktivních forem kyslíku. Jeho nedostatek vede ke snížení obranyschopnosti buňky a oxidativnímu stresu.

Naopak paracetamol nemá gastrointestinální toxicitu a minimálně ovlivňuje hemokoagulaci.

Dávky do 4 g/D se považují za bezpečné, nad 10 g se u citlivých jedinců významně zvyšuje riziko akutního selhání jater, při požití 500 g paracetamolu během života se zvyšuje pravděpodobnost renální tubulární nekrozy. Při dlouhodobé terapii by denní dávka neměla překročit 2 500 mg/24 hod. Analgetická dávka se dříve doporučovala 1 000 mg, nyní vzhledem k rizikům vyšších dávek a dlouhodobého podávání spíše 625 mg 3–4x denně, při warfarinizaci 2×500 mg, dávky nad 2 g již mají významné interakce s warfarinem. Výhodná je jeho kombinace se slabými i silnými opioidy, stejně tak jako jeho kombinace s antihistaminiky, antitusiky, phenylephrinem, guaifenesinem apod.

Slabé opioidy

Do skupiny slabých opioidů, u nás v současné době dostupných, patří tramadol, kodein a dihydrokodein. Jejich analgetická účinnost se pohybuje dle NNT v rozmezí 3–4,3 v závislosti na dávce. Lepší analgetický efekt mají v kombinaci s paracetamolem, v některých specifických indikacích (kostní metastázy a fraktury) je s výhodou kombinovat dihydrokodein s nesteroidními anti-revmatiky.

Dihydrokodein a kodein vykazují slabou vazbu na mí receptor. Dihydrokodein je k dispozici v dávce 60, 90 nebo 120 mg tbl, kodein v kombinaci s paracetamolem 20–30 mg/500 mg paracetamolu a 28,73 mg/325 mg paracetamolu. Nevýhodou bývá pacienty často popisovaná GIT intolerance a obstrukce.

Tramadol je syntetický analog kodeinu, má mnohočetný mechanismus účinku. Váže se rovněž na opioidní mí receptor, tím dochází ke snížení sekrece nociceptivních mediátorů (substance P, GABA, dopamin, acetylcholin, noradrenalin). Blokuje zpětné vychytávání serotoninu a norepinefrinu.

Při současném podávání jiných serotonin-mimetických léků (antidepresiva typu blokátorů zpětného vychytávání serotoninu, triptany, ATB-linesolid, antiemetika-ondansetron apod.) může docházet k hromadění serotoninu na synapsích, a tím u citlivých jedinců k rozvoji serotoninového syndromu. Příznaky bývají minimální až po těžký, život ohrožující stav s indikací umělé plicní ventilace. Projevuje se psychickými příznaky, agitovaností, dezorientací až kvalitativní i kvantitativní poruchou vědomí, autonomními příznaky s pocením, průjmy, febriliemi a poruchou koordinace pohybů od jemného třesu po těžkou dyskoordinaci a akatizii.

Odbourává se cestou CYP P 450, převážně jeho isoenzymu CYP 2D6 a CYP 3A4, stejnou cestou je ale odbouráváno cca 55 % léčiv, např. warfarin, atorvastatin, betablokátory, grapefruitová šťáva. Tím jsou dány i jeho interakce s ostatními léčivy i warfarinem.

Výhodné a analgeticky účinnější jsou jeho kombinace s paracetamolem v dávkách 37,5 mg/325 mg paracetamolu nebo 75/650 mg paracetamolu i účinná kombinace 75 mg tramadolu s dexametofenem 25 mg. Zdá se, že má tzv. stropový efekt (400 mg),

kdy dalším zvýšením dávky nedochází k vyšší účinnosti, ale má závažnější nežádoucí účinky.

Silné opioidy

Účinnost závisí na dávce a pohybuje se dle NNT od 2,2 do 2,9, lze je kombinovat s ostatními neopioidními analgetiky a jejich užití má jistě své místo i u akutní a chronické nenádorové, jinak nezládnutelné bolesti. Stále ještě panují obavy z nadměrného užívání jak mezi pacienty, tak mezi zdravotníky, tzv. opiofobie. Pacienti ale naopak mohou z jejich podávání výrazně profitovat.

Jistě je třeba respektovat jejich interakce, nežádoucí účinky a rizika. Mohou mít četné nežádoucí účinky, například nauzea a zvracení, zácpa, a v extrémním případě až paralytický ileus, biliární a uretrální spasmus, ospalost, závratě až po nejzávažnější útlum dechového centra.

