

BOLEST

Časopis pro studium a léčbu bolesti

Metodické pokyny pro farmakoterapii chronické bolesti

Časopis je vystaven v plném znění na našich webových stránkách www.tigis.cz
Excerptováno v Bibliographia medica Čechoslovaca
Indexováno v Embase (Excerpta Medica Database)
ISSN 1212-0634



Vážení algeziologové, vážené kolegyně a vážení kolegové, vážení kolegové ostatních lékařských oborů, kteří využíváte algeziologické poznatky při léčbě vám příslušejících onemocnění,

po několika letech jsme se dohodli ve Společnosti pro studium a léčbu bolesti (SSLB) ČLS JEP, že zpracujeme nové Metodické pokyny pro farmakologii bolesti. Toto vydání je umožněno díky zásadní podpoře firmy Stada.

Kolektiv autorů těchto metodických pokynů participoval vzájemnou kontrolou svých textů.

Organizačně se tohoto vydání zúčastnili zejména doc. MUDr. Jiří Kozák, Ph.D., předseda SSLB ČLS JEP, MUDr. Jan Lejčko, místopředseda SSLB ČLS JEP a doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D., zástupce šéfredaktora časopisu Bolest, členka výboru SSLB ČLS JEP.

Autoři jednotlivých kapitol jsou uvedeni dále v obsahu. Metodické pokyny sjednocují a zobecňují nezbytné základní znalosti o jednotlivých skupinách algeziologických onemocnění a přihlížejí ke zvláštnostem, které vyžaduje evidence based medicine při personalizované medicíně.

Tyto pokyny budou jistě významným pomocníkem při hodnocení léčby a jejích správných postupů v algeziologii. Měl jsem tu čest být oponentem těchto pokynů spolu s MUDr. Ivanem Vrbou a oba jsme pokyny doporučili k publikaci v časopise Bolest.

Za redakční a editorskou přípravu děkuji Vydavatelství a nakladatelství TIGIS, spol. s r. o. Samozřejmě největší dík patří všem autorům jednotlivých kapitol.

Věřím, že tato publikace významně přispěje k rozvoji a ke zvýšení úrovně české algeziologie.

Děkuji všem za dokončení tohoto díla a přeji nám velkou radost z pokroků v našem oboru, což přispěje významně k rozvoji naší, evropské a světové algeziologie.

*Prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA
Oponent textu, šéfredaktor časopisu Bolest
a vědecký sekretář výboru SSLB ČLS JEP*



Vážené kolegyně, vážení kolegové,

předkládáme vám aktualizované a doplněné vydání Metodických pokynů pro farmakoterapii chronické bolesti. Metodické pokyny mají v úvodu novou, platnou definici chronické bolesti podle Mezinárodní společnosti pro studium bolesti (IASP) z roku 2020.

Dovolím si vás, čtenáře, upozornit na některé důležité body těchto metodických pokynů, zejména na novou kombinaci tramadolu/dexketoprofenu v kapitole Neopioidní analgetika.

V kapitole Opioidní analgetika jsme do textu zařadili novou klasifikaci opioidů, která se stále více prosazuje a je to do jisté míry zjednodušující klasifikace, do které se řadí nejen silné, ale i slabé opioidy. V budoucnosti uvidíme, zda tato klasifikace bude v běžné praxi prospěšná.

Pravidla pro léčbu opioidy jsou doplněna aktuální a platnou legislativou, uvádíme také důležité stanovisko České lékařské komory (ČLK) k posuzování schopnosti řízení motorového vozidla při léčbě návykovými látkami (opioidy).

Zcela nově je zařazena kapitola o kanabinoidech, kterou zpracoval velmi přehledně a prakticky MUDr. Radek Hřib, opět jsou zde uvedena platná pravidla pro preskripci léčebného konopí podle platné legislativy.

V kapitole o nádorové bolesti jsou zpracována nová obecná pravidla farmakologické léčby podle NCCN 2022 (The National Comprehensive Cancer Network®), je podrobně představen metadon a možná rotace z jiného opioidního analgetika. Průlomová bolest je aktualizována a doplněna o nové lékové formy trans-mukózních fentanyků.

Rozsáhlou kapitolou je Farmakoterapie bolesti u specifických bolestivých syndromů, ve které jsme se snažili zpracovat nejčastější bolestivé syndromy a doplnili je přehlednými tabulkami.

Posledními kapitolami jsou Farmakoterapie během gravidity a laktace a Farmakoterapie bolesti u seniorů a u dětí.

Na rozdíl od poslední verze metodických pokynů jsme vynechali Akutní bolest, protože Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (ČSARIM) vydala **DOPORUČENÝ POSTUP LÉČBY AKUTNÍ POOPERAČNÍ BOLESTI**.

Poděkování patří již tradičnímu sponzorovi f. STADA, který se opět zasloužil o organizační a technickou část a Vydavatelství a nakladatelství TIGIS, spol. s r. o., které trpělivě a ochotně pomáhalo při vlastní tvorbě a vydání textu.

Přeji vám za autorský kolektiv užitečně strávený čas při studiu nových Metodických pokynů pro farmakoterapii chronické bolesti.

*Doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D.
Zástupce šéfredaktora časopisu Bolest
Členka výboru SSLB*

Publikace byla podpořena MH CZ-DRO-VFN64165.



Vážení kolegové,

právě vychází aktualizované vydání Metodických pokynů pro farmakoterapii bolesti (MP). První vydání vyšlo v roce 2004, druhé v roce 2016. Je mi velkou ctí a potěšením uvést toto nové vydání, které již bylo nezbytné. Na náš tým autorů dopadaly ze strany uživatelů – lékařů i poskytovatelů léčebných preparátů (farmaceutických firem) i některých zainteresovaných institucí četné oprávněné dotazy a poukazy na již ne zcela aktuální informace, které byly uvedené v předchozím vydání. Objevily se nové názory na mnohé strategie léčby bolesti a inspirovaly nás i nové publikace u nás i v zahraniční literatuře. Nedávno vyšla knižně například doporučení v pooperační a akutní bolesti, kde jsme se mohli inspirovat novými názory a postupy v této problematice. Skupina odborníků z výboru Společnosti pro studium a léčbu bolesti (SSLB) vytvořila před rokem velmi podrobné doporučené postupy pro opioidy v léčbě bolesti pod vedením AZV ČR, pro které byly podkladem a vzorem kanadské doporučené postupy pro užívání opioidů u nenádorové bolesti. V oblasti analgetické terapie bylo také potřeba doplnit nové možnosti medikace, kombinovaných preparátů i staronová opioidní analgetika a jejich formy, které se dostávají do rukou algeziologů i ostatních odborníků, kteří s analgetiky pracují. Jedná se například o novou formu roztoku morfinu a recentně zpřístupněný metadon pro preskripci i mimo adiktologické indikace. Podstatné je i sdělení o kanabinoidech v algeziologii. Jedná se stále o kontroverzní téma u preparátů, které mají specifické indikace i formu preskripce, a dokonce se stalo i určitým politickým kvůli svému rekreačnímu používání. Preparáty jsou však samozřejmě při správné indikaci v algeziologii přínosem.

Skupina autorů byla velmi podobná té, která zpracovávala MP v roce 2016, nicméně musím vzpomenout významné zásluhy o algeziologii a lékovou politiku našeho přítele prof. Miloše Kršiaka. Bohužel již není mezi námi, a za farmakology ho plnohodnotně nahradil doc. Slíva.

Dík však patří všem autorům, které můžete vidět jako autorský kolektiv také níže. Nelze opomenout ani zásluhy MUDr. Ivana Vrby, který byl velmi přísným a pečlivým oponentem a zasloužil se velkým dílem o konečnou finalizaci textu spolu s doc. Fricovou a MUDr. Lejčkem.

Druhým oponentem byl prof. Rokyta, který práci zastřešoval i ze své funkce šéfredaktora časopisu Bolest. Bolest vydává Vydavatelství a nakladatelství TIGIS, spol. s r. o., a vydává také MP jako supplementum. Vydavatelství a jeho redaktorům patří uznání za zpracování a úpravy textu i pomoc se správným formátem MP. Díky patří samozřejmě celému kolektivu, který se na tvorbě MP aktivně podílel a text vytvářel a redigoval.

Kromě již zmíněných odborníků jsou to MUDr. Jan Lejčko, doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D., doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., MUDr. Marek Hakl, Ph.D., doc. MUDr. Jiří Kozák, Ph.D. a MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D. Na závěr bych chtěl ještě poděkovat za podporu i cenné připomínky při tvorbě MP představitelům firmy Stada.

Po dohodě všech autorů a již ve formě určité tradice poskytujeme MP jako základní materiál pro zdravotnická zařízení i jako podklady pro edukační materiály a texty a věříme, že MP budou i nadále podporovat vzdělávání lékařů v algeziologii a ve správné farmakoterapii bolesti. Doufáme také, že se MP stanou vítanou pomůckou pro mnohé lékařské specializace, které se zabývají akutní a chronickou bolestí, což je problematika většiny klinických oborů. Mohou však být i zajímavou inspirací pro rozvoj vědy a výzkumu.

Přeji tedy příjemné a cenné zážitky a poznatky při studiu tohoto materiálu všem čtenářům a aby byly přínosem pro jejich lékařskou praxi a poznání.

*Doc. MUDr. Jiří Kozák, Ph.D.
Zástupce šéfredaktora časopisu Bolest
Předseda SSLB*



BOLEST

Časopis pro studium a léčbu bolesti
Ročník 25, 2022, supplementum 1
Časopis vychází jako čtvrtletník

Redakční rada:

1. EXEKUTIVA

Šéfredaktor:

Prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA
Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Ústav fyziologie, Praha

Zástupci šéfredaktora:

Doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D.
Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta a VFN, Klinika anesteziologie,
resuscitace a intenzivní medicíny, Centrum pro léčbu bolesti, Praha

Doc. MUDr. Jiří Kozák, Ph.D.
Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta a FN Motol,
Centrum pro léčení a výzkum bolestivých stavů
při Klinice rehabilitace, Praha

Členové:

Prof. MUDr. Vladimír Beneš, DrSc., FCMA
Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, IPVZ a VFN-ÚVN Střešovice,
Neurochirurgická klinika, Praha

MUDr. Milan Brychta
Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta a FNKV,
Klinika radioterapie a onkologie, Praha

MUDr. Jan Lejčko
Univerzita Karlova, LF a FN, KARIM, Centrum bolesti, Plzeň

MUDr. Dana Vondráčková
IPVZ, Praha

MUDr. Ivan Vrba, Ph.D.
Nemocnice Na Homolce, ARO, Praha

2. RADA ODBORNÍKŮ

MUDr. Jolana Marková - bolesti hlavy
Thomayerova nemocnice, Neurologické oddělení, Praha

Prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc. - neurologie, rehabilitace
Univerzita Palackého, Fakulta tělesné kultury,
Katedra fyzioterapie a algoterapie, Olomouc

MUDr. Daniela Palyzová, CSc. - pediatrie
Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta a FNKV,
Klinika dětí a dorostu, Praha

Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., FCMA - revmatologie
Revmatologický ústav, Praha

PhDr. Jaroslava Raudenská, Ph.D. - psychologie
FN Motol, Oddělení klinické psychologie, IPVZ, Praha

Prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc. - anesteziologie
Ostravská univerzita, 1. Lékařská fakulta a FN Ostrava,
ARK FN Ostrava

3. INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Prof. Harald Breivik, MD, Ph.D.
University of Oslo, Department of Anaesthesiology,
Rikshospitalet, Norsko

Prof. Maria Adele Giamberardino, MD.
Medicina Interna convenzionato ASL, Itálie

Prof. Dr. med. Hans Georg Kress, EDPM, FFPMCAI
Medizinische Universität Wien, Rakousko

Prof. dr. Bart Morlion, MD, PhD, DEAA, EDPM
Director of the Leuven Centre for Algology & Pain Management,
University Hospitals Leuven, KU, Leuven, Belgie

Prof. Dr. med. Robert F. Schmidt
Univerzita Würzburg, Institut für Physiologie, Německo

OBSAH

Editorial

Richard Rokyta 1

Jitka Fricová 2

Jiří Kozák 3

Obsah 5

Metodické pokyny pro farmakoterapii chronické bolesti 7

1 Obecná část

Jiří Kozák, Jan Lejčko 7

2 Neoploidní analgetika

Jiří Slíva, Jitka Fricová 8

3 Opioidní analgetika

Jan Lejčko, Jiří Kozák, Jitka Fricová 11

4 Specifické faktory opioidní léčby

Jan Lejčko 13

5 Pravidla pro léčbu opioidy u chronické nenádorové bolesti

Jiří Kozák, Jan Lejčko, Jitka Fricová 14

6 Praktické poznámky k dlouhodobé léčbě opioidy u CHNNB

Jiří Kozák, Jan Lejčko, Jitka Fricová 15

7 Informace pro pacienty o léčbě opioidy

Jiří Kozák, Jan Lejčko, Jitka Fricová 16

8 Pravidla léčby chronické bolesti opioidy

Jiří Kozák, Jan Lejčko, Jitka Fricová 17

9 Adjuvantní analgetika

Marek Hakl, Jiří Slíva 18

10 Konopi pro léčebné použití

Radovan Hřib 19

11 Chronická nenádorová bolest

Jan Lejčko, Marek Hakl 21

12 Nádorová bolest

Ondřej Sláma, Jitka Fricová 24

13 Farmakoterapie bolestí u specifických bolestivých syndromů

Jitka Fricová, Marek Hakl 31

14 Farmakoterapie bolestí během gravidity a laktace

Jitka Fricová, Marek Hakl 39

15 Farmakoterapie bolestí u seniorů

Marek Hakl, Jitka Fricová 41

16 Farmakoterapie bolestí u dětí

Marek Hakl, Jitka Fricová 42

Vydavatel

Pod Pramenem 1, 140 00 Praha 4
IČO: 48033961

Zástupce vydavatele

Ing. Veronika Köhlerová

Povoleno Ministerstvem kultury

pod č. MK ČR E 7926

ISSN 1212-0634 (Print)

ISSN 1212-6861 (Online)

Časopis je vystaven v plném znění na adrese:

www.tigis.cz

Časopis je vydáván pod záštitou

SSLB

Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP

Kanceláře vydavatelství

Brumovická 998/24, 102 00 Praha 10

tel.: 274 008 500

e-mail: info@tigis.cz

Redakce časopisu

Jana Banduričová

tel.: 602 655 068

e-mail: banduricova@tigis.cz

Externí redaktorka

PhDr. Jarmila Škubová

tel.: 606 676 082

e-mail: skubova@email.cz

Jazyková korektura

PhDr. Helena Chvátalová

Inzerce

Ing. Veronika Köhlerová

e-mail: kohlerova@tigis.cz

Mgr. Nina Janečková

tel.: 606 069 717

e-mail: janeckova@tigis.cz

Milúše Loudová

e-mail: loudova@tigis.cz

tel.: 725 492 752

tel.: 274 008 500

Podklady pro inzerci

Jana Banduričová

tel.: 274 008 500

e-mail: banduricova@tigis.cz

Technické parametry inzerce

tiskové pdf

A4 (210 × 297 mm)

+ 5 mm na spad

CMYK a ořezové znaky

Předplatné časopisu

Milúše Loudová

tel.: 274 008 500

e-mail: loudova@tigis.cz

Tisk

TIGIS, spol. s r.o.

Distribuce

Distribuci zajišťuje Česká pošta, s.p.,

Postservis, Praha 9

Mail Step a.s., Praha

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků ani inzerátů. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků a na jejich zveřejnění na internetu.

Všechna práva vyhrazena. Žádná část nesmí být reprodukována tiskem, fotografickou cestou, počítačovými soubory dat nebo jinými způsoby bez předchozího písemného svolení vydavatele.

Anglický text neprochází jazykovou korekturou vydavatelství na příání většiny autorů.

Autoři:

Doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D.

MUDr. Marek Hakl, Ph.D.

MUDr. Radovan Hříb

Doc. MUDr. Jiří Kozák, Ph.D.

MUDr. Jan Lejško

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

Doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Editori:

Doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D.

Doc. MUDr. Jiří Kozák, Ph.D.

MUDr. Jan Lejško

Oponenti:

Prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA

MUDr. Ivan Vrba, Ph.D.

Při vydávání časopisu spolupracují:

Neurochirurgická
společnost České
lékařské společnosti
JEP

Česká
neurologická
společnost
ČLS JEP

Sekce pro
diagnostiku
a léčbu bolesti
hlavy při České
neurologické
společnosti
ČLS JEP

Česká
onkologická
společnost
České lékařské
společnosti
JEP

Slovenská
spoločnosť
pre štúdium
a liečbu
bolesti SSŠLB



Všechna práva vyhrazena. Žádná část nesmí být reprodukována tiskem, fotografickou cestou, počítačovými soubory dat nebo jinými způsoby bez předchozího písemného svolení vydavatele.

METODICKÉ POKYNY PRO FARMAKOTERAPII CHRONICKÉ BOLESTI

1 OBECNÁ ČÁST

1.1 Nová definice bolesti

„Bolest je nepřijemný smyslový a emocionální zážitek spojený se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně, nebo je tomuto zážitku podobná.“

(An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage.)

Původní definice byla dlouhodobě kritizována, jelikož schopnost používat ke komunikaci lidský jazyk postrádají novorozenci, osoby v kómatu, lidé s poruchou komunikace, dementní jedinci a gerontologičtí pacienti. Nová definice vychází z úvahy, že bolest je osobní zkušenost, je v různé míře ovlivněna biologickými, psychologickými a sociálními faktory. Bolest a nocicepce jsou dva různé pojmy. Bolest nelze odvodit pouze z aktivity senzoričkových neuronů. Člověk se učí pojmu a prožitku bolesti životními zkušenostmi. Je nepochybné, že je třeba respektovat sdělení jednotlivce o tom, že prožívá a cítí bolest. Bolest má důležitou adaptivní roli a může mít nepříznivé účinky na funkční, sociální a psychologickou rovnováhu. Slovní vyjádření je pouze jedním z více možných behaviorálních projevů bolesti. Neschopnost komunikace nevyklučuje možnost, že člověk (nebo zvíře) pociťuje bolest.

1.2 Diagnostika a hodnocení bolesti

Základním rozdělením bolesti je podle trvání na akutní a chronickou. Akutní bolesti se věnuje doporučený postup ČSARIM 2022.

Z patofyziologického hlediska se bolest dělí na tři základní typy – nociceptivní (nociceptorovou), neuropatickou (neurogení) a nociplastickou.

Nociceptivní bolest (NCB), někdy nazývaná periferní, vzniká stimulací nervových zakončení mechanickými, termickými a chemickými (zánětlivými) inzulty. Je výrazem normální funkce nervového systému. Jsou dva typy NCB: somatická a viscerální. NCB bývá popisována jako tupá, šubavá, svíravá, ostrá, bolestivý tlak nebo prostě jako „bolení“. Somatická bolest je dobře lokalizovatelná, viscerální bolest je difuzní, stěhovavá, někdy bývá přenesená (referred pain) a je špatně lokalizovatelná. NCB většinou dobře reaguje na analgetika.

Neuropatická bolest (NPB) vzniká jako následek léze nebo onemocnění postihujícího somatosenzoričkový systém. Je výrazem poruchy jeho funkce. Podle topického postižení

se rozlišuje NPB periferní a centrální. Poruchu nervového systému způsobují metabolické choroby, trauma, infekce, ischemie. NPB má dvě základní popisné charakteristiky. Je prožívána buď jako *konstantní* pálivá, palčivá bolest, nebo jako *paroxysmální* bolest charakteru bodání, píchání, vystřelování, může se projevit i kombinací obou základních charakteristik. U NPB lze identifikovat pozitivní fenomény (bolest, dysestezie, parestezie), negativní fenomény (senzomotorický deficit) a autonomní dysfunkci. NPB reaguje většinou lépe na adjuvantní analgetika než na vlastní analgetika.

Nociplastická bolest byla definována jako třetí patofyziologický typ bolesti s cílem zdůraznit význam změn v procesu nocicepce zejména v oblasti jejích centrálních mechanismů. Vzniká změnou nocicepce, a to i bez jasného důkazu skutečného nebo hrozícího poškození tkáně, které způsobuje aktivaci periferních nociceptorů nebo i bez důkazu o nemoci nebo lézi somatosenzoričkého nervového systému způsobujícího bolest. Farmakoterapie musí být individualizovaná s větším uplatněním koanalgetik.

Dělení bolestivého stavu na akutní bolest (AB) a chronickou bolest (CHB), bolest nenádorovou a nádorovou a určení patofyziologického typu bolesti je rozhodující pro nasazení efektivní analgetické medikace a stanovení správné strategie léčby.

Bolestivý stav je nutno podrobně vyhodnocovat se zaměřením na:

- anamnézu a dobu trvání bolesti;
- charakter bolesti, její intenzitu a časový průběh;
- faktory ovlivňující průběh bolesti;
- topografii bolesti – schematický grafický záznam (pain figure).
- Standardem je hodnocení intenzity bolesti podle vizuální analogové škály (VAS) nebo numerické škály (NRS 0–10), kde 0 je stav bez bolesti a 10 je nejsilnější bolest, jakou si pacient dokáže představit.
- Důležitou pomůckou, zejména při zahájení analgetické léčby, je deník bolesti s možností zachycení spotřeby „záchranné“ léčby, nežádoucích účinků (NÚ), denních aktivit a kvality spánku.
- Léčba musí být pravidelně monitorována.

1.3 Obecné schéma farmakoterapie bolesti

Rozhodujícím vodítkem pro farmakoterapii bolesti je třístupňový analgetický žebříček WHO (World Health Organization) pro nádorovou bolest (NB). Podle třístupňového žebříčku WHO se u mírných bolestí doporučuje začínat s neopioidními analgetiky (1. krok nebo stupeň). Pokud to nestačí (středně silná bolest), mají se přidat slabá opioidní analgetika (2. krok),

Tab. 1: Analgetický žebříček WHO

		III. stupeň – silná bolest VAS 6–10*
	II. stupeň – středně silná bolest VAS 3–6*	Silné opioidy ± neopioidní analgetikum
I. stupeň – mírná bolest VAS 0–3*	Slabý opioid	
Neopioidní analgetikum	+ neopioidní analgetikum	
± koanalgetika a pomocná léčiva		

* Uvedené hodnoty VAS jsou orientační, terapeutická varianta musí být volena s ohledem na detailní vyšetření pacienta a odrážet i inter-individuální specifika.

a pokud ani to nestačí (silná bolest), mají se slabé opioidy vyměnit za silné (3. krok). Dále se počítá s uplatněním adjuvantních analgetik (koanalgetika), která mohou tlumit některé typy bolesti, a pomocných léků určených k léčbě nežádoucích účinků (NÚ) analgetik. Analgetika, adjuvantní analgetika (AA/koanalgetika) a pomocná léčiva jsou podrobněji uvedena dále.

Žebříček WHO byl koncipován pro terapii NB, kde se postupuje „zdola nahoru – step up“, tj. od slabších analgetik k silnějším. Naproti tomu u AB se uplatňuje naopak postup „shora dolů – step down“, tj. iniciálně se raději volí silnější a rychleji působící farmakoterapie. Kromě toho žebříček WHO budí často dojem, že slabé opioidy jsou analgeticky silnější než neopioidní analgetika, což u bolestivých stavů nepotvrdily metaanalýzy četných klinických studií. Z této skutečnosti i klinických zkušeností s použitím pravidel žebříčku WHO vycházejí i nová doporučení IASP, která uvádějí nové možnosti nasazování silných opioidů u chronické neztížitelné bolesti nádorové i nenádorové etiologie. Toto doporučení uvádí možnost nasazení silných opioidů bez nutnosti předchozí postupné medikace podle žebříčku WHO u velmi silné bolesti. Tento systém nasazení analgetické medikace je nazýván „elevator“. Doporučení zde uváděná vycházejí především z výsledků metaanalýz kontrolovaných klinických studií účinků léčiv u akutní nebo chronické bolesti, zohledňují však i zkušenosti získané dlouholetou

klinickou praxí. V indikacích, dávkování a aplikačních cestách jednotlivých léčiv se vychází především ze souhrnů údajů o přípravku (SPC), ale jsou uváděna některá doporučení, jež v SPC nejsou (tzv. „off-label“). Závazné jsou ovšem pouze údaje uváděné v SPC.

1.4 Obecné zásady farmakoterapie bolesti

- Volba a vedení analgetické léčby vychází z pacientova údaje o intenzitě a charakteru bolesti a z konkrétního klinického stavu. *Nerohoduje biologický původ bolesti (nádorová, nenádorová), ale její intenzita.*
- Při výběru léčiva z analgetického žebříčku se u AB uplatňuje postup „shora dolů“ (step-down), u NB a chronické nenádorové bolesti (CHNNB) postup „zdola nahoru“ (step-up).
- U intenzivní AB je na místě parenterální podání analgetika, event. i opioidu (např. anginózní bolest při akutním infarktu myokardu, renální a žlučnicková kolika). Jinak má jednoznačnou přednost neinvazivní podávání analgetik – perorálně, transdermálně, rektálně.
- Z hlediska časového faktoru jsou u AB nejvýhodnější analgetika s rychlým nástupem účinku, u CHB se analgetika podávají podle časového plánu a předchází se tak rozvoji bolesti.
- Analgetika titrujeme podle bolesti a používá se nejnižší analgeticky efektivní dávka.
- Kombinace neopioidních a opioidních analgetik má aditivní účinek. Lze vzájemně kombinovat neopioidní analgetika za předpokladu jejich vzájemně komplementárního mechanismu účinku. Aditivní efekt má kombinace paracetamolu s nesteroidními antiflogistiky (NSA) i analgetik s koanalgetiky. Zásadně se nekombinují jednotlivá NSA (zvýšené riziko vedlejších účinků).
- Analgetickou léčbu je nutno individualizovat z hlediska volby i dávky analgetika.
- Od počátku je nutná monitorace účinnosti léčby a NÚ analgetik, kterým je nutné předcházet a razantně je léčit.
- U některých typů CHNNB je na místě pacienta vybavit záchrannou medikací k řešení nestabilní nebo průlomové bolesti.
- **Prospěšnost analgetické léčby by měla zřetelně převyšovat její NÚ.**

2 NEOPIOIDNÍ ANALGETIKA

2.1 Analgetika – antipyretika

- *Paracetamol (acetaminofen, N-acetyl-para-amino-fenol/APAP)* – v terapeutických dávkách a při respektování zásad jeho užívání patří mezi relativně bezpečná analgetika. GIT NÚ se mohou vyskytnout při kombinaci s NSA, nefrotoxicita jen při intoxikacích, neovlivňuje koagulační systém. Při nekontrolovaném dávkování narůstá riziko hepatotoxicity dané jeho metabolitem NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone imin). Riziko je vyšší u osob s nízkou hodnotou BMI, resp. nízkou zásobou glutathionu, a přirozeně u osob s predisponovaným jaterním onemocněním. Negativní roli z hlediska nekontrolovaného dávkování hraje jeho

relativně volná dostupnost kombinovaných analgetických léčivých přípravků. Výhodou je jeho cena, nevýhodou pro použití u CHB je jeho krátkodobý efekt a nedostupnost SR formy paracetamolu na rozdíl od NSA. Důležité je proto jeho správné dávkování odpovídající 10 až 15 mg/kg pro dospělou osobu. Při léčbě dospělých je pro jednodušost doporučováno užití 1 tablety (á 500 mg) při tělesné hmotnosti do 60 kg a 2 tablet (á 500 mg) při tělesné hmotnosti 60 kg a vyšší. U AB je dos. max. pro die 4 g krátkodobě (v řádu dní). Při léčbě CHB a nutnosti dlouhodobé aplikace není z důvodu bezpečnosti doporučeno překračovat 2 g pro die. Paracetamol je jen vzácně přísně kontraindikován

(hladovění, malnutrice, aktivní hepatopatie, chronický abúzus alkoholu) a lze jej využít i v průběhu gravidity. Paracetamol je možno aplikovat i. v. V případě intoxikace je indikováno podání N-acetylcysteinu v dávce 200 mg/kg ve čtyřhodinové infuzi a následně 100 mg/kg v šestnáctihodinové infuzi.

- *Kyselina acetylsalicylová (KAS, aspirin)* – jako analgetikum již byla většinou překonána jinými účinnějšími a bezpečnějšími NSA, zejména ibuprofenem. Hlavním rizikem jsou GIT nežádoucí účinky. Toto riziko lze snížit podáváním enterosolventní tablety. Dos. max. pro die z indikace léčby bolesti je 3 000 mg.
- *Bazické (nekyselé) pyrazolony – metamizol (500–1 000 mg pro děti a 4 000 mg pro děti u dospělých), propyfenazon.* Pyrazolony mají velmi dobrou analgetickou účinnost bez závažných gastrointestinálních rizik. Vzácně mohou způsobit nebezpečné poruchy krvetvorby nebo anafylaktické šokové reakce. Nejsou to analgetika první volby a nejsou vhodná pro dlouhodobou léčbu. Metamizol má i spasmolytické účinky, pro které je využíván v léčbě některých forem viscerální bolesti jako monoterapie nebo v kombinaci s jinými spasmolytiky. Jeho další výhodou je antipyretický účinek, který lze využít nejen pro léčbu bolesti, ale pro léčbu horečky (např. při respiračních onemocněních). Propyfenazon je v ČR aktuálně využíván výhradně ve fixní kombinaci s paracetamolem a kofeinem.

2.2 Nesteroidní antiflogistika a antirevmatika

NSA lze považovat za velmi účinná analgetika. Dosavadní poznatky ukazují, že analgetická účinnost jednotlivých NSA se v průměru příliš neliší (u jednotlivých pacientů se však může značně lišit). Další výhodnou vlastností NSA je minimální rozvoj tolerance i při dlouhodobém používání a není zde riziko fyzické závislosti. Jednou z hlavních nevýhod NSA je riziko závažných gastrointestinálních NÚ, zejména krvácení do GIT. To je zvýšené nejen u vředové choroby a po vyšších dávkách, ale i u starších osob (nad 65 let), při současném podávání kortikosteroidů, antiagregancií, antikoagulancií (včetně NOAK) nebo dalších NSA. Nežádoucí účinky NSA lze kompenzovat současným podáváním inhibitorů protonové pumpy (např. omeprazol). Rizikové faktory pro vznik NSA gastropatie jsou uvedeny v **tab. 2**.

Kromě toho NSA zvyšují riziko závažných kardiovaskulárních NÚ (infarktu myokardu, iktu, hypertenze, srdečního selhání) a poškození ledvin či jater. Proto se zejména u seniorů doporučuje dávat přednost paracetamolu, opioidům, případně jejich kombinaci před systémově užívanými NSA. Na základě rozsáhlých metaanalýz se zdá, že riziko infarktu myokardu je při použití NSA přítomno bez ohledu na selektivitu

k cyklooxygenázám. Toto riziko je sice významně nižší než riziko vzniku gastropatie, ale je třeba s ním při indikaci analgetik počítat a pacienty stratifikovat jak podle GIT, tak podle kardiovaskulárního rizika. U pacientů s GIT rizikem volíme selektivní COX-2 inhibitor nebo gastroprotektici (inhibitory protonové pumpy – např. omeprazol, kombinace s misoprostolem apod.), v přítomnosti kardiovaskulárního rizika (sekundární prevence) potom nízké dávky KAS (100 mg denně) – i tak však toto riziko přetrvává. Pokud je přítomna kombinace obou rizik, jsou nutné protektivní přístupy, už s ohledem na GIT riziko nízkých dávek KAS.

Relativní riziko závažných GIT NÚ je u různých NSA různé (může být minimální až vysoké). Je malé u nejnovějších NSA (selektivních inhibitorů COX-2, koxiby) a největší u starších klasických NSA, která tlumí COX-1 i COX-2 (neselektivní inhibitory COX), i když i mezi nimi jsou značné rozdíly (nejmenší riziko má ibuprofen). U tzv. přednostních (preferenčních, částečně selektivních) inhibitorů COX-2, které tlumí COX-2 mnohem více než COX-1 (např. nimesulid), se předpokládá menší riziko GIT NÚ než u klasických NSA neselektivních inhibitorů COX. Riziko hepatotoxicity (nimesulid), na které se dříve poukazovalo, je ekvivalentní s jinými běžně používanými NSA, přesto se doporučuje tyto přípravky užívat spíše krátkodobě v řádu dnů a respektovat dávkování podle SPC.

2.3 Neselektivní inhibitory COX (klasická NSA)

- *Ibuprofen* – patří mezi GIT šetrná klasická NSA (v dávkách do 1 200 mg pro die). Tlumí bolest s vysokou pravděpodobností, a to již ve volně prodejné dávce 400 mg. Dos. max. pro die – 2 400 mg (CAVE výrazně zvýšené kardiovaskulární riziko při takto vysoké dávce!). Je vhodný i pro pediatrickou praxi (7,5–10 mg/kg pro děti). Ruší antiagregační účinek KAS a tím může blokovat účinnou sekundární prevenci ICHS. K dispozici je v mnoha lékových formách pro systémové i topické podání. Nově je vedle racemické formy terapeuticky využíván opticky účinný izomer dexibuprofen s účinností srovnatelnou dávkou 400 mg racemického ibuprofenu při využití poloviční dávky. Stran perorálních forem racemického ibuprofenu jsou zřejmé rozdíly v nástupu analgetického účinku v závislosti na zvolené formě, tj. tableta vs. gelová kapsle vs. effervescentní tableta / granulat (uvedeno od nejpomalejšího). Rychlost nástupu účinku může rovněž facilitovat vazba s aminokyselinami (např. lysinát, arginát).
- *Diklofenak* – je analgeticky účinné NSA. Diklofenak patří mezi klasická NSA se středním rizikem krvácení z peptického vředu, ale s relativně vysokým kardiovaskulárním rizikem. Důležité je rozlišovat, zda jde o přípravky s normálním, bezprostředním úplným uvolněním účinné látky (IR – immediate release), které mají rychlý nástup účinku, ale tlumí bolest jen několik hodin, nebo o retardované přípravky s postupným (řízeným) uvolňováním účinné látky (SR – sustained release a CR – controlled release). Perorální přípravky s postupným uvolňováním mívají (až na výjimky) pomalejší nástup účinku. Jsou dostupné i farmaceutické formule se složkou IR (25 mg) i SR (50 mg), kde se uplatňuje jak rychlý nástup, tak i dostatečně dlouhé trvání (až 24 hodin) analgetického účinku. Přípravky s řízeným uvolňováním diklofenaku působí 24 hodin. Dos. max. pro die – 150 mg (CAVE výrazně zvýšené kardiovaskulární

Tab. 2: Rizikové faktory NSA gastropatie

Vyšší věk (>65 let)
Současné užití více NSA
Vysoké dávky NSA
Anamnéza peptického vředu nebo NSA gastropatie
Současné užití perorálních antikoagulancií
Závažné systémové onemocnění
Infekce <i>Helicobacter pylori</i>
Terapie kortikosteroidy