Dělí se na agonisty (např. morfin, petidin, fentanyl, oxycodon, hydromorfon, metadon) s afinitou k mí, kappa i delta receptoru a vysokou vnitřní 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 mí receptoru, ale nižší vnitřní aktivitou, odlišnou u jednotlivých zástupců (buprenorfin mí agonista, kappa antagonist a nalbupin mí 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 mí receptoru, ale bez vnitřní aktivity.

Antagonisté mají vysokou afinitu ke všem třem receptorům, ale nevykazují na nich vnitřní aktivitu (naloxon, naltrexon, nalmeffen, naloxegol, methyl naltrexon a alvimopan), v injekční formě je naloxon využíván jako antidotum, v perorální formě v kombinaci s agonistou k omezení zácpy, naltrexon i nalmeffen 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 isoenzymů 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 nižší dávkou od 12,5 µg titrovat do účinné úlevy od bolesti, u silné onkologické bolesti může přesáhnout i 300 µg 1× a 72 hodin. Transmukózní formy (sublingvální, bukalní 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 µg, max. 4×D, u nazální aplikace 50–200 µg.

Buprenorfin je řazen jako agonista mí, 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 µg, 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 chro-

nické 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 až 12 hod., maximální denní dávka 64 mg je vyhrazena spíše pro onkologickou bolest.

Částečně odlišný mechanismus účinku má tapentadol, agonista mí opioidních receptorů, současně inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu, vykazuje minimální reuptake serotoninu, tzn. nezvyšuje hladiny serotoninu na synapsích, na rozdíl od ostatních silných opioidů, které serotoninergní systém potencují. Má tak i významně nižší riziko interakcí s antidepresivy typu SSRI (blokátorů zpětného vychytávání serotoninu) a jinými serotonin-mimetickými léky. Vykazuje velmi dobrou účinnost u neuropatické bolesti, jednorázová dávka se pohybuje od 50–100 mg podávaná 4–6 hod., pro chronickou bolest jsou výhodné retardované formy od 50–250 mg podávané 2× denně. Dávky nad 500 mg/den se nedoporučují.

Poslední registrovaný opioid v naší republice od r. 2020 je metadon. Jedná se o čistý syntetický preparát, má dobrou biologickou dostupnost při perorálním podání. Metabolizuje se cestou isoenzymů P 450, tím je dána i možnost interakcí s běžně užívanými léky. Má indikační omezení, je možné jej v léčbě bolesti podat až jako druhou volbu při selhání nebo intoleranci jiných opioidů, dle literatury je účinný i u jinak nezvládnutelné neuropatické bolesti. K dispozici je ve formě perorálního roztoku 5 a 10 mg odpovídá 1 ml. Počáteční dávka v léčbě chronické bolesti by měla být pozvolna titrována od 5–10 mg/24 hod. Hlavní indikací zůstává léčba osob drogově závislých.

Nedílnou součástí léčby chronické a neuropatické bolesti jsou koanalgetika, tzv. adjuvant-

ní analgetika. Mezi ně řadíme převážně antidepresiva s analgetickým účinkem a antiepileptika. Z antidepresiv s analgetickým účinkem mají stále své místo tricyklická antidepresiva, v současné době je někdy nahrazují moderní antidepresiva typu blokátorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, jako venlafaxin, mirtazapin a duloxetin, i inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a dopaminu bupropion. Tato novější antidepresiva ale nejsou primárně schválena k léčbě bolesti. Posledně jmenovaný duloxetin je indikován jako lék druhé volby u bolestivé formy diabetické neuropatie, preskripce je omezena na neurologii, algeziologii a diabetologii.

Gabapentin, pregabalin

Z koanalgetik je třeba zmínit gabapentin a pregabalin. Mají významný analgetický potenciál, NNT se pohybuje od 3,6–3,8 v závislosti na dávce, což je srovnatelné s analgetiky typu kodeinu a tramadolu v kombinaci s paracetamolem.

Váží se na alfa 2 delta podjednotku napětově řízeného vápníkového kanálu, a tím omezují influx iontů vápníku do terminální části neuronu. Tato vazba vede ke snížení sekrece excitačních mediátorů z terminálních částí neuronu (glutamát, aspartát, substance P, calcitonin gen-related peptid, noradrenalin) a snížení přenosu bolestivého vzruchu. Vazebná místa mají v zadních rožích míšních, mozku, zejména oblasti hippocampu, amygdale, hypothalamu, corpora mamilaria. Pregabalin má stejný mechanismus účinku, ale 10× silnější vazbu na receptor.