Tab. 3: Přehled nejčastěji užívaných neopioidních analgetik

Analgetika – antipyretika					
Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Paracetamol	p.o., p.r.	30 min	4× 500–1 000	4× 1 000	Při pravidelném podávání po dobu delší než 2 týdny by denní dávka neměla překračovat 3 g.
Metamizol	p.o., i.v.	30 min	4× 500	4× 1 000	Při dlouhodobé léčbě riziko závažné agranulocytózy.
COX 2 neselektivní NSA					
Ibuprofen	p.o.	15–20 min	4× 400	4× 600	
Diclofenac	p.o., p.r., i.m., i.v.,	30 min	3× 50	3× 50	
Naproxen	p.o.	2 h	2× 250	2× 500	
Indometacin	p.r.	60 min	2× 50	2× 100	
Pozn. V léčbě nádorové bolesti lze použít i další COX 2 neselektivní NSA (např. dexibuprofen, aceklofenak, dexketoprofen atd.). S jejich použitím v léčbě nádorové bolesti je však méně zkušeností a neexistuje žádná evidence o jejich superioritě ve srovnání s výše uvedenými NSA.					
COX 2 preferenční NSA					
Nimesulid	p.o.	60 min	2× 100	2× 100	Není vhodný k dlouhodobé léčbě kvůli riziku závažné jaterní toxicity. Schválen pro užívání 200 mg denně pouze na 15 dní.
Meloxicam	p.o., p.r.	90 min	1× 15	1× 15	

riziko při takto vysoké dávce!). Diklofenak je dnes nejčastěji využívaným NSA v lékových formách určených pro lokální podání (gel, krém, emulgel, náplast apod.), které nabízejí analgetický účinek srovnatelný systémovému podání, avšak s nízkým rizikem systémových NÚ a lékových interakcí vzhledem k minimální systémové expozici účinné látky. V případě podávání diklofenaku ve formě tablet je vhodné použít enterosolventní formu tablety

- *Piroxikam* – má na rozdíl od ostatních NSA velmi dlouhý poločas eliminace (průměrně 50 hodin), což sice umožňuje delší trvání účinku, ale je také spojeno s pomalejším nástupem hladin a účinku a delším trváním dosažení ustálených hladin (několik dní). Komplex piroxikamu s beta-cykloextrinem má rychlejší disoluci. Piroxikam patří mezi NSA s vysokým rizikem GIT komplikací. Dos. max. pro die – 20 mg.
- *Kyselina tiaprofenová* – analgeticky efektivní NSA, dos. max. pro die – 900 mg.
- *Naproxen* – má poněkud delší poločas (13 hodin) než většina ostatních klasických NSA a patří v některých zemích k nejpoužívanějším NSA. Ve formě sodné soli rychleji dosahuje svého plazmatického maxima. Má střední riziko krvácení do GIT a nejnižší kardiovaskulární riziko ze všech NSA. Dos. max. pro die – 1 000 mg.
- *Ketoprofen* – analgeticky účinné NSA v racemické formě, je zvýšené riziko krvácení do GIT, dos. max. pro die je 300 mg. Srovnatelně účinný při užití poloviční dávky oproti racemátu je pravotočivý dexketoprofen s rychlejším nástupem účinku. Dexketoprofen je dostupný samostatně nebo ve fixní kombinaci s tramadolem. Kombinace tramadolu/dexketopropenu je určena pouze

ke krátkodobému použití a léčba musí být omezena na dobu trvání symptomů. Dos. max pro die je 75 mg.

- *Indometacin* – silný analgetický účinek, vysoké riziko krvácení do GIT a relativně časté jsou NÚ z oblasti CNS (vertigo, cefalea, nauzea a další), je nevhodný pro chronické užívání, specifickou indikací je chronická paroxysmální hemikranie. Dos. max. pro die – 200 mg krátkodobě.
- *Aceklofenak* – NSA vyznačující se dobrou GIT tolerabilitou a analgetickým účinkem srovnatelným s běžně používanými NSA. Dos. max. pro die – 200 mg.

2.4 Preferenční COX-2 inhibitory

- *Nimesulid* – má dobrý analgetický efekt, někdy spojený s nežádoucími účinky v oblasti GIT. Vhodný k léčbě je maximálně po dobu 15 dnů. Dos. max. pro die – 200 mg.
- *Meloxicam* – je určen pouze pro krátkodobou léčbu exacerbací osteoartrózy nebo dlouhodobě k léčbě revmatoidní artritidy nebo ankylozující spondylitidy. Výhodou je dlouhý poločas umožňující dávkování 1× denně, nevýhodou pomalý nástup účinku. Dos. max. pro die – 15 mg.

2.5 Selektivní COX-2 inhibitory

Selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2) – **koxiby** – tlumí bolest s podobně vysokou pravděpodobností jako neselektivní klasická NSA, avšak na rozdíl od nich mají nižší GIT toxicitu (zejména při krátkodobém užívání; úměrně délce léčby se daný rozdíl stírá), která se někdy téměř neliší od placeba. Nicméně koxiby jsou kontraindikovány u pacientů s aktivní peptickou vředovou chorobou. V poslední době je

poměr terapeutického přínosu a rizika koxibů přehodnocován. Pro závažné NÚ účinky (kardiovaskulární nebo kožní) byly z trhu staženy rofekoxib a valdekokxib. V současné době jsou k dispozici tři koxiby:

- *Celekoxib* – v dávce 200 až 400 mg pro die je indikován u osteoartrózy, ankylozující spondylitidy a revmatoidní artritidy.
- *Parekoxib* – je zatím jediným injekčním koxibem, ČR není

aktuálně k dispozici. Jeho molekula je prolečivem (prodrug), účinnou látkou je valdekokxib. Je určen pro léčbu pooperační bolesti s respektováním všech kontraindikací koxibů.

- *Etorikoxib* – nejrychlejší nástup účinku ze skupiny COX-2 inhibitorů, v dávce 120 mg pro die je indikován i u akutního dnaveho záchvatu. Má však nejvyšší kardiovaskulární riziko z celé skupiny NSA.

3 OPIOIDNÍ ANALGETIKA

Farmakologický účinek opioidních analgetik se rozvíjí aktivací opioidních receptorů. Nejvýznamnější je analgetický účinek, ale opioidy mají na lidský organismus komplexní vliv. Opioidy mají potenciál ovlivnit jen bolest organického původu. Jejich účinek je primárně zprostředkovan třemi druhy opioidních receptorů: μ , κ a δ , přičemž ještě existují jejich podtypy (např. $\mu 1$ a $\mu 2$). Opioidní analgetika se liší ve své afinitě a vnitřní aktivitě vůči těmto receptorům, rozdílná jsou i ve svých farmakokinetických vlastnostech a významně se může uplatňovat i genetická predispozice. Všechny tyto faktory jsou příčinou vysoké variability v individuální odpovědi na opioidy a zároveň podkladem pro provádění rotace (výměna jednoho opioidu za jiný pro nesnášenlivost nebo nedostatečnou účinnost). Opioidní analgetika patří podobně jako paracetamol mezi nejbezpečnější analgetika. Opioidy nejsou toxické pro parenchymatózní orgány, hepatopoezu a nezasahují do funkce koagulačního systému. Jsou to analgetika vhodná pro polymorbidní pacienty. Mohou sice způsobit různé NÚ (nevolnost, zvracení, obstipace, sedace, porucha kognitivních funkcí, pruritus), ale téměř žádný z nich při adekvátním terapeutickém postupu neohrožuje život pacienta. Je-li vysoká intenzita bolesti respektována jako jediná indikace pro podání opioidů, riziko vzniku psychické závislosti (léková, chemická závislost, toxikomanie) u pacientů bez anamnézy abúzu (alkohol, psychofarmaka, jiná závislost) je nízké. Každý pacient dlouhodobě léčený opioidy však musí být považován za fyzicky závislého (cave: riziko vzniku abstinčního syndromu při náhlém vysazení)! Vznik tolerance na analgetický účinek není vážným problémem léčby opioidy. U silných opioidů se neuplatňuje stropový efekt a toho lze plnohodnotně využít k náležité kontrole AB a NB. U CHNNB je však situace odlišná. Titrace opioidu nad střední dávky (120 mg morfinu pro die) již dále nezvyšuje kvalitu analgezie, ale spíše přispívá k rozvoji dlouhodobých NÚ, jako jsou fyzická závislost a riziko možného abúzu. Z klinického hlediska je u CHNNB nutno považovat opioidy jako látky se stropovým efektem. Opioidy lze při intenzivní bolesti podávat i v průběhu gravidity. Pro plod je však rizikové perinatální období, kdy je nebezpečí útlumu dechového centra. Při dlouhodobém užívání opioidů matkou se musí u novorozence počítat s vysokou pravděpodobností rozvoje abstinčního syndromu.

3.1 Slabé opioidy

Ve srovnání se silnými opioidy mají sice slabší analgetický efekt, ale s jejich NÚ (nevolnost, obstipace, ovlivnění kognitivních funkcí atd.) je nutno rovněž počítat. Farmakologicky jde o slabé μ -agonisty (kodein, dihydrokodein), opioidy s duálním mechanismem účinku (tramadol) nebo smíšené agonisty-antagonisty (nalbupin). Použití agonistů-antagonistů a parciálních

agonistů může být limitováno stropovým efektem. V České republice jsou v současné době k dispozici tyto slabé opioidy:

- *Tramadol* – jeho hlavní výhodou je relativně nízké riziko zácpy, dobrá biologická dostupnost po perorální aplikaci a velký počet lékových forem. Někteří pacienti však po něm mívají závratě nebo nauzeu, vzácněji i jiné NÚ. Opatrnosti je třeba u vyššího dávkování a rychlého navyšování dávek pacientem, zejména u kapkových forem. V klinické praxi je v těchto případech popisován obtížně odklonitelný abúzus se současným stropovým analgetickým efektem. V klinických studiích byl prokázán analgetický účinek u neuropatické bolesti. Analgetická aktivita (je dána jednak inhibicí zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu na nervové synapsi, jednak stimulací μ receptorů vzniklým metabolitem, O-desmetyltramadolem prostřednictvím cytochromu 2D6) samotného tramadolu může být někdy nedostatečná. Analgetický účinek tramadolu se podstatně zvyšuje se současným podáváním paracetamolu. Při podávání kombinovaných léčivých přípravků je třeba zvláštní obezřetnosti v souvislosti s maximální dávkou paracetamolu – hepatotoxicita! Kombinace s léčivými, jejichž efekt je zprostředkovan zvýšením koncentrace serotoninu v CNS (antidepresiva ze skupiny SSRI), může zejména při vysokém dávkování (nebo intoxikacích) vyvolat serotoninový syndrom. Dos. max pro die – 400 mg.
- *Kodein* – je analgeticky poměrně slabý, a proto se používá prakticky jen v kombinacích, nejlépe s paracetamolem. Dostatečnou dávkou u dospělého je alespoň 650 mg paracetamolu + 60 mg kodeinu. Dos. max. pro die – 240 mg.
- *Dihydrokodein* – jeho analgetická účinnost je po perorální aplikaci ve srovnání s kodeinem vyšší. Účinné jsou jeho morfinové metabolity. Dos. max pro die – 240 mg.
- *Nalbupin* – působí agonisticky na κ a antagonisticky na μ opioidních receptorech. Je určen ke krátkodobé léčbě středně silné až silné bolesti, eventuálně v perioperační analgezi. Dostupný je pouze ve formě injekčního roztoku. Jednotlivá dávka pro dospělé je 0,1–0,3 mg/kg, pro děti 0,1–0,2 mg/kg. Dávku je možno zopakovat za 3–6 hodin.

3.2 Silné opioidy

Silné opioidy jsou plnými agonisty na μ -receptorech a jsou určeny pro intenzivní, neztížitelné bolesti, které nelze dostatečně zmírnit neopioidními analgetiky nebo slabými opioidy. Maximální denní dávky silných opioidů nejsou určeny a AB a NB nejsou limitovány stropovým efektem. **Klinická praxe však ukázala, že u CHNNB není vhodné překročit střední denní dávky (ekvivalent 90–120 mg p. o. morfinu).** Terapii opioidy u CHNNB určují

pravidla pro léčbu opioidy (kapitola 5). V České republice jsou v současné době k dispozici tyto opioidy:

- *Morfin* – klinické zkušenosti jsou s ním historicky největší. Výhodou je také relativně nízká cena. Injekční forma je vhodná pro léčbu silné AB, per os SR formy s postupným uvolňováním působící 12 hodin jsou určeny pro CHB. Nástup účinku p.o. morfinu IR je poměrně pomalý, a proto není vhodný pro léčbu průlomové bolesti. IR forma se používá především v léčbě NB jako doplňkový opioid k dolažení odeznívající analgezie. K dispozici je IR morfin dostupný i ve formě kapek. Nevýhodou morfinu jsou analgeticky účinné a toxické metabolity kumulující se při renální insuficienci, snížené hydrataci a ve vyšším věku. Koncepční nevýhodou je jeho bytostné a symbolické sepětí s opiofobií.
 - *Fentanyl* – V transdermálním terapeutickém systému (TTS) – vhodný pro léčbu středně silné a silné CHB. Matrixový TTS zajišťuje třídní působení. Výhodou léčby transdermálním fentanylem je jeho velmi stabilní plazmatická koncentrace. Ve srovnání s p.o. morfinem byl u fentanylu v této lékové formě zaznamenán nižší výskyt obstrukce indukované opioidy. Je využitelný i u renální insuficience (redukce dávky). Transmukózní aplikace fentanylu díky lipofilním vlastnostem umožňuje rychlý nástup účinku (obvykle do 5–15 minut), který je nutný pro efektivní léčbu průlomové bolesti. Z klinického hlediska nelze dávku odvodit z ekvivalenčních poměrů základního opioidu, ale je nutno ji individuálně titrovat. K dispozici jsou dávky odlišné podle aplikační cesty a z toho se rozvíjející následné farmakokinetiky. Dostupný je fentanyl-citrát ve formě tablety pro bukalní aplikaci, sublingvální tablety a nazálního spreje.
 - *Hydromorfon* – efektivní μ -agonista, v p. o. systémech s postupným uvolňováním je určen pro léčbu CHB. Výhodou je předvídatelná farmakokinetika a farmakodynamika, nízká vazba na plazmatické bílkoviny, nezávislost eliminace na CYP450 a využitelnost u renální insuficience. Hydromorfon nemá analgeticky účinné metabolity.
 - *Oxykodon* – v ČR je k dispozici v systému s postupným i okamžitým uvolňováním. Je vhodný pro léčbu silné CHB a v některých případech i AB. Na trhu je buď ve formě monokomponentního léčiva (IR i SR forma), nebo jako fixní kombinace oxykodonu s naloxonem. V klinických studiích se prokázala jeho analgetická účinnost u neuropatické bolesti, srovnatelná i s antineuropatickými agens (gabapentiny). U jedinců s deficitním metabolismem přes CYP2D6 (10–12 % euroasijské populace) může mít snížený analgetický účinek. Oxykodon je využitelný i u renální insuficience (redukce dávky). Oxykodon v kombinaci s naloxonem v poměru 2:1 v p. o. formě je využíván ke kauzální léčbě opioidy indukované obstrukce. Při léčbě touto kombinací je zachována normální funkce střev se snížením rizika vzniku zácpy. Naloxon je silný μ -antagonista, který je po resorpci v GIT při prvním průchodu jaterním parenchymem prakticky kompletně metabolizován, a proto není blokován analgetický efekt oxykodonu. V klinických studiích se ukázalo a klinická praxe potvrdila, že jeho antagonistický potenciál se uplatní jen na μ -receptorech GIT jako antiobstipační efekt, přičemž analgetický účinek oxykodonu přetrvává. Obecně vykazuje kombinace oxykodon/naloxon lepší profil nežádoucích účinků, zejména zácpy než fentanylové transdermální formy. Fixní kombinace oxykodonu s naloxonem skýtá minimální
- možnost zneužití. Oxykodon IR v dávkách 5, 10 a 20 mg je vhodný k léčbě silné AB (např. traumatická a pooperační bolest) nebo jako doplněk opioidní medikace.
- *Buprenorfin* – z farmakologického hlediska se jedná o parciálního agonistu na μ -receptorech a antagonistu na κ -receptorech, patří mezi atypické opioidy. Trvání účinku je 6–8 hodin (injekční a sublingvální forma). V transdermální formě (systém TDS) se aplikuje na 72–96 hodin. Je vhodný pro léčbu středně silné a silné CHB i NB. Bývá účinný i u NPB či smíšené bolesti. Tento opioid lze užít i v rámci rotace silných opioidů. Dos. max. podle SPC je 140 μ g/h (3,2 mg/24 h). Buprenorfin se vyznačuje velmi dobrou tolerabilitou u seniorů, je dobře využitelný u renální insuficience a nedochází k výraznému útlumu kognitivních funkcí. V sublingvální kombinaci s naloxonem v poměru 4:1 se využívá k léčbě závislosti na opioidech. Naloxon zde zabraňuje intravenóznímu zneužívání (způsobil by rozvoj abstinčního syndromu). Jeho využitelnost v segmentu CHB připadá v úvahu u skupiny pacientů s vysokou denní dávkou opioidu, kde však kontrola bolesti selhává a jsou patrné symptomy abstinčního (odvykacího) stavu nebo jsou suspektní známky adiktivního chování.
 - *Tapentadol hydrochlorid* – inovativní atypický opioid se synergickým duálním mechanismem účinku (MOR-NRI), představuje nejnovější třídu opioidních analgetik. Agonistická aktivita na μ -receptoru zajišťuje analgetický potenciál zejména pro nociceptivní složku bolesti a inhibice zpětné resorpce noradrenalinu zprostředkuje silnou α_2 -agonistickou aktivitu s potenciálem využití u neuropatického typu bolesti. Patří mezi atypické opioidy. Tapentadol hydrochlorid nemá aktivní metabolity, vazba na plazmatické proteiny je nízká a významná není ani ovlivnění mikrozomálních enzymů. Z klinického hlediska je velmi přínosný nízký potenciál k nežádoucím lékovým interakcím. Ve srovnání s jinými opioidy je příznivý i profil typických opioidních NÚ. Tapentadol hydrochlorid má dobrou gastrointestinální snášenlivost a relativně nízký výskyt přerušení léčby z důvodu NÚ. K dispozici je v lékové formě s postupným (léčba CHB) i okamžitým (léčba AB a doplněk léčby CHB) uvolňováním. Doporučená dos. pro die je 600 mg. Celkové denní dávky vyšší než 700 mg tapentadolu hydrochlorid během prvního dne podávání a udržovací denní dávky vyšší než 600 mg nebyly hodnoceny, a proto se nedoporučují.
 - *Pethidin/meperidin* – má ve srovnání s morfinem nižší spasmogenní efekt, je tudíž vhodnější u akutní kolikové bolesti (nikoliv žlučnickové koliky – opioidy zvyšují tonus Oddiho sfinkteru!) – to je jeho jediná výhoda. Pethidin však má kratší trvání účinku (2 hodiny), ze všech opioidů má nejvyšší výskyt nevolnosti a zvracení a také vysoké riziko rozvoje vlastní psychické závislosti. Pro chronickou léčbu bolesti je zcela nevhodný. Může se také kumulovat toxický metabolit norpethidin způsobující třes, myoklony, neklid až křeče. Rovněž je třeba se vyvarovat interakce pethidinu s inhibitory monoaminoxidázy, kdy hrozí nebezpečné poruchy CNS (kóma nebo excitace), výrazné změny krevního tlaku a činnosti srdce a hyperpyrexie. Z algeziologického hlediska je pethidin považován za obsoletní opioid.
 - *Piritramid* – v injekční formě vhodný pro silnou akutní bolest (pooperační analgezie). Jeho účinek trvá poněkud déle (4–6 hodin) než u pethidinu, snášenlivost je statisticky podobná jako u jiných opioidů, snad způsobuje méně často zvracení.

- Opioidy *sufentanil*, *alfentanil* a *remifentanil* je možno podávat pouze jako součást anestezie, analgosedace nebo v prostředí intenzivní medicíny.
- *Metadon* – syntetický atypický opioid s chirální molekulou v poměru levotočivé/pravotočivé formy 1:1. Levometadon je μ agonista s dávkovou účinností versus morfin 1:4, dextrometadon je nekompetitivní inhibitor receptoru NMDA s dávkovou účinností versus morfin 1:2. Metadon může prodlužovat interval QT. Má velmi variabilní farmakokinetiku (resorbce z GIT 80 %, interindividuální variabilita aktivity cytochromů), biologický poločas je 24–48 hodin. Léčbu metadonem mohou významně ovlivnit lékové interakce s možností modifikace aktivity cytochromu P450 ve smyslu inhibice/aktivace (reakce I. fáze). Metadon není opioidem 1. volby. Vhodnou indikací může být refrakterní bolest s neuropatickou složkou nebo ztráta účinnosti léčby opioidy (tolerance, hyperalgezie). Dávkování musí být přísně individuální podle principu „start low, go slow“. Vhodná úvodní dávka pro die je 5–10 mg.

3.3 Nový koncept klasifikace opioidů

Klasifikace opioidů podle nového konceptu vychází především z podobných farmakologických vlastností. Toto

rozdělení neuvažuje klasické rozdělení podle intenzity účinků opioidů. Nové třídění opioidů může být jednoduchým vodítkem zejména pro ty lékaře, kteří tak často opioidy nepředepisují.

3.3.1 Atypické opioidy

Liší se od konvenčních opioidů, neboť se neopírají výlučně o μ -receptorový agonismus. Ve srovnání s konvenčními opioidy mají různé účinky i různé nežádoucí účinky, včetně toxicity a rizika závislosti.

- **buprenorfin, tramadol a tapentadol hydrochlorid**

3.3.2 Konvenční opioidy

Jsou silní agonisté na μ opioidních receptorech, jsou vhodné zejména v indikaci léčby nádorové bolesti. Na rozdíl od atypických opioidů nemají stropový efekt, takže další zvyšování dávky nevede ke zvýšení účinku. To je využíváno v léčbě silné nádorové bolesti.

- **fantanyl, morfin, oxykodon, hydromorfon**

4 SPECIFICKÉ FAKTORY OPIOIDNÍ LÉČBY

Záměna důležitých pojmů (závislost, tolerance) je často příčinou nesprávné interpretace klinického stavu a následně insuficientní analgezie.

4.1 Tolerance

Je to farmakologický fenomén znamenající potřebu zvyšování dávky opioidu tak, aby se zachoval původní analgetický účinek. Na analgetický účinek vzniká u CHB tolerance relativně pomalu a nepředstavuje většinou závažný problém. Výhodná je však adaptační tolerance vznikající záhy na některé NÚ (nauzea, zvracení, sedativní efekt, ovlivnění kognitivních funkcí, respirační deprese). Prakticky nikdy nevzniká tolerance na miózu a obštipaci. Potřeba zvyšovat dávku při nedostatečném analgetickém účinku většinou souvisí s progresí základního onemocnění. Přesto je nutno s rozvojem tolerance na opioidy počítat. Zejména v nové klinické situaci spojené s bolestí má opioid-tolerantní pacient odlišné požadavky na analgezii než pacient, který opioidy doposud systematicky neužíval (tzv. opioid-naive pacient).

4.2 Fyzická závislost

Je to adaptační fyziologický fenomén charakterizovaný rozvojem abstinčního syndromu (AS, syndrom z odnětí, odvykací stav, withdrawal syndrom) po významné redukci dávky opioidů nebo po náhlém přerušení této léčby. AS může rovněž vzniknout, je-li v průběhu léčby μ -agonisty podán opioid ze skupiny agonistů-antagonistů (butorfanol, nalbufin), parciální agonista (buprenorfin) či antagonist opioidů (naloxon, naltrexon). Charakterizují jej známky hyperaktivity sympatoadrenálního systému (anxieta, zvýšená iritabilita, snížení práhu

bolesti, pocení, rhinorea, lakrimace, piloerectce, pocení, nauzea, zvracení, zívání, mydriáza, abdominální kolika, hypervigilita, hypertenze, tachykardie, arytmie, paroxysmus křečí). AS se nesmí zaměňovat s psychickou závislostí. **Pro klinickou praxi platí, že každý pacient léčený dlouhodobě opioidy musí být považován za fyzicky závislého!** AS má často iatrogenní příčinu – neuvážlivé přerušení léčby opioidy, rotace opioidu nebo změna cesty podání bez zřetele na adekvátní ekvianalgetické vztahy. Klinické projevy abstinčního syndromu potlačují α_2 -agonisté, β -lytika a benzodiazepiny.

4.3 Psychická závislost

Je to komplexní bio-psycho-sociální fenomén se zvláštním vzorcem chování, který charakterizuje nutkavý pocit a chorobná touha užívat danou látku i přes neblahé zdravotní, psychosociální a existenční důsledky. Typická je ztráta kontroly nad užíváním léku. Jedinec neužívá opioid pro potlačení bolesti, ale hledá specificky euforizující, psychogenní efekt opioidu. Ke vzniku psychické závislosti však nestačí pouhé podávání látky s potenciálem rizika rozvoje adiktivního chování. Z dnešního pohledu jsou k vývoji psychické závislosti na opioidech nutné vedle expozice rizikové látky ještě další podstatné faktory: vnímavý jedinec s určitou biogenetickou a psychickou predispozicí, typický sociální kontext a stav bez bolesti. Typické projevy adiktivního chování jsou: falšování receptů, injekční aplikace p. o. opioidů, nedodržování a modifikování léčby bez souhlasu lékaře, simultánní nekontrolovaný abúzus alkoholu a jiných drog, vyhledávání jiných lékařů k zajištění preskripce opioidů, opakované ztracení receptů a léků, někdy zdůrazňování alergie na neopioidní analgetika, kodein a případně lokální anestetika.

4.4 Pseudozávislost

Pacient se někdy vehementně dožaduje zvýšených dávek analgetika pro nedostatečnou analgezii. Tato situace může být někdy zdravotnickým personálem označována jako typický projev závislosti. Po náležité a adekvátní úpravě dávkování se však pacient zklidní.

4.5 Hyperalgezie indukovaná opioidy

Pacienti na dlouhodobé opioidní léčbě mají paradoxně někdy snížený práh bolesti. Stav se označuje jako hyperalgezie.

Klinický obraz připomíná neuropatickou bolest. Tento stav bývá rovněž vyjádřen v průběhu AS.

4.6 Endokrinopatie

Dlouhodobá léčba vysokými dávkami opioidů může vést k hormonální dysbalanci s deplecí testosteronu i jiných hormonů (estrogeny, gonadotropní a luteinizační hormon, ACTH).

5 PRAVIDLA PRO LÉČBU OPIOIDY U CHRONICKÉ NENÁDOROVÉ BOLESTI

5.1 Kritéria pro zahájení léčby opioidy

Léčba opioidy je indikována u nemocných, u kterých v léčbě chronické bolesti selhaly standardní léčebné postupy. Rozhodující je intenzita bolesti, ne její původ. Léčba chronické bolesti opioidy by ve vybraných případech (např. abúzus alkoholu a psychotropních látek, nejistá sociální anamnéza, poruchy chování, nejasná příčina bolesti) měla být indikována a zahájena na specializovaném algeziologickém pracovišti. K léčbě opioidy je indikován nemocný, jehož kvalita života je chronickou bolestí výrazně alterována. Opioidy nemají být izolovaným léčebným postupem. Je nutno trvale zvažovat další terapeutické modalitativy, které mohou přispět k dosažení úlevy od bolesti (např. intervenční léčba bolesti, TENS, antidepresiva, léčebná rehabilitace, psychoterapie...).

Bolest musí být opioid-senzitivní. K určení citlivosti chronické bolesti na opioidy je pro klinickou praxi přírodnější pomalá titrace opioidu prováděná ambulantně.

Zvolená aplikační forma léčiva by měla být pro pacienta uživatelsky jednoduchá s minimem nežádoucích účinků. Tuto podmínku splňují perorální formy opioidů. Transdermální formy jsou přínosné u pacientů s poruchami GIT a nemožností užívat perorální přípravky. Důležité je důkladně seznámit pacienta se správnou aplikační technikou.

- Měla by být preferována léčiva s výhodnějším profilem nežádoucích účinků, zejména těch, na které nevzniká tolerance a mohou dlouhodobě negativně ovlivňovat zdravotní stav a spolupráci pacienta na léčbě.
- V prvních dnech po novém nasazení opioidů jsou nezbytné alespoň telefonické kontroly stavu pacienta k monitoraci efektu terapie a možných nežádoucích účinků. U starších pacientů je vhodný kontakt s rodinou. U starších, rizikových a polymorbidních pacientů je tento postup imperativem.
- Indikující lékař by měl být dobře seznámen s psychosociální situací nemocného. Významná je anamnéza abúzu alkoholu, psychotropních látek a léků (benzodiazepiny, barbituráty apod.), kouření cigaret. Pozitivní anamnéza abúzu je relativní kontraindikací pro léčbu opioidy.
- Dlouhodobá léčba opioidy je možná jen tehdy, je-li navozena vzájemná důvěra mezi lékařem a pacientem. Léčba opioidy není právem ani privilegiem nemocného. Nemocný musí být dobře informován o možných vedlejších účincích a potenciálním riziku této léčby. Je doporučeno získat informovaný souhlas s podpisem pacienta. Nemocný se tak podílí na rozhodování o typu léčby, více

akceptuje faktická rizika spojená s podáváním opioidů a lépe dodržuje pravidla terapie.

- Stanovení reálných cílů léčby.
- Léčba musí být analgeticky efektivní a měla by vést ke zvýšení funkční kapacity nemocného a rozsahu jeho denních aktivit. V průběhu léčby je nutno opakovaně hodnotit, zda jsou naplňovány dva základní cíle léčby CHNNB: úleva od bolesti a zlepšení *funkčního stavu*. Izolované navození psychického komfortu se zhoršením funkčního stavu (funkce psychické, fyzické, sociální) je důvodem k přerušení léčby opioidy. V některých případech však nelze při limitujícím somatickém postižení očekávat zlepšení fyzických funkcí, ale i tak je možné dosáhnout dobrou analgezií zlepšení kvality života.
- Pravidelné kontroly jsou nezbytné pro adekvátní monitoraci stavu pacienta a dodržování léčebného režimu. Po celou dobu léčení musí být vedena přesná a odpovídající dokumentace.
- Za předpis opioidů by měl být optimálně odpovědný jeden lékař (jedno pracoviště).
- Užívání opioidů může vést ke snížení schopnosti soustředění a udržení pozornosti a tím může být ohrožena schopnost řízení motorových vozidel a obsluha strojů. Tyto činnosti je nutno absolutně vyloučit v období titrace a v době, kdy se mění dávkování opioidu. Řízení motorového vozidla je vždy osobní odpovědností jedince.
- Pacient by měl být vybaven potvrzením (průkazkou) o léčbě opioidy.

5.2 Kritéria pro přerušení léčby opioidy

- Nedosažení efektivní analgezie a/nebo nevladatelné NÚ. U nemocného s chronickou bolestí však i nevelký pokles ve VAS (vizuální analogová škála 0–10; např. z 8 na 6), neuspokojivý pro léčení akutní bolesti může být přínosný.
- Nedostatečné zvýšení rozsahu aktivit a izolované ovlivnění psychiky v euforizujícím smyslu.
- Nekontrolované zvyšování dávky, užívání nepředepsaných léků, nedodržení léčebného režimu.
- Střídání lékařů a snaha sehnat opioidy jinde. Ad 3 a 4 koresponduje se známkami psychické závislosti – jde o projevy adiktivního chování.
- Zavedení jiné účinnější léčebné modalitativy (např. intervenční metody).

6 PRAKTICKÉ POZNÁMKY K DLOUHODOBÉ LÉČBĚ OPIOIDY U CHNNB

6.1 Volba opioidu

Jednoznačně jsou preferovány lékové formy s postupným uvolňováním. Injekční formy opioidů nejsou v léčbě CHB vhodné. *O volbě vlastního opioidu rozhoduje zkušenost lékaře a individuální kontext celkového zdravotního stavu pacienta.* Ideální opioid neexistuje. Tam, kde je v popředí neuropatický typ bolesti, má na podkladě klinických studií nejvyšší pravděpodobnost analgetického účinku tapentadol hydrochlorid, případně oxykodon. U pacientů s poruchami GIT a s rozsáhlou farmakoterapií mohou být vhodnou první volbou transdermální opioidy. Vhodným opioidem první volby pro seniory je buprenorfin TDS (dobrá tolerabilita, eliminace prakticky nezávislá na renální funkci). Pro léčbu CHNNB jsou zcela nevhodné intermitentní i. m. injekce opioidů. Zvláště nevhodný je pethidin (psychomimetické účinky, toxické metabolity).

6.2 Zahájení léčby

Pomalá titrace opioidů minimalizuje rozvoj NÚ léčby, jako jsou nauzea, zvracení, sedace, deprese kognitivních funkcí, deprese dýchání. Doporučuje se aktivní předcházení NÚ opioidů. Vhodné je od počátku antiemetické zajištění (metoklopramid, haloperidol) a popřípadě podání laxativ. V případě použití tapentadolu hydrochlorid nebo fixní kombinace oxykodonu s naloxonem se většinou zácpa nerozvíjí a laxativa nejsou potřeba. Hledání účinné dávky opioidu může trvat i několik týdnů. Při přechodu i z relativně vysokých dávek slabých opioidů (dihydrokodein, tramadol) začínáme zásadně s nejnižší možnou dávkou silného opioidu. Neuvážlivé zahájení léčby neadekvátně vysokou dávkou je pro pacienta nebezpečné a může diskreditovat jeho cílový analgetický efekt.

6.3 Udržování léčby

Optimální denní dávka je taková, při které je dosaženo uspokojivé analgezie při minimu NÚ opioidů (terapeutická odezva na opioidy – opioid responsiveness). Ve srovnání

s nádorovou bolestí je však u CHNNB situace poněkud odlišná. Klinická zkušenost ukazuje na nutnost rezervovaného přístupu k eskalaci denní dávky opioidu. Dlouhodobé dávkování nad 120 mg morfinových ekvivalentů většinou nezvyšuje kvalitu analgezie, ale může vést ke zvýraznění dlouhodobých NÚ (endokrinní změny, imunosuprese, hyperalgezie). U CHNNB i zdánlivě malý pokles v intenzitě bolesti může být pro pacienta přínosný a může vést ke zvýšení denních aktivit, funkčních schopností a kvality života. Ztráceli léčba na účinnosti nebo dominantními se stávají vedlejší účinky, je doporučována tzv. rotace opioidů. V této situaci je vhodné dávku nového opioidu zpočátku redukovat o 30 až 50 % bez ohledu na ekvivalenční dávky (viz **tab. 4**).

6.4 Záchraná analgetická léčba

Na rozdíl od bolesti nádorového původu není poskytována paušálně, ale přísně individuálně. Podle charakteru bolesti může být vhodný např. paracetamol, metamizol nebo silný opioid typu IR (např. tapentadol hydrochlorid, oxykodon). Vhodný může být i opioid jiného typu (tramadol). Je-li indikován jako „záchranné“ analgetikum silný opioid, velikost jednotlivé dávky se rovná obvykle 10–15 % celkové denní dávky základního opioidu.

6.5 Ukončení léčby

Postup závisí na denní dávce, trvání léčby a spočívá v obrácené titraci v rozmezí dnů až týdnů. Je nutno důsledně uplatnit individuální přístup. Prospěšné mohou být v určité fázi i adjuvantní léky: β -lytika (např. metoprolol 2x5 mg), neuroleptika (např. dosulepin), trankvilizéry (alprazolam) a antidepresiva (SSRI). Náhlé odnětí opioidu může vést k rozvoji abstinčního syndromu jako projevu fyzické závislosti. Každého pacienta léčeného opioidy je nutno považovat za jedince s fyzickou závislostí, proto je nezbytné provádět vysazování léčby zásadně podle instrukcí a pod kontrolou lékaře.

Tab. 4: Přehled ekvivalenčních dávek opioidů

Základním stanoveným porovnávacím parametrem je dávka 10 mg morfinu i.v./s.c. Přepočítání má orientační hodnotu a je nutno brát v úvahu četné interindividuální difference (věk, aktuální bolest, vedlejší efekty, vnímavost k opioidům, cestu podání, opioid, na který se rotuje). Podle toho je vhodné vypočtenou dávku následně přizpůsobit.

Morfin p.o.	30	60	90	120	150	180	240	300	600
Morfin i.v.	7,5	15	20	25	35	40	55	70	140
Fentanyl TTS μ g/hod	12,5	25		50		75	100	125	250
Buprenorfin TDS μ g/hod	17,5	35	52,5	70	87,5	105	122,5	140	
Oxykodon p.o.	20	40	60	80	100	120	160	200	400
Hydromorfon p.o.		8		16		32			
Tapentadol hydrochlorid	100	200	300	400	500	600			
Metadon	Relativní analgetická potence metadonu při rotaci závisí na dávce původního opioidu. S narůstající dávkou původního opioidu relativní potence (převodní poměr) narůstá.								

7 INFORMACE PRO PACIENTY O LÉČBĚ OPIOIDY

Opioidy (nesprávně opiáty) jsou neúčinnější analgetika (léky tišící bolest) pro středně silnou a silnou bolest. Základní látkou ze skupiny opioidů je alkaloid morfin izolovaný začátkem 19. století z opia. Opium je zaschlá šťáva z makovic. Od morfinu se odvozují i další opioidy, jako jsou např. oxykodon, fentanyl, hydromorfon, metadon a buprenorfin. Je to skupina tzv. „silných opioidů“. V tomto označení je obsaženo i jejich určení jako analgetik proti intenzivní bolesti. Opioidy je možno podávat injekčně, v tabletách nebo v náplastové formě. Léčebné přípravky získané z opia se používají v medicíně od nepaměti. Existuje o tom celá řada historických dokumentů již doby před 5 tisíci lety (Mezopotámie, starověký Egypt apod.). Analgetický účinek morfinu a ostatních opioidů je jedinečný. Jak se ukazuje, řada účinných látek přírodního původu má svou dobu a důležitou roli ve funkcích organismu obratlovců, savců, tudíž i lidí. Právě opioidy nejsou lidskému organismu vůbec cizí, jelikož sám disponuje systémem svých vlastních opioidů (endorfiny). Role opioidů je v medicíně nezastupitelná. Bez nich by nebylo možno rozvinout celou řadu pokročilých léčebných postupů do současné vyspělé podoby. Bez opioidů si vůbec nelze představit současnou anesteziologii, pooperační a úrazovou medicínu a intenzivní péči o kriticky nemocné. Opioidy totiž mají nezastupitelnou úlohu při zvládnání stresu a bolest je jeho důležitou součástí. Dnes již nikdo nepochybuje o významu opioidů v tlášení akutní a nádorové bolesti. Výsledky jsou zcela jasné. Tam, kde je intenzivní bolest pod kontrolou, pacient se rychleji vyléčí, vyhojí a patrný je i nižší výskyt komplikací. Neléčená bolest totiž vede k vyčerpání, nespavosti, je snížena chuť k jídlu, rozvíjí se podvýživa, není možné aktivní zapojení s rehabilitací a konečným výsledkem je i závažné oslabení imunity (obranyschopnosti). Přitom pro pacienta s nádorovou bolestí je stav imunity klíčovým faktorem. Dnes však již máme dostatek důkazů, že existuje velký počet pacientů s chronickou nenádorovou bolestí, kde opioidy mohou zajistit jiným způsobem nedosažitelnou úlevu od bolesti. Jsou to nemocní s chronickými bolestmi zad, s kloubními bolestmi při artróze a revmatismu, časté jsou chronické pouřazové a pooperační bolesti, bolesti při narušení funkce nervového systému např. u cukrovky nebo po pásovém oparu či bolesti u bércevého vředu atd. Pro individuální účinnost opioidů je velmi důležitá genetická dispozice. V praxi platí, že každý jedinec reaguje jinak a přesný odhad není možný. Pro lékaře to znamená, že pokud vyčerpá všechny běžné možnosti ovlivňování bolesti, měl by účinek opioidů otestovat. Snášenlivost opioidů je velmi nevyzpytatelná. Jsou pacienti, kteří jsou k těmto lékům velmi citliví, na druhé straně je skupina nemocných, kde ani relativně vysoké dávky opioidů nevyvolávají nežádoucí účinky. Někteří lékaři uvádějí, že např. morfin nebyl u jejich pacienta analgeticky účinný. Při podrobnějším rozboru všech okolností zpravidla zjistíme, že ještě dříve, než bylo možno podat dostatečnou dávku morfinu, byly v popředí některé jeho nežádoucí účinky jako např. nevolnost, točení hlavy apod. Opioidy mají ve srovnání s ostatními analgetiky nesporné výhody: nezhoršují jaterní a ledvinové funkce, neovlivňují krvetvorbu a srážení krve, nezpůsobují vředovou chorobu žaludku a dvanáctníku, jsou vhodné i pro pacienty, kteří mají

současně více závažných onemocnění (srdeční onemocnění, cukrovka atd). Na druhé straně však musíme počítat s charakteristickým spektrem nežádoucích účinků. Jaké to jsou účinky a je možno jim předcházet?

Nejčastější nežádoucími účinky jsou: zácpa, nevolnost až zvracení, ospalost a útlum, delirium, svědění, svalové záškuby, útlum dýchání a vznik závislosti.

- **Zácpa (obstipace)** – vzniká velmi často, zejména při dlouhodobém užívání. O zácpě mluvíme při obtížném vyprazdňování zpravidla velmi tuhé stolice méně než 3× v týdnu. Častý bývá také pocit velmi nepříjemného neúplného vyprázdnění. Těžká forma zácpy vede k pocitu plnosti břicha, který bývá spojen s bolestivostí a nechutenstvím. Prvním opatřením je již při zahájení léčby s opioidy úprava dietního režimu s pravidelným přísunem zeleniny, prospěšné jsou ovesné vločky, lněné a slunečnicové semínko, jogurty, kysané mléčné produkty, med a dostatek tekutin. V podstatě jde o kroky směrem k zdravé a racionální výživě, které u mnoha pacientů stačí k obnovení pravidelného vyprazdňování. Dalším opatřením jsou laxativa, z nichž řadu je možno pořídit v lékárně po poradě s lékařem. Periferně působící antagonisté μ -opioidních receptorů (PAMORA) se používají k léčbě nežádoucích účinků způsobených opioidy interagujícími s receptory mimo centrální nervový systém (CNS), zejména těmi, které se nacházejí v gastrointestinálním traktu. PAMORA specificky inhibují opioidní receptory v gastrointestinálním traktu a mají omezenou schopnost procházet hematoencefalickou bariérou. Proto PAMORA neovlivňují analgetické účinky opioidů v centrálním nervovém systému.
- **Nevolnost a zvracení** – vzniká asi u 10 až 15 % pacientů. U nemocných užívajících opioidy vzniká v dopravním prostředku snadněji kinetóza spojená nevolností a zvracením. Nevolnosti lze předcházet pomalým zvyšováním dávky opioidu a léky proti zvracení (antiemetika), které může mít pacient k dispozici od lékaře při zahájení léčby. Dnes však již také víme, že samotná bolest může vyvolat zvracení.
- **Ospalost a útlum (sedativní účinek)** – bývá patrný u některých pacientů na začátku léčby nebo při zvyšování denní dávky opioidu. Po několika dnech adaptace sedativní účinek zpravidla odeznívá. Ospalost může částečně potlačit i šálek kávy nebo čaje. Jelikož může být ovlivněna i celková pozornost, schopnost soustředění a reaktivita, je při zahájení léčby s opioidy nutno vyloučit i řízení automobilu. Je však řada pacientů, u kterých po několika dnech adaptace na opioidy můžeme prokázat normální rychlost reakcí plně srovnatelnou s dobou před užíváním opioidů.
- **Delirium (stav oblužení a dezorientace)** – nevyskytuje se často, zpravidla vzniká při celkovém oslabení a vyčerpání spojeném s nedostatkem tekutin a sníženým stavem výživy u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním. V těchto případech je obvykle nutná hospitalizace.
- **Svědění (pruritus)** – je možno ji ovlivnit podáním anti-histaminik.

- Hormonální změny – u dlouhodobé léčby opioidy ve vysokých dávkách může dojít ke snížení hladiny některých pohlavních hormonů (testosteron).
- Závislost – platí pravidlo, že pokud jsou opioidy podávány u silné bolesti a výsledkem je dosažení úlevy (analgezie), není riziko vzniku psychické závislosti velké. Je pravděpodobné, že dávku opioidu bude třeba po určité době navyšovat. To je účinný postup u nádorové bolesti, ale ne u bolesti nenádorového původu, kde zvyšování dávky od určité úrovně již nezlepšuje kvalitu analgezie. Pokud pacient užívá opioidy dlouhodobě, vzniká fyzická (tělesná) závislost. Náš organismus totiž s užívanými opioidy již počítá, jelikož jsou pevně zapojeny do procesu kontroly bolesti. Při náhlém vysazení opioidů pak může vzniknout

odvykací (abstinenční) stav, který se projeví jako zesílení bolesti, jiná např. svalová bolest, křeče, úzkost, nervozita, pocení, husí kůže. Tomu se zabrání postupným snižováním denní dávky opioidu. Užívá-li však jedinec opioidy u stavu, který není spojen se silnou bolestí, vzniká pak vedle možné fyzické závislosti i škodlivá psychická závislost, jež se projevuje jako zneužívání léčby opioidy (smyšlená ztráta nebo odcizení receptu, samovolné zvyšování dávky...). Riziko vzniku psychické závislosti je u pacientů s historií užívání návykových látek, jako jsou alkohol, diazepam, pervitin, kokain, heroin, ale i u herní závislosti (gamblerství). Proto je důležité dodržovat pravidla léčby opioidy a řídit se pokyny ošetřujícího lékaře.

8 PRAVIDLA LÉČBY CHRONICKÉ BOLESTI OPIOIDY

8.1 Informovaný souhlas

1. Opioidy mi bude předepisovat jen lékař ze zdravotnického zařízení, kde je bolest léčena, pokud nebude určeno jinak.
2. Je důležité zvažovat i další možnosti léčby, které mi budou doporučeny a budu připraven snížit nebo ukončit léčbu opioidy, pokud bude dostupný jiný druh účinné terapie.
3. Budu brát léky přesně podle doporučení a nebudu svévolně měnit dávkovací režim.
4. Budu docházet na pravidelné kontroly.
5. Pokud by u mně vzniklo jiné onemocnění vyžadující předepsání léků ovlivňujících úroveň vědomí (hypnotika, psychofarmaka, narkotika) nebo pokud bych byl(a) z jakéhokoli důvodu hospitalizován(a), budu neprodleně informovat lékaře, který mi opioidy předepisuje. Stejně tak musím v průběhu jiného onemocnění (např. zánět slepého střeva, zánět plic, infarkt...) informovat lékaře, kterým právě budu léčen/a o tom, že pravidelně a dlouhodobě užívám opioidy k léčení chronické bolesti.
6. Léky i předpis musí být uchovány na místě, ke kterému nebudou mít přístup jiné osoby nebo děti.
7. Léky nesmí být půjčovány, prodávány nebo jinak s nimi manipulováno.
8. Jsem srozuměn/a s tím, že v případě ztráty nebo odcizení receptů mi nemusí být poskytnuta náhrada.
9. Porozuměl/a jsem podmínkám, za kterých budu léčen opioidy a v případě jejich nedodržení může být ukončena
10. Léčba mi má pomoci ke zlepšení kvality života. Pokud by se moje celková aktivita a zdatnost zhoršovaly, může být podle rozhodnutí lékaře léčba pozmeněna nebo ukončena.
11. Byl/a jsem poučen/a, že užívání těchto léků může snížit schopnost soustředění a udržení pozornosti a tím může být ohrožena schopnost řízení motorových vozidel a obsluha strojů.

Byl jsem seznámen s možností léčby bolesti opioidy. Lékař mi poskytl dostatek informací o výhodách, nežádoucích účincích i riziku tohoto léčebného postupu. Jsem si vědom, že je nezbytné dodržovat pravidla léčby opioidy.

Souhlasím se zahájením / pokračováním / ukončením léčby opioidy

Jméno

Příjmení

R. Č.

Obdržel jsem potvrzení pro léčbu opioidy, které budu předkládat při každém lékařském ošetření.

Poznámka

Podpis pacienta

Podpis lékaře

Datum Datum

8.2 Citace zákona č. 277/2004 Sb.:

IX. Nemoci, vady a stavy spočívající v závislosti na požívání psychoaktivních (psychotropních) látek, léčiv nebo jejich kombinací (toxikománie) vylučující zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel skupina 1 a 2.

8.2.1 Skupina 1 a 2

1. Zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel je vyloučena u žadatele nebo řidiče, který
 - a) je závislý na požívání psychoaktivních látek, léčiv nebo jejich kombinací,
 - b) není závislý, ale pravděpodobně zneužívá psychoaktivní látky nebo léčiva nebo jejich kombinace nebo
 - c) pravidelně užívá psychoaktivní látky nebo léčiva, jejichž účinek nebo jejich kombinace může snížit schopnost bezpečně řídit motorové vozidlo, a to v takovém množství, které má negativní vliv na jejich řízení.
2. Zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel žadatele nebo řidiče, který byl v minulosti závislý na

psychoaktivních látkách nebo je neschopný vzdát se vlivu psychoaktivních látek při řízení, je podmíněna bezpečným abstinčním obdobím, za bezpečné abstinční období se považuje nezpochybnitelná dvouletá důsledná a trvalá abstinence, jehož prokázání vyplývá ze závěrů učiněných příslušným odborným lékařem; pravidelná lékařská kontrola je podmínkou zdravotní způsobilosti vždy.

8.2.2 Stanovisko ČLK k posuzování schopnosti řízení motorového vozidla

Léčba opioidy – „Samotná léčba chronické bolesti opioidy není důvodem k odebrání řídičského průkazu, ani k nařízení přezkumu způsobilosti pacienta řídit motorové vozidlo. Nezbytné je individuální posouzení každého

případu. Omezení řízení je nutné po dobu nejméně 5 dnů od zahájení léčby opioidy nebo změně celkového stavu či změně medikace. Nejde tedy ani o trvalé, ani o dlouhodobé omezení pacienta ve způsobilosti řídit motorová vozidla, které podléhá ohlašovací povinnosti. Pacienta je třeba upozornit, že je třeba, aby se po dobu, kterou lékař individuálně stanoví, nejméně však 5 dnů, zdržel řízení motorových vozidel, vysvětlit mu důvody tohoto omezení a učinit o tom zápis do jeho zdravotnické dokumentace. Lze doporučit, aby tento zápis pacient podepsal, byť to právní předpisy nevyžadují. Při předepisování těchto léčiv je nutno zohlednit i nařízení vlády, které stanoví jiné návykové látky a jejich limitní hodnoty, při jejichž dosažení v krevním vzorku řidiče se řidič považuje za ovlivněného takovou návykovou látkou.“ Schváleno Vědeckou radou ČLK dne 19. 6. 2014, schváleno Představenstvem ČLK dne 25. 6. 2014.

9 ADJUVANTNÍ ANALGETIKA

9.1 Adjuvantní analgetika (AA)

Jedná se o skupinu léků primárně určenou pro jinou indikaci, než je bolest (epilepsie, deprese atd.). AA (koanalgetika) se užívají pro svůj analgetický efekt samostatně nebo jako doplněk při základní analgetické medikaci.

9.2 Víceúčelová AA

Antidepresiva (AD)

- **I. generace (tricyklická AD)**
- *Amitriptylin* – titrační podávání, maximálně do 100 mg denně, vysoké riziko anticholinergních projevů, kontraindikace – glaukom, hypertrofie prostaty, arytmie. Souběžné podávání amitriptylinu s buprenorfinem může vést k serotoninovému syndromu.
- *Klomipramin* – nižší anticholinergní projevy, stejné dávkování, Je-li klomipramin podáván se serotonergní léčbou, např. selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), serotoninem a inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (SNRI), tricyklickými antidepresivy, buprenorfinem nebo lithiem, může vzniknout serotoninový syndrom.
- *Dosulepin* – dávka se pohybuje v rozmezí 25–125 mg denně, mezi hlavní kontraindikace patří glaukom s uzavřeným úhlem a hypertrofie prostaty s retencí moči. Souběžné podávání dosulepinu buprenorfinu nebo lithia může vést k serotoninovému syndromu.
- **AD II. a III. generace**
- *Maprotilin, fluoxetin, paroxetin, citalopram* aj. – nemají vlastní analgetický účinek, jsou indikována v případech zvýšeného rizika AD I. generace.
- **AD typu SNRI** – mají vlastní analgetický efekt. U algické formy diabetické polyneuropatie je možno použít duloxetin v dávce 60–120 mg pro die nebo venlafaxin v dáce 75–225 mg pro die.
- *α2-adrenergní agonisté (klonidin, tizanidin)* – mohou být účinné u chronické refrakterní bolesti s dysfunkcí sympatiku. Klonidin potlačuje projevy abstinčního syndromu.

- *Kortikosteroidy* – mívají podpurný efekt u některých typů refrakterní CHB – metylprednisolon, dexametason v ekvivalentních dávkách v počáteční nárazové dávce a následné udržovací. Riziko iritace GIT, poruchy tolerance glukózy, koagulopatie, osteoporózy atd.

9.3 AA pro neuropatickou bolest

- *Gabapentiny a antikonvulziva – gabapentin* do 3 600 mg pro die, pregabalin do 600 mg pro die (výhodný bezpečnostní profil, nízký výskyt lékových interakcí a efektivita jsou faktory, pro které jsou gabapentin a pregabalin uváděny jako antikonvulziva první volby pro neuropatickou bolest); karbamazepin do 1 600 mg pro die (jen u neuralgie trigeminu), kyselina valproová do 1 000 mg pro die, klonazepam do 4 mg pro die.
- *Lokální anestetika – trimekain* – k aplikaci v pomalé infuzi. Dostupná jsou rovněž ve formě originálních léčebných náplastí – 5% *lidokain* s aplikací na 12 hodin.
- *Kapsaicin* – používá se ve formě léčebné náplasti s 8% kapsaicinem, indikací je periferní NPB, aplikuje se podle specifického protokolu ambulantně na 30 nebo 60 min., aplikaci je možné zopakovat nejdříve za 12 týdnů.

9.4 AA pro muskuloskeletální bolest

Centrální myorelaxancia mohou mít analgetický efekt zejména u některých typů akutních bolestí zad (např. thiokolchikosid, tolperison).

9.5 Pomocná léčiva

Jsou to léčiva používaná k prevenci a léčbě NÚ analgetik.

9.6 Antiemetika

Zahájení léčby opioidy bývá u vnímavých jedinců spojeno s výskytem nauzey a zvracení. Pacient, u kterého je

zahajována léčba opioidy, by měl mít k dispozici antiemetikum. Tam, kde je pozitivní anamnéza nevolnosti v souvislosti s opioidy či výskyt kinetózy, by podání antiemetik mělo být zahájeno současně s opioidy. Vhodný je metoklopramid 3×1 tbl. à 10 mg, thiethylperazin 2×6,5 mg, event. 2× čípek. Při nedostatečném efektu a nutnosti podávat opioidy připadají v úvahu i inhibitory 5-HT₃ receptorů – ondansetron, palonosetron či granisetron.

9.7 Laxativa

Pravidelný problém léčby opioidy představuje obtipace, zpravidla výraznější u p. o. opioidů. Vedle úpravy diety (dostatek zeleniny, ovoce, kompoty, kysané mléčné produkty, tekutiny) jsou často nutná laxativa. Nejvhodnější jsou osmotická laxativa – laktulóza 3×1 až 2 lžice. Další možností jsou stimulační laxativa (např. bisakodyl či pikosulfát sodný), eventuálně glycerinový čípek. Je vhodné laxativa střídát. Obstipaci indukovanou opioidy lze kauzálně řešit rotací na tapentadol hydrochlorid, případně kombinovaný přípravek oxykodon/naloxon. Novým léčivem pro terapii refrakterní zácpy po opioidech je methylnaltrexon v s. c. aplikaci, eventuálně naloxegol či naldemidin, oba pro perorální aplikaci.

9.8 Gastroprotektiva

Riziko vzniku ulcerogenních defektů a závažného krvácení do GIT v souvislosti s podáváním NSA může snížit současně podání inhibitorů protonové pumpy. Při chronickém podávání NSA a při zvýšeném riziku gastropatie (pozitivní anamnéza, kortikosteroidy, antikoagulancia) je vhodné současně podávání kteréhokoliv z inhibitorů protonové pumpy (např. omeprazol 20 mg, 1–2× denně).

9.9 Psychostimulancia

U některých jedinců nelze dosáhnout efektivní analgezie opioidy, jelikož dříve nastupuje sedativní efekt a deprese kognitivních funkcí. Určitým řešením může být užití psychostimulancii – kofein (šálek kávy), event. methylfenidát 2×1 tbl.

9.10 Antipruriginóza

Při svědivce v souvislosti s podáváním opioidů může být přínosné podání redukované dávky antihistaminika – vhodná jsou zejména léky 2. či 3. generace s minimálním rizikem sedativního působení.

10 KONOPÍ PRO LÉČEBNÉ POUŽITÍ

10.1 Legislativa

Zákon č. 48/1997 Sb. Zákon o veřejném zdravotním pojištění

Definuje kromě jiného úhradu z veřejného zdravotního pojištění, která je dána zákonem ve výši 90 % včetně práce lékárny a použitého materiálu do 30 g na kalendářní měsíc. Dále definuje další předpisy, kterými se používání léčebného konopí řídí. Umožňuje úhradu vyššího množství léčebného konopí než 30 gramů na 1 měsíc po schválení zdravotní pojišťovnou.

Zákon č. 167/1998 Sb. Zákon o návykových látkách

Definuje kromě jiného možnost použití léčebného konopí za hospitalizace.

Zákon č. 378/2007 Sb. Zákon o léčivech

Definuje kromě jiného povinnost podávat hlášení.

Vyhláška č. 236/2015 Sb. Vyhláška o stanovení podmínek pro předepisování, přípravu, distribuci, výdej a používání individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem konopí pro léčebné použití

Základní právní předpis pro KLP (konopí pro léčebné užití), který následuje příslušné zákony.

Definuje podmínky předepisování (indikace, odbornosti lékaře, množství předepsaného KLP). Dále definuje obsah povinného hlášení. Dále definuje podmínky pro přípravu KLP.

10.2 Formy léčebného konopí

Konopí pro léčebné použití lze předepsat, připravit, vydat a použít pouze jako individuálně připravovaný léčivý přípravek vyrobený z:

- celých nebo nařezaných usušených vrcholičnatých květenství;
- extraktu z konopí pro léčebné použití (tekutý extrakt, tinktura, hustý extrakt, suchý extrakt).

Léčebné konopí či extrakt musí splňovat kvalitativní parametry dané vyhláškou. Aby mohla lékárna léčebné konopí použít, musí být doložena jakost předložením dokladu o ověření jakosti léčivé látky vydaného v Evropské unii.

Pro potřeby přepočtu maximálního měsíčního i úhradového množství je poměr mezi KLP ve formě sušených květů a extraktem stanoven na 7:1. Tedy 7 gramů sušeného květu odpovídá 1 gramu extraktu bez ohledu na obsah účinných látek.

10.3 Předepisování a indikace KLP

Lékaři, kteří chtějí předepisovat IPLP (Konopí pro léčebné použití pro rostlinný materiál) s obsahem léčebného konopí, musí mít nejprve zřízený přístup k systému eRecept. Žádost o zpřístupnění předepisování léčebného konopí se podává prostřednictvím webového formuláře, který je k dispozici na stránkách: <https://pristupy.sukl.cz> Předepisování KLP je omezeno indikací a specializovanou způsobilostí lékaře:

Léčebné konopí lze předepsat pouze na elektronický recept jako zvláštní formu IPLP tzv. Léčebný přípravek s omezením (LPO).

Lze předepsat množství odpovídající měsíční spotřebě k léčbě, nejvýše však 180 gramů. Úhrady z veřejného zdravotního pojištění je do 30 gramů na měsíc léčby, pokud není individuálně ZP povoleno více. Měsícem se pro potřeby předpisu rozumí tzv. plovoucí měsíc, kdy rozhodující je datum výdeje, tedy číselné označení dne (např. 10. září-10. října).

Elektronický recept s označením „vysoce návyková látka“ nebo žádanka s modrým pruhem na IPLP s obsahem konopí pro léčebné použití je popsán: <https://www.sakl.cz/lekari/vystaveni-ereceptu>.

Předepisování KLP je omezeno indikací a specializovanou způsobilostí lékaře:

Indikace KLP (podle vyhlášky 236/215 Sb.)

- chronická neutišitelná bolest zejména bolest v souvislosti s onkologickým onemocněním,
- bolest spojená s degenerativním onemocněním pohybového systému, systémovým onemocněním pojiva a imunopatologickými stavy,
- neuropatická bolest,
- bolest při glaukomu.

10.4 Cesty podání

V době tvorby tohoto textu nejsou prakticky dostupné extrakty KLP, tedy odkazy na ně jsou pouze předpokládatelné.

Pro perorální podání je nutno sušené květy KLP nejdříve v lékárně teplem dekarboxylovat (převést kyselou formu, ve které se kanabinoidy vyskytují na neutrální aktivní formu) k zásadnímu zvýšení účinnosti.

Extrakty KLP předpokládáme již dekarboxylované. Předpokládáme extrakty plnospektrální. To znamená s obsahem kanabinoidů i dalších látek (terpeny, flavonoidy apod.)

Naopak KLP k použití do vaporizeru není vhodné dekarboxylovat, tento proces probíhá při procesu vaporizace.

10.4.1 Celkové podání

- Perorální podání (květy i extrakt) – doporučovaná a v ČR nejrozšířenější cesta podání. V případě sušeného květu ve formě připravovaných tvrdých želatinových tobolek o různé gramáži podle předpisu lékaře. V případě extraktů se bude pravděpodobně jednat o předpis tekuté formy (roztok) podávaný v definovaném objemu (gramáži) kapátkem či stříkačkou.

Tab. 5: Množství podávaného THC a CBD při obvyklé perorální dávce

Typ KLP	Dávka THC při 62,5 mg KLP	Dávka CBD při 62,5 mg KLP
THC 20 %, CBD 1 %	12,5 mg	0,625 mg
THC 8 %, CBD 8 %	5 mg	5 mg
THC 0,5 %, CBD 12 %	0,31 mg	7,5 mg

- Inhalační podání (květy i extrakt) – rovnocenná forma perorálnímu podání. Nejedná se o kouření, ale podání z přístroje, který se nazývá vaporizer. Při kouření rostlinný materiál hoří a nese s sebou spalné produkty podobné hoření např. tabáku. Při vaporizaci se materiál zahřívá na definovanou teplotu (180–210 st. C). Dochází zde k dekarboxylaci a odpařování účinných látek a jejich inhalaci. Vaporizovat lze i extrakty z KLP.
- Rektální podání (extrakty) – jsou připraveny čípky o definovaném obsahu extraktu v čípku. Zatím v ČR v oficiální medicíně nejsou zkušenosti.

10.4.2 Místní (lokální)

Tento způsob podání bude vyhrazen použití extraktů z KLP. Definované množství extraktu bude rozmícháno v definovaném množství vhodného masťového či gelového základu. Základ by měl mít složky, které budou schopny nést v tucích i ve vodě rozpustné látky obsažené v léčebném konopí. Předpoklad použití v dermatologii k léčbě dermatóz či k lokálnímu analgetickému působení (artróza, artritida apod.). Zatím v ČR v oficiální medicíně nejsou zkušenosti.

10.5 Dávkování

Dávkování léčebného konopí je, podobně jako u jiných léků, individuální. Záleží na momentálním stavu pacienta (stáří, vitalita, křehkost). Jeho individuální citlivosti a compliance ke kanabinoidům, které jsou dány genetickou výbavou kanabinoidních receptorů. Je udáváno celosvětově, že cca 10–15 % pacientů není pro léčbu kanabinoidy vhodných. Důvody jsou různé, od neúčinnosti po nepříjemné vedlejší účinky.

Je třeba si uvědomit, že na lékárenském trhu jsou k dispozici z hlediska obsahu THC a CBD prakticky tři druhy KLP.

- Vysoký obsah THC (cca 20 %) a minimální obsah CBD (cca 10 %)
- Vyrovnaný obsah THC a CBD (cca 6–10 %)
- Minimální obsah THC (cca 0,5 %) a vysoký obsah CBD (cca 12 %)

Případně budou na trhu extrakty z léčebného konopí. V případě extraktů bude teoreticky možnost kombinovat pro perorální podání různé typy. Zatím ovšem nejsou zkušenosti v ČR.

10.5.1 Perorální podání

Proto je třeba mít alespoň orientační představu o množství podávaného THC a CBD na jednu dávku. V tabulce 4 níže přepočít podávaného THC a CBD při preskripci tobolek o gramáži 62,5 mg KLP na 1 tobolek. Je to důležité i pro případný přepočít KLP na množství léčebné látky v extraktu.

K začátku terapie se používají nejčastěji první dva druhy léčebného konopí (vysoké THC či vyrovnaný obsah). Záleží na zvyku a zkušenosti pracoviště, stavu pacienta a případně typu bolesti. Obvyklé gramáže do jednotlivých tobolek jsou 62,5 či 50 mg léčebného konopí teplem dekarboxylovaného.

Podávání KLP perorálně začínáme na noc, cca hodinu před spaním. Podle reakce pacienta po minimálně telefonické kontrole za 7–10 dní ponecháváme dávku stabilní alespoň 1 měsíc, u starších lépe 2 měsíce. Při nežádoucích účincích doporučujeme zkusit je vydržet, pokud nejsou nepřekonatelné. Po maximálně 2 týdnech jsou většinou tolerovány či jsou minimální. Jestliže ani po 2 týdnech tyto vedlejší účinky nepřejdou nebo jsou nepřijatelné pro pacienta, doporučujeme léčebné konopí vysadit. Případný další pokus o nasazení provádíme s typem KLP o nižším obsahu THC.

KLP o minimálním obsahu THC většinou primárně jako startovací nepoužíváme, ale tato možnost vyloučena není. Tento typ léčebného konopí většinou ordinujeme k podání během dne, kdy je pacient aktivní a případné omámení či zamezení možnosti řídit pacienta omezuje v jeho denních činnostech.

Zvyšování dávky KLP je možno několika způsoby.

- Zvýšení dávky na noc
- Přidání dávky či dávek na den (stejný či menší obsah THC) podle denní činnosti pacienta
- Doplnění inhalačním podáním jako „rescue medication“
- Případné doplnění čípkou (zase jako rescue) – předpoklad
- Doplnění lokální formou – předpoklad

Body d a e zatím nebylo možno ověřit z důvodu nedostupnosti těchto forem, zatím jako návrh.

10.5.2 Inhalační podání

Dávkování při inhalačním podání je opět individuální. Ovšem titrace je výrazně rychlejší. Doporučujeme pro začátečníky, bez ohledu na typ KLP, zkusit jeden vdech, počkat 15 minut. Případně opakovat v množství dvou vdechů a opět vyčkat minimálně 15 minut. Takto postupně zvyšovat až k nástupu účinné dávky či k nástupu nežádoucích účinků. Zde dávku stabilizovat.

10.5.3 Rektální podání

Zatím žádné zkušenosti, předpokládáme podobně jako u perorálního podání. Nutno ověřit.

10.5.4 Místní podání

Zatím opět bez zkušeností, jak v podání z indikace dermatologické či algeziologické. Nutno ověřit.

10.6 Kontraindikace a nežádoucí účinky

10.6.1 Absolutní

- Alergie na konopí či některou látku z konopí
- Těhotenství či kojení

10.6.2 Relativní

Psychiatrické onemocnění a srdeční arytmie – v léčení, anamnéze. Písemnou žádankou se obracíme na ošetřujícího psychiatra nebo kardiologa se žádostí o souhlas s nasazením léčebného konopí z indikace chronické bolesti. Po písemném souhlasu a jeho založení do dokumentace konopí předepisujeme.

10.6.3 Nežádoucí účinky

Konopí pro léčebné použití je obvykle pacienty dobře snášeno. Vzhledem k tomu, že již malé dávky často přinášejí dostatečnou úlevu, jsou nežádoucí účinky pozorovány spíše ve výjimečných případech. Ve většině případů jsou nežádoucí účinky mírné a obvykle odezní během několika dní.

Užití konopí k léčebným účelům s sebou nese velká rizika a není třeba se obávat ani závislosti. Pro efektivní léčbu konopím stačí dodržovat parametry léčby. Především v případech, kdy se jedná o začátek užívání nebo kdy pacient užívá větší dávky konopí, je vhodné, aby byl v kontaktu či pod dozorem poučené osoby (např. rodinného příslušníka), která mu může být nablízku v případě nepříjemných pocitů, nevolnosti či dokonce zhoršení zdravotního stavu, k čemuž může docházet obzvláště u prvoúživatelů (často se objevuje nauzea i zvracení při dosažení určité individuální hranice THC, ale po relativně krátké době se vše normalizuje a tento zážitek se zřídka opakuje).

Jedním z nejznámějších účinků konopí je stav euforie, pocit uvolnění, zrychlený srdeční tep, nekontrolovatelné výbuchy smíchu, změny vnímání okolí. Tyto stavy jsou často doprovázeny suchými ústy a zarudlými očima.

10.7 Řízení motorového vozidla

Na základě výsledků klinického sledování publikovaného v odborném časopise vydala ČLK následující doporučení:

- Pokud pacient užívá konopí pro léčebné účely pod lékařským dohledem, zejména v malé dávce na noc, není důvod podat podnět k odebrání řídičského oprávnění za splnění následujících podmínek:
- Akceptace zákazu řízení motorového vozidla pacientem bezprostředně po požití léčebného konopí a v době cca 6–8 hodin poté.
- Neřídit motorové vozidlo i po uplynutí této doby, pokud se pacient cítí být pod vlivem návykové látky.

11 CHRONICKÁ NENÁDOROVÁ BOLEST

11.1 Chronická bolest

Syndrom CHNNB se vyznačuje stížností 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 CHB nemá žádnou biologicky užitečnou funkci a je zdrojem tělesných, duševních i sociálních

útrap. Cílem léčebných postupů u CHB nemusí být nutně úplné uzdravení jedince, ale úprava a eventuálně obnovení funkční zdatnosti v dosažitelné míře v oblasti fyzické, psychické i sociální. Důležitým principem, který zvyšuje efektivitu léčby CHNNB, je simultánní použití postupů farmakologických a nefarmakologických.

11.1.1 Terapeutické postupy v léčbě CHNNB

1. Farmakoterapie
2. Rehabilitační postupy
3. Psychoterapeutické metody
4. Intervenční analgetické metody
5. Sociální podpora
6. Postupy alternativní medicíny (akupunktura...)

11.1.2 Cíl léčby CHNNB

1. Dosažení úlevy od bolesti a zlepšení kvality nočního spánku
2. Zvýšení funkční kapacity a kvality života

11.1.3 Doporučená farmakoterapie pro chronické bolestivé stavy

Z patofyziologického hlediska se rozlišují tyto typy CHB:

- nociceptivní
- neuropatická
- smíšená
- nociplastická
- dysautonomní
- psychogenní

11.1.3.1 Nociceptivní bolest

Vzniká aktivací tkáňových nociceptorů (měkké tkáně, kůže, sliznice, periost) určitým fyzikálním nebo chemickým inzultem. Příklady typických syndromů:

- vertebrogenní bolesti zad (bez radikulární symptomatologie)
- osteoartrózy a osteoartritidy různé etiologie
- bolesti vaskulární etiologie (ischemická bolest, bolest při ulcus cruris)

Farmakoterapie CHNNB

- aplikace třístupňového analgetického žebříčku
- u velmi intenzivní bolesti analgetický postup typu „elevator“ (přeskočení II stupně žebříčku WHO)
- podle klinického obrazu koanalgetika a pomocná léčiva

11.1.3.2 Neuropatická bolest (NPB)

Vzniká jako následek léze nebo onemocnění postihujícího somatosenzorický systém. Etiologicky se na vzniku NPB může podílet trauma, ischemie, inflamace, neurotoxické a degenerativní faktory, metabolické vlivy, nutriční deficiencie a nádorové mechanismy. Podle lokalizace léze nervového systému se NPB dělí na centrální a periferní. Příklady periferních NPB:

- bolestivá forma diabetické polyneuropatie (BDP) a jiné polyneuropatie
- bolestivá radikulopatie
- postherpetická neuralgie (PHN)
- neuralgie trigeminu
- traumatické poškození periferních nervů

Příklady centrálních NPB:

- thalamická bolest

- bolest při postižení CNS během neurologického onemocnění (syringomyelie, roztroušená skleróza mozkomíšni, zánětlivá a nádorová onemocnění v CNS)
- fantomová bolest (zvláštní forma)

Farmakoterapie NPB

Základem léčby NPB je farmakoterapie vycházející z EBM (evidence-based medicine). Za efektivní se považuje taková léčba, která vede ke snížení intenzity bolesti alespoň o 30 %.

Úlevu přinášejí u NPB čtyři kategorie léčiv:

- antidepresiva (tricyklická antidepresiva – TCA a serotonin-noradrenalin reuptake inhibitory – SNRI)
- antikonvulziva
- opioidy
- topická agens

Podle českého klinického standardu pro léčbu neuropatické bolesti a posledních EFNS (European Federation of Neurological Societies) doporučení se pro léčbu NPB (kromě neuralgie trigeminu a HIV asociované neuropatie) doporučuje tento postup (volba léčiv pro periferní a centrální NPB je v podstatě shodná):

První linie léčby (denní dávky)

1. TCA – amitriptylin 25–100 mg (event. nortriptylin, imipramin, clomipramin, desipramin)
2. Gabapentin 300–600–900–1 800–3 600 mg nebo pregabalín 75–150–300–600 mg
3. 5% lidokainová náplast – až 3 léčebné náplasti s 12hodinovou aplikací
4. SNRI – duloxetin 60–120 mg nebo venlafaxin 75–225 mg

Účinnost TCA byla prokázána hlavně u bolestivé formy diabetické polyneuropatie a postherpetické neuropatie (PHN), NÚ narůstají s dávkou a věkem – suchost v ústech, vertigo, sedace, obstipace, neostré vidění, palpitace, ortostatická hypotenze, poruchy srdečního rytmu (cave: prodloužení QT intervalu), retence moči.

Kontraindikace: glaukom, poruchy rytmu a hypertrofie prostaty. Anticholinergní efekt může u seniorů indukovat demenci. Antidepresiva ze skupiny SNRI, duloxetin a venlafaxin, jsou doporučována jako léky první volby u BDP. Nejčastější NÚ u duloxetinu jsou nauzea, sedace, suchost v ústech, obstipace, anorexie, průjem, zvýšené pocení, vertigo. Kontraindikován je při pokročilejší jaterní dysfunkci a hypertenzi. Venlafaxin může vést k poruchám GIT, hypertenzi a změnám EKG.

Z antikonvulziv jsou v první linii léčby NPB gabapentiny. Ve srovnání se staršími antiepileptiky mluví v jejich prospěch nízká toxicita a minimum lékových interakcí. Nejčastějšími NÚ jsou sedace, vertigo, periferní edémy, nárůst hmotnosti, bolesti hlavy a suchost v ústech. Jejich účinnost byla prověřena u diabetické a postherpetické neuropatie. Pregabalín má sice proti gabapentinu farmakokinetické výhody, ale podle metaanalýz analgetická účinnost a tolerabilita jsou obdobné. V klinických studiích byl také pozitivně hodnocen vliv gabapentinu a pregabalínu na

spánek, kvalitu života a náladu. I když gabapentiny jsou možno označit za netoxická léčiva, vnímavost na ně je velmi individuální a zejména u seniorů není možno relativně často pro narůstající kognitivní deficit dosáhnout efektivní terapeutické hladiny.

Pětiprocentní lidokain v náplastové formě je pro nízký výskyt NÚ indikován specificky u PHN zejména pro pacienty s polymorbiditou a rozsáhlou farmakoterapií. Má velmi výhodný bezpečnostní profil, dobrou tolerabilitu a systémová resorpce je malá. Maximálně se aplikují 3 náplasti.

Druhá linie léčby

1. Opioidy – tramadol, případně kombinace tramadol/paracetamol nebo silné opioidy (tapentadol hydrochlorid, buprenorfin, oxykodon, morfin, hydromorfon, fixní kombinace oxykodonu s naloxonem), dávky jsou individuální.
2. Osmiprocentní kapsaicinová náplast – maximálně je možno aplikovat 4 náplasti jednorázově.
3. Léčebné konopí

Pro silné opioidy platí druhá linie léčby především pro specifická rizika dlouhodobé opioidní léčby, jako jsou rozvoj psychické a fyzické závislosti, endokrinní (hypogonadismus) a imunologické změny (deprese buněčné imunity po morfinu). Paradoxní je někdy rozvoj hyperalgie s mechanismem účinku příbuzným patofyziologické podstatě některých forem NPB. Tento fenomén lze někdy pozorovat u dlouhodobého podávání vyšších dávek opioidu. Analgetická účinnost opioidů je u NPB srovnatelná s TCA a gabapentiny. Zpravidla je však nutno použít vyšší dávky než u NCB. Vhodným opioidem u NPB je tapentadol hydrochlorid nebo oxykodon. V některých případech je u NPB analgeticky účinný i tramadol, případně kombinace tramadol/paracetamol. Nejčastějšími NÚ jsou obtíže (v případě podávání kombinace oxykodonu s naloxonem nebo tapentadolu hydrochlorid je riziko zácpy významně nižší), nauzea, zvracení, vertigo. Mimo zácpy však NÚ většinou po několika dnech odeznívají.

V léčbě HIV neuropatie, PHN a dalších neuropatií (pooperační a posttraumatická mononeuropatie) může být přínosná 8% kapsaicinová náplast. Kapsaicin je agonista TRPV1 receptoru (vaniloidní receptor) na zakončeních vláken C a Aδ. Po aplikaci (30 až 60 minut) dochází k desenzitizaci receptorového komplexu a k navození dlouhodobé analgie, která přetrvává až 12 týdnů). Opakovaná aplikace je možná. NÚ jsou především lokální – iritační bolest, svědění, otok, erytém. U některých forem NPB mohou být efektivní i kanabinoidy (tab. 5).

Třetí linie léčby

1. Jiná antikonvulziva – klonazepam, karbamazepin, fenitoin, lamotrigin
2. NMDA antagonisté – ketamin
3. Botulotoxin
4. Další léčiva – klonidin, tizanidin, některá lokální anestetika

K volbě léčiv třetí linie se přistupuje v případě nedostatečně účinné léčby a terapie má většinou charakter „off-label“.

Výjimky v doporučeních:

Neuralgie trigeminu

- 1. volba – karbamazepin (event. oxkarbazepin)
- 2. volba – gabapentiny a TCA
- 3. volba – baklofen

HIV neuropatie

- léčebné konopí
- léčebná náplast s 8% kapsaicinem
- lamotrigin

Kombinovaná léčba NPB je indikována v případě, kdy se neuspělo s monoterapií. Jako účinné se prokázaly kombinace gabapentinu s opioidem (oxykodon, fixní kombinace oxykodonu s naloxonem, tapentadol hydrochlorid) nebo gabapentinu s TCA. Určitým vodítkem pro výběr vhodné farmakoterapie je i klinický obraz a deskriptory bolesti. U konstantní pálivé a palčivé bolesti bývají účinná antidepresiva. Paroxysmální, neuralgiformní, vystřelující a bodavá bolest je vhodnou první volbou pro antikonvulziva.

11.1.3.3 Bolest smíšená

Na klinickém obrazu bolesti se podílí více patofyziologických typů bolesti. Velmi častá je kombinace bolesti neuropatické s nociceptivní (např. postlaminektomický syndrom, chronické dorzalgie s radikulopatií). Asi u 40 procent pacientů s chronickou bolestí je prokazatelná psychogenní složka bolesti.

Farmakoterapie

Odvíjí se od převažujícího podílu jednotlivých složek, které jsou účastny na bolestivém stavu.

11.1.3.4 Bolest dysautonomní

Je to typ bolesti, kde zásadní podíl na intenzitě, respektive chronifikaci příznaků má autonomní vegetativní systém, zejména jeho sympatická část. Při AB se podílí na typické reakci typu „fright, fight and flight“ (strach, boj a útěk). U některých variant CHNNB má potom významný podíl na udržování patologického stavu organismu a bolesti samotné. Typickým příkladem je komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS) typu I (reflexní sympatická dystrofie, algodystrofie) a typu II (kauzalgie).

Farmakoterapie

Je založena na dominující etiologii onemocnění a ovlivnění jeho vegetativních příznaků. U typu II se využívá i strategie léčby NPB. Analgetická terapie se řídí obecnými zásadami třístupňové škály podle WHO, včetně indikace opioidů. NSA, event. kortikosteroidy jsou zde v některých fázích onemocnění indikovány i pro svůj protizánětlivý efekt. Do komplexní analgetické péče je doporučována i léčba osteoporotických změn (Sudeckova dystrofie) preparáty kalcia. Farmakoterapie u KRBS může sloužit jako model analgetické terapie i u chronických stavů, kde je významný podíl vegetativních příznaků.

11.1.3.5 Bolest psychogenní

Je to typ CHB, u které převažuje psychická komponenta. Například u depresivních poruch a některých neuróz je bolest somatickou projekcí primárních psychických obtíží. Podle Holmgrena a Wise nejčastějšími psychiatrickými poruchami, které mohou způsobit, zhoršit či doprovázet bolest, jsou: somatoformní poruchy, hypochondrie, simulace předstíraná (faktivní), porucha disociační a psychotická porucha poruchy osobnosti.

Farmakoterapie

Základ farmakoterapie tvoří psychofarmaka, která jsou indikována po podrobném vyšetření pacienta a stanovení druhu psychogenního postižení. Základní chybou je nasazení analgetické léčby u dominující psychogenní bolesti. Terapie je neúčinná i při opakovaných záměnách samostatných analgetik včetně opioidů. Použití TCA ze škály psychofarmak zde není imperativem, uplatní se i další druhy psychofarmak (SSRI, SNRI), jejichž sporný samostatný analgetický efekt zde není klíčový.

12 NÁDOROVÁ BOLEST

12.1 Úvod

Bolest představuje jeden z nejdůležitějších projevů nádorového onemocnění. Zásadním způsobem ovlivňuje kvalitu života onkologicky nemocných. Je odpovědností lékaře, který o onkologicky nemocného pečuje, bolesti věnovat pozornost a účinně ji tlážit. V ČR jsou v současné době k dispozici prostředky a postupy k dostatečnému zmírnění bolesti u všech onkologicky nemocných.

12.2 Cíle léčby onkologické bolesti

Při léčbě onkologické bolesti si klademe následující cíle:

1. Zajištění bezbolestného spánku (dosažitelný cíl u všech nemocných)
2. Úleva od bolesti v klidu (dosažitelný cíl u naprosté většiny nemocných)
3. Úleva od bolesti při pohybu (dosažitelný cíl u většiny nemocných)

Úleva od bolesti obvykle neznamená úplnou bezbolestnost, ale zmírnění bolesti na dobře snesitelnou míru. Cílem je, aby bolest pacienta výrazně neomezovala v jeho aktivitách a zároveň, aby významně negativně neovlivňovala kvalitu života.

12.3 Předpoklady úspěšné léčby onkologické bolesti

- Systematické a komplexní zhodnocení bolestivého stavu (podle charakteru, časového průběhu, vztahu k nádorovému onemocnění a jeho léčbě, účinnosti dosavadní analgetické léčby);
- zasazení léčby bolesti do komplexního plánu onkologické léčby (s optimálním využitím postupů protinádorové léčby);
- podpůrná komunikace a psychologická a sociální podpora, která zohledňuje, v jaké fázi nemoci se pacient nachází a jak se na svou situaci adaptoval;
- využití farmakologických a nefarmakologických postupů v léčbě bolesti;
- pravidelné sledování analgetického účinku předchází nežádoucími účinky a jejich řešení;
- včasné odeslání nemocného na specializované pracoviště léčby bolesti v případě nedostatečné odpovědi na analgetickou léčbu.

12.4 Hodnocení bolesti

Bolest onkologických pacientů má obvykle charakter chronické bolesti, kde kromě přetrvávajícího tkáňového poškození hrají velmi významnou roli psychické, sociální a spirituální aspekty.

Má-li být léčba bolesti racionální, je nutné provést podrobnou charakteristiku bolestivého stavu:

- Příčina bolesti (je bolest vyvolána nádorem? protinádorovou léčbou? nemá souvislost s nádorem?)
- Typ bolesti: somatická, viscerální, neuropatická, smíšená
- Časový průběh bolesti: trvalá stabilní, trvalá s kolísavou intenzitou, intermitentní bolest
- Intenzita bolesti
- Pro hodnocení intenzity bolesti se nejčastěji používá numerická škála bolesti (NRS) nebo vizuální analogová škála (VAS), kde 0 je stav bez bolesti a 10 je nejsilnější bolest, jakou si pacient dokáže představit. Lze použít také slovní hodnocení intenzity bolesti pomocí kategorií: „žádná – mírná – středně silná – silná – nesnesitelná“.
- U každého pacienta je třeba ověřit, zda je schopen intenzitu své bolesti navrženým způsobem vyjádřit a zda je při hodnocení schopen odlišit intenzitu bolesti (nocicepce) od celkového diskomfortu a frustrace.
- Intenzita bolesti se může během dne měnit, nejčastěji v návaznosti na pohyb a denní aktivity. Specifický problém, který je potřeba zohlednit při hodnocení intenzity bolesti, představuje fenomén průlomové bolesti. Pro hodnocení intenzity bolesti, obvykle při nastavování nebo rotaci účinné analgetické dávky, je vhodné, aby si pacient pravidelně několikrát denně zaznamenával aktuální intenzitu bolesti do deníku bolesti (tzv. monitorace bolesti).

12.5 Základní typy nádorové bolesti

Z hlediska volby léčebného postupu je klinicky významné dělení bolesti podle převažujícího patofyziologického mechanismu.

- **Bolest nociceptivní somatická:** vyvolaná drážděním nervových zakončení (nociceptorů) v místě tkáňového poškození. Je obvykle dobře lokalizovaná v místě poškození. Příklady: kostní bolest, nádory prorůstající do měkkých tkání, exulcerované kožní nádory).
- **Bolest nociceptivní viscerální:** Bolest vyvolaná infiltrací, útlakem, zúžením distenzí v orgánech dutiny břišní a malé pánve. Bolest je obvykle neostře lokalizovaná, někdy pacientem udávaná na jiném místě na povrchu těla jako tzv. „přenesená“ bolest. Příklady: nádorové postižení slinivky břišní, střev, jater, močovodů a močového měchýře.
- **Bolest neuropatická:** vzniká v důsledku poškození periferního nebo centrálního nervového systému. Často současně nacházíme i jiné senzomotorické poruchy. Příklady: útlak nebo infiltrace nervových kořenů, plexů,

míchy, axonální poškození po chemoterapii a radioterapii, například polyneuropatie indukovaná chemoterapií.

- **Bolest smíšená:** má současně vlastnosti nociceptorové i neuropatické bolesti. Příklady: nádor v oblasti malé pánve, který prorůstá do kostí a svalů pánevní stěny a současně destruuje nervové pleteně.

12.6 Obecné rozdělení druhů léčby onkologické bolesti

Pokud je to možné, je třeba vždy využívat potenciálu **protinádorové (kauzální) léčby** k zmenšení velikosti nádoru, popř. jeho aktivity. Současně s protinádorovou léčbou a také při přetrvávání bolesti po jejím ukončení podáváme **analgetickou (symptomatickou) léčbu**.