Při nasazování medikace u neuropatické bolesti je vhodné postupovat pomaleji než v léčbě epilepsie a u pregabalinu i úzkostné poruchy a pozvolna titrovat do dosažení požadované terapeutické odpovědi i dle tolerance pacienta, gabapentin od 100–300 mg n. noc, pregabalin 50–75 mg. Účinná dávka je velmi individuální, u gabapentinu se pohy-

buje od 300 do maximální dávky 50 mg/kg/D, tj. 3 500 mg, u pregabalinu od 50–75 mg do maximální dávky 600 mg rozdělené na 2–3 denní dávky.

Vykazují minimální lékové interakce, centrálně tlumivé účinky zvyšuje alkohol, léčiva tlumící CNS a některé opioidy. Opatrnosti je třeba u onemocnění pankreatu pro vzácné riziko pankreatitidy, u renální insuficience je třeba upravit dávkování.

V určitých specifických indikacích je stále využíván karbamazepin, který ale vykazuje závažnější interakce, rovněž valproát pro četné nežádoucí účinky a omezení ustoupil do pozadí.

Z nových antiepileptik je v literatuře popisován analgetický účinek u lamotriginu, levotiracetamu a zonisamidu, ta ale nejsou v České republice registrována k léčbě neuropatické bolesti.

Závěr

Ze statistik vyplývá, že 10–20% pacientů, především dětí a starších osob, není dostatečně léčeno pro bolest. Proto je v těchto případech nezbytné podávat analgetika více přístupy a vhodně kombinovat. U pacientů nad 65 let je doporučeno omezit užívání NSA, raději volit paracetamol, metamizol, slabé i silné opioidy dle síly bolesti. U chronické bolesti je pak nutná postupná titrace dávek dle analgetického žebříčku Světové zdravotnické organizace (WHO). U akutní bolesti lze při toleranci pacienta naopak postupovat od vyšších dávek k nižším.

Cílem léčby chronické bolesti je individualizovaná a racionální terapie s co nejnižším počtem léčiv a co nejmenším rizikem nežádoucích účinků i lékových interakcí. Management chronické bolesti by měl ideálně probíhat multidisciplinárně ve spolupráci praktického lékaře, specialistů daného oboru, algeziologů, psychologů, fyzioterapeutů, a tak vést k optimalizaci léčby.

LITERATURA

1. Adam Z. Neoploidní analgetika – farmakologie a léčebné využití. (Cit. 11. 9. 21). Dostupné na: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/neoploidni-analgetika-farmakologie-a-lecebne-vyuziti-173267>.
2. Baltus J. Farmakokinetika, účinek léku a lékové interakce. *Remedia*. 2015;2:115–119.
3. Booting R, Ayoub S. COX-3 and the mechanism of action paracetamol/acetaminophen. *Review Prostaglandins leukot*

Essent Fatty Acids. 2005;72(2):85–87.

4. Burn J. Aspirin může chránit před rakovinou tlustého střeva a konečníku. Prezentováno na 21. 9. 2009 na 34 kongresu European Society for medical oncology. Dostupné z [www: https://www.onconet.cz/index.php?pg=aktuality&id=401](http://www.onconet.cz/index.php?pg=aktuality&id=401).
5. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults – United Sta-

tes, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:1001–1006.

6. De Luca G. Představujeme molekulu, role glutathionu v klinické praxi. (Cit. 11. 9. 2021). Dostupné na: <http://www.edukafarm.cz/data/soubory/casopisy/BIOThERAPEUTICS%202-2016/8.pdf>.
7. Danyi P. Lékové interakce v revmatologii. Dostupné z [www: https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/lekovye-interakce-v-revmatologii-484087](https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/lekovye-interakce-v-revmatologii-484087), navštíveno 18. 9. 2021.