12.7 Protinádorové modalit v léčbě bolesti

- Chirurgická intervence (radikální nebo paliativní)
- Radioterapie (kurativní nebo nekurativní)
 1. Teleradioterapie
 2. Brachyradioterapie
 3. Otevřené zářiče (izotopy)
- Chemoterapie a hormonální terapie
 1. Symptomatické postupy léčby bolesti
 2. Systémové podávání analgetik a koanalgetik
- Metody interevenční analgezie
- Neuroablativní postupy
- Rehabilitační a fyzikální léčba
- Psychoterapie

12.8 Obecná pravidla farmakologické léčby (NCCN 2022 The National Comprehensive Cancer Network®)

1. Při léčbě se řídíme především pacientovým údajem o intenzitě a charakteru bolesti.
2. Při volbě analgetika vycházíme z typu bolesti (somatická, viscerální, neuropatická, smíšená – viz výše) a intenzity bolesti.
3. Léčbu somatické, viscerální a smíšené bolesti zahajujeme podáním analgetik.
4. Analgetika volíme podle intenzity bolesti. Schematicky tento přístup znázorňuje třístupňový analgetický „žebříček“ WHO (viz **tab. 1**). Při mírné bolesti zahajujeme léčbu analgetiky 1. stupně, při středně silné bolesti volíme analgetika 2. stupně (obvykle v kombinaci s analgetiky 1. stupně). Při silné bolesti podáváme analgetika 3. stupně.
5. Pomocné léky („adjuvantní analgetika“, „koanalgetika“) podáváme současně s analgetiky podle charakteru bolesti.
6. V léčbě neuropatické a smíšené bolesti zahajujeme léčbu podáváním koanalgetik pro léčbu neuropatické bolesti (antikonzulziva, antidepresiva) a v případě nedostatečného efektu přidáváme analgetika (obvykle 2. nebo 3. stupně).
7. Při trvalé bolesti podáváme analgetika v pravidelných časových intervalech („podle hodin“). Délka intervalu závisí na farmakokinetických vlastnostech jednotlivých léků a lékových forem.
8. Dávku analgetika stanovujeme vždy individuálně podle analgetického účinku a nežádoucích účinků.
9. Dáváme přednost co nejméně invazivnímu způsobu podání. Pro dlouhodobou léčbu je výhodné podání perorální

a transdermální. V případě nemožnosti těchto způsobů podání lze některá analgetika podávat parenterálně, subkutánně nebo rektálně.

10. Pouze menší část nemocných potřebuje k tlumení chronické bolesti injekční analgetika. Léky lze podávat formou jednotlivých dávek v pravidelných intervalech nebo formou kontinuální subkutánní nebo intravenózní infuze.
11. Pravidelně hodnotíme výskyt nežádoucích účinků. Výskyt nežádoucích účinků není důvodem k přerušení podávání analgetik, ale k léčbě a řešení těchto nežádoucích účinků.
12. Pacientovi je třeba vystavit písemný časový plán užívání léků s informací o důvodu jejich nasazení a kontakt na lékaře pro případ výskytu závažných nežádoucích účinků.
13. Pacienta je třeba poučit o pravidlech užívání volně prodejných léků a přípravků k léčbě bolesti či potravinových doplňků na bolest a uklidnění

Analgetika I. stupně žebříčku WHO (neopioidní analgetika)

- Jsou indikována v monoterapii k léčbě mírné a středně silné nociceptivní somatické a viscerální bolesti. Pro léčbu silné bolesti je třeba vždy kombinace s opioidy.
- Pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce není během 1–2 dnů dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je indikován přechod na analgetika II. nebo III. stupně žebříčku podle WHO.
- Zvyšování dávek neopioidních analgetik nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede k posílení analgetického účinku, ale pouze zvyšuje riziko závažných nežádoucích účinků.
- Mezi pacienty existuje velká interindividuální variabilita nejen analgetického účinku, ale také výskytu nežádoucích účinků jednotlivých analgetik. Při nedostatečném efektu nebo špatné toleranci daného léčiva je někdy vhodné postupně zkusit jiné neopioidní analgetikum.
- V léčbě nádorové bolesti je při pravidelném dlouhodobém užívání třeba zvýšené opatrnosti s ohledem na obecně vyšší riziko renální, gastrointestinální a kardiální toxicity, stejně jako obecně vyšší riziko trombocytopenie a krvácivých komplikací.
- Kombinace paracetamolu nebo metamizolu s nesteroidními antiflogistiky (NSA) zvyšuje analgetický účinek.
- Kombinace paracetamolu a metamizolu není racionální a není evidence pro její účinnost.
- Kombinace více typů nesteroidních antiflogistik není racionální a doporučená zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

Analgetika II. stupně žebříčku WHO („slabé“ opioidy)

- Jsou indikována k léčbě středně silné a silné bolesti. Výhodné je podání v kombinaci s neopioidními analgetiky a koanalgetiky.
- Dávku je třeba podle léčebného efektu postupně zvyšovat až po maximální denní dávku (viz **tab. 6**). Obvykle další zvyšování analgetické dávky nevede k zvýšení analgetického účinnosti, ale pouze k zvýraznění nežádoucích účinků.
- Pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce (v kombinaci s neopioidními analgetiky) není do několika dnů

Tab. 6: Přehled slabých opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá počáteční dávka	Max. denní dávka
Kodein	p.o.	30–60 min	4× 30 mg	4× 60 mg
Dihydrokodein	p.o.	2–3 h	2× 60 mg	2× 120 mg
Tramadol	p.o., p.r., i.v., i.m., s.c.	20–30 min	4× 50 mg	2× 200 mg

dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je třeba zvážit přechod na analgetika III. stupně podle WHO.

- Narůstá evidence, že i v případě středně silné nádorové bolesti je výhodnější zahájit léčbu přímo malými dávkami silných opioidů než podávat tramadol a paracetamol.
- V případě silné bolesti působené nádorem je indikováno podání silných opioidů (analgetika III. stupně podle WHO) bez předchozí léčby slabými opioidy.

Analgetika III. stupně analgetického žebříčku WHO („silné“ opioidy)

- Silné opioidy jsou základní lékovou skupinou pro léčbu silné nádorové bolesti.

- 60–90 % onkologických pacientů v pokročilé fázi onemocnění trpí bolestmi, které vyžadují léčbu silnými opioidy.
- Silné opioidy jsou indikovány vždy, když se bolest nedaří zmírnit slabšími analgetiky (slabými opioidy a neopioidními analgetiky), a to bez ohledu na prognózu základního onemocnění.
- Dávku postupně zvyšujeme („titrujeme“) podle analgetického účinku a míry nežádoucích účinků. Rychlost zvyšování dávky závisí na intenzitě bolesti a farmakologických vlastnostech léku. Obvyklé počáteční dávky u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni silnými opioidy, uvádí **tab. 7**. Pokud při dané dávce není bolest dostatečně tlumena, zvýšíme dávku o 30–50 %.

Tab. 7: Přehled silných opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Trvání účinku	Obvyklá počáteční dávka	Max. denní dávka	Poznámka
Morfin s rychlým uvolňováním	p.o., p.r., s.c., i.m., i.v.	20–30 min	4–6 h	10 mg á 4 hod	Není stanovena	Ekvianalgetické poměrné dávky: p.o. : p.r. = 1 : 1 p.o. : s.c. = 2–3 : 1 p.o. : i.v. = 3 : 1 Intramuskulární podání morfinu je třeba považovat za obsoletní.
Morfin s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	3–5 h	12 h	30 mg á 12 hod	Není stanovena	
Fentanyl TTS	náplast	8–12 h	75 hodin	25 ug/h	Není stanovena	
Oxycodon s řízeným uvolňováním	p.o.	1–3 h	8–12 h	10 mg á 12 hod	Není stanovena	
Oxycodon s rychlým uvolňováním	p.o.	30 minut	4–6 h	5–10 mg	Není stanovena	
Buprenorfin TDS	náplast	10–12 h	72 h	35 ug/h	140 ug/h	
Hydromorfon s řízeným uvolňováním	p.o.	3–5 h	12 h	4–6 mg á 12 hod	Není stanovena	
Tapentadol hydrochlorid s řízeným uvolňováním	p.o.	3–6 h	12 h	50 mg á 12 h	500 mg	zvýšená úhrada *
Tapentadol hydrochlorid s rychlým uvolňováním	p.o.	60–90 min	4 h	50 mg á 4–6 h	500–700 mg	
Metadon	p.o.	15–20 min	8–24 h	2 mg á 8–12 h	Není stanovena	Velká variabilita biologického poločasu (8–45 h) vede k velkým rozdílům v individuální dávce a dávkovému intervalu.
Silné opioidy, které nejsou vhodné k léčbě chronické nádorové bolesti, nebo s jejich užitím v této indikaci nejsou dostatečné zkušenosti.						
Pethidin Piritramid Sufentanil Remifentanil						

*Tapentadol hydrochlorid v lékové formě s prodlouženým uvolňováním je hrazen v indikaci léčby silné chronické nenádorové bolesti u pacientů, u kterých došlo k přerušení léčby silnými opioidy (oxycodon, fentanyl, buprenorfin, hydromorfon), a to prokazatelně z důvodu nežádoucích účinků řádně zaznamenaných v klinické dokumentaci a spojených s touto léčbou

- K nalezení účinné dávky jsou výhodnější lékové formy s rychlým uvolňováním. Při použití lékových forem s řízeným uvolňováním je třeba k posouzení účinnosti dané dávky vyčkat až do dosažení vyrovnané plazmatické koncentrace (u perorálních forem s řízeným uvolňováním morfinu, hydromorfonu a oxycodonu a tepentadolu 3 dny, u transdermálního fentanylu a buprenorfinu 5–7 dní, u metadonu 7 dní). Teprve potom lze rozhodnout o potřebě navýšení dávky.
- Je výhodné kombinovat silné opioidy s neopioidními analgetiky a koanalgetiky.
- Obvykle není přínosné kombinovat v dlouhodobé pravidelné medikaci silné a slabé opioidy. Existují data, že kombinace transdermálního fentanylu a tramadolu může být v některých klinických situacích výhodná. Tento postup ale zatím nelze považovat za standardní.
- Je nevhodné kombinovat parciální agonisty/antagonisty a čisté agonisty opioidních receptorů (např. pentazocin a morfin). Tato kombinace může vést ke snížení analgetického účinku a zvýraznění nežádoucích účinků.
- Kombinace dvou silných opioidů (duální opioidní terapie) může být za některých okolností výhodná. V kontextu nádorové bolesti se nejčastěji užívá kombinace Fentanylu TDS a oxycodon nebo silný opioid a metadon.
- Nejvyšší denní dávka není u silných opioidů stanovena. U většiny pacientů s nádorovou bolestí je ale dosaženo uspokojivé kontroly bolesti denní dávkou ≤ 300 mg ekvivalentu morfinu p.o. (OME). Tuto dávku je třeba považovat za „relativní stropovou dávku“. Pokud bolest pacienta vyžaduje dávky výrazně vyšší, je třeba pátrat po další příčině (např. výrazný psychologický nebo existenciální distres, maladaptace na situaci nádorové nemoci nebo rozvoj tolerance nebo opioidy indukované hyperalgie).
- Mezi pacienty existuje velká variabilita účinku a nežádoucích účinků jednotlivých opioidů. Při nevýhodném poměru analgezie a nežádoucích účinků a/ nebo vzniku tolerance na určitý opioid, je výhodné vyměnit za jiný opioid (tzv. „rotace opioidů“) viz **tab. 7**.
- Při stanovení dávky nového opioidu vycházíme z ekvivalenční dávky (dávky různých analgetik se stejným analgetickým účinkem). Viz **tab. 8**. Vypočítanou dávku nového opioidu vzhledem k nekompletní zkřížené toleranci obvykle redukuje o 30 % a následně titrujeme podle účinku a nežádoucích účinků.

12.9 Léčba průlomové bolesti

Intenzita bolesti u většiny pacientů s chronickou bolestí v průběhu dne významně kolísá. Období relativně dobře zmírněné bolesti se střídají s epizodami, kdy pacient vnímá bolest jako silnou a velmi nepříjemnou. Příčinou těchto epizodických zhoršení intenzity bolesti mohou být faktory, které souvisí:

Tab. 8: Základní strategie rotace z jiného opioidu na metadon

Překrývání s odstupňovaným ekvivalenčním poměrem („overlap strategy“)	<p>Den 1 Sniž původní opioid o třetinu; zahaj podávání metadonu po 8 hodinách. Pro výpočet denní dávky metadonu použij následující poměr: 4:1 <90 mg morfinového ekvivalentu (OME) 8:1 90–300 mg OME 10:1 >300 mg OME 20:1 >1 000 mg OME</p> <p>Den 2 Pokud je bolest dobře zmírněná, sniž dávku původního opioidu na 30 % původní dávky; dávku metadonu zvyšuj pouze v případě středně silné až silné bolesti. Řešení průlomové bolesti pomocí krátkodobě působících lékových forem opioidů (morfin IR, TMF).</p> <p>Den 3 Vysaď původní opioid. Metadon zvyšuj pouze při objevení středně silné až silné bolesti. Jako záchrannou dávku lze podat 10 % celkové dávky metadonu, nejvýše 3× denně.</p>
Ukončení – zahájení s odstupňovaným ekvivalenčním poměrem („stop-start strategy“)	<p>Vysaď původní opioid.</p> <p>Začni podávat metadon v denní dávce stanovené podle dávky původního opioidu (nejvýše ale 30 mg/den): 4:1 <90 mg morfinového ekvivalentu (OME). 8:1 90–300 mg OME 10:1 >300 mg OME 20:1 >1 000 mg OME Denní dávku metadonu rozděl do 3 dávek (po 8 h). Jako záchrannou medikaci užíj 15 % denní dávky metadonu, nejvýše 4× denně.</p>
Ukončení – zahájení s podáváním metadonu podle potřeby	<p>Vysaď původní opioid.</p> <p>Začni podávat metadon v jedné denní dávce odpovídající 10 % OME původního opioidu; nejvýše však 30 mg denně. V případě středně silné až silné bolesti podávej jako záchrannou dávku metadon (10 % denní dávky) nejvýše každé 3 hodiny. V den 6 rozděl celkovou dávku metadonu za posledních 48 hodin (den 4+5) na čtvrtinu a tuto dávku dále podávej po 12 h.</p>
Při výpočtu dávky metadonu se vychází z denní dávky původního opioidu vyjádřené jako analgetický ekvivalent perorálního morfinu (oral morphine equivalent – OME).	

- *s etiopatogenezi bolestivého stavu* (např. pohybem vyvolaná bolest při lokální zánětlivé hyperalgezi u kostních metastáz nebo kolikovitě bolesti při interferenci nádoru s peristaltickou vlnou);
- *s vnímáním a tolerancí bolesti na straně pacienta* (únava, úzkost, deprese a frustrace významně ovlivňují zpracování nocicepční aferentace a snižují toleranci bolesti);
- *s farmakokinetikou podávané analgetické léčby* (např. přechodný pokles plazmatické koncentrace analgetika pod terapeutickou hladinu při nesprávném dávkovém intervalu).

V posledních letech se především v kontextu nádorové bolesti ujalo označení „průlomová“ bolest (breakthrough pain). Klasická definice charakterizuje průlomovou bolest (PB) jako „tranzitorní exacerbaci bolesti, která nastupuje buď spontánně nebo v závislosti na specifickém předvídatelném nebo nepředvídatelném vyvolávajícím faktoru i přes stabilně a adekvátně kontrolovanou základní bolest“.

Včasně zahájení léčby atak průlomových bolestí je prevencí neadekvátního zvyšování základní dávky opioidu a brání následné kumulaci nežádoucích účinků léčby opioidy. Optimální lék pro léčbu průlomové bolesti má rychlý a relativně krátkodobý účinek, minimum nežádoucích účinků a malé riziko lékových interakcí. Typ zvolené léčby se bude lišit pro průlomovou bolest s rychlým (5–10 minut) nebo pozvolným (30–40 minut) nástupem epizody bolesti.

Průlomová bolest je spíše souhrnným označením pro heterogenní skupinu bolestivých stavů. Z hlediska patogenetického mechanismu může být PB nociceptivní somatická (např. kostní metastázy), nociceptivní viscerální (např. distenze nebo okluze střeva), neuropatická (komprese nervových kořenů, hyperestetické oblasti) nebo smíšená (komprese obratlů).

Definice PB zahrnuje spontánní i incidentální bolest.

- *Incidentální* bolest je vázaná na identifikovatelnou vyvolávající příčinu, např. pohybové aktivity, fyzickou zátěž, defekace, mikce a kašel.
- *Spontánní* bolest se objevuje nečekaně, bez vyvolávající příčiny.

U každého pacienta s epizodickými bolestmi je třeba individuálně nalézt účinnou strategii léčby. Základní strategie léčby průlomové bolesti jsou:

- „Kauzální“ léčba vyvolávající příčiny (např. antitusika, laxativa jako profylaxe zácpy, osteosyntéza patologické fraktury, kyfoplastika, analgetická radioterapie, francouzské hole, chodítka atd.).
- Optimalizace pravidelné „bazální“ analgetické medikace. Je vhodné především při výskytu epizod průlomové bolesti kratších než 10 minut a při výskytu ≥ 4 epizod průlomové bolesti za den).
- Podání „záchranné“ dávky rychle působícího opioidního nebo nepioidního analgetika navíc k pravidelné „bazální“ medikaci.

Pět cílených otázek pro pacienta s průlomovou bolestí:

- Kolikrát za den trpíte průlomovou bolestí?
- Jak rychle bolest dosáhne svého vrcholu?
- Jak dlouho bolest (ataka, epizoda) trvá?
- NRS stupeň (intenzita) průlomové bolesti?
- Jaká užíváte analgetika při průlomové bolesti?

„Záchranná“ analgetická dávka

Při volbě záchranné dávky analgetika je třeba vycházet z intenzity a délky trvání epizody průlomové bolesti. Analgetický účinek a rychlost nástupu účinku by měly odpovídat charakteru epizody PB. Při použití neopioidních analgetik je třeba počítat s nástupem účinku po 10–15 minutách při parenterálním podání a po 20–40 minutách při perorálním podání. Zásadní přínos v léčbě PB znamenají transkukózní formy fentanylu (TMF). Tyto lékové formy lze bezpečně podat u pacientů, kteří již mají určitý stupeň tolerance na opioidy (podle SPC lze TMF podat u pacientů léčených ekvivalentem ≥ 60 mg perorálního morfinu p.o.). Velikost terapeutické záchranné dávky opioidu je třeba individuálně nastavit. U perorálního a parenterálního morfinu se tato dávka pohybuje v rozmezí 10–20 % celkové denní dávky. Základní charakteristiky opioidů užívaných v léčbě průlomové bolesti uvádí **tab. 