8. De Luca G. Představujeme molekulu, role glutathionu v klinické praxi. (Cit. 11. 9. 2021). Dostupné na: <http://www.edukafarm.cz/data/soubory/casopisy/BIOOTHERAPEUTICS%202-2016/8.pdf>.
9. Dítě P, Zbořil V, Novotný I. Gastrointestinální komplikace při užívání nesteroidních antirevmatik. *Interní med.* 2002;4:168-170.
10. Doseděl M. Nežádoucí účinky a lékové interakce nesteroidních antiflogistik a jejich management pohledem farmaceuta. *Praktické lek.* 2014;10:90-94.
11. Freo U, Ruocco Ch, Valerio A, et al. Paracetamol: Areview of Guideline Recommendations. *J Clin Med.* 2021; 10(15):3420.
12. Hersley LA, Lipton BR. Naproxen for presymptomatic Alzheimer disease, is this the end, or shall we try again? (Cit. 5. 4. 2019). Dostupné na: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007233>.
13. Juřica J. Kyselina acetylosalicylová – galenické faktory ovlivňující antiagregační účinek. *Remedia.* 2017;4:377-382.
14. Khuen Lee T, Stupans I, Peek RM. Radioprotection: the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and prostaglandins. *Review J Pharm Pharmacol.* 2002;54(11):1435-1445.
15. Koxiby. (Cit. 21. 8. 2021). Dostupné na: <https://www.akutne.cz/res/publikace/koxiby-2019>.
16. Koxiby a riziko gastrointestinálních a kardiálních komplikací. (Cit. 21. 8. 2021). Dostupné na: <https://www.sukl.cz/>
17. Kozák J, Lejčko J, Vrba I. Opioidy. Praha: Maxdorf 2021:96-99s. ISBN: 978-80-7345-664-1.
18. Léčba bolesti. (Cit. 10. 6. 2021). Dostupné na: <https://www.prolekare.cz/kreditovane-kurzy/lecba-bolesti-45/lecba-bolesti-42>.
19. Lejčko J. Přehled opioidních analgetik. *Praktické lek.* 2009;5(4):172-175.
20. Lejčko J, Kozák J, Fricová J, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest* 2016;19(suppl. 1).
21. List of the names, pharmaceutical of the names, pharmaceutical forms, strenghts of the medicinal products, route of administration, marketing authorisation holders in the member states and Norway and Iceland. (Cit. 20. 8. 2021). Dostupné na: www.emea.europa.eu.
22. Maślanka T, Jasiocka-Mikołajczyk A, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish Journal of Veterinary Sciences.* 2014. doi: 10.2478/pjvs-2014-0030. Source: PubMed.
23. Metadon alkaloid 10 mg/ml, perorální roztok. (Cit. 15. 11. 2021). Dostupné z www.mediatel.co/cz/drugs/6T6QD-KUsWaTmGOscbK1iVeyMPlr/metadon-alkaloid-10mg-ml-peroralni-kapky-roztok.
24. Milijana N, Miljković X, Nemanja K, et al. Metamizole: Current Status of the Safety and Efficacy. *Hospital Pharmacology.* 2018;5(3):694-704.
25. Miotto K, Cho A, Khalil A, et al. Trends in Tramadol: Pharmacology, metabolism and Misuse. Review. *Anesth Analg.* 2017;124(1):44-51.
26. Nežádál T. Nesteroidní antirevmatika v léčbě akutní bolesti z pohledu neurologa. *Med. Praxi.* 2017;14(3):142-146.
27. Nosková P. Fixní kombinace paracetamolu a tramadolu v praxi. *Neurol. praxi.* 2020;21(1):68-71.
28. Oral I. Léky snižující účinnost antihypertenziv. *Klin Farmakol Farm.* 2004;18:22-2.
29. Pavelka K, Olejárová M. Nesteroidní antiflogistika. Compendium – léčiva používaná v podmínkách ČR. Praha: Panax 2018; Co 2018:837-852.
30. Peek R. Prevention of colorectal cancer through the use of COX-2 selective inhibitors. *Review Cancer Chemother Pharmacol.* 2004;54(1):S50-56.
31. Prokeš M, Suchopár J. Serotoninový syndrom: co bychom o něm měli vědět. *Med. praxi.* 2014;1(5):226-230.
32. Rokyta R, Kršík M, Doležal T, Lejčko J. Neopioidní analgetika. Bolest. Praha: Tigris 2012:116-126.
33. Šimíček M. Oxfordská liga analgetik a terapie akutní bolesti z pohledu farmaceuta. *Praktické lék.* 2014;10(5): 166-170.
34. Suchý D, Reichl M. Moderní nesteroidní antirevmatika: klady a zápory. *Klin Farmakol Farm.* 2003;17:166-169.
35. Vlad CS, Miller DR, Kowall NW, et al. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. 2008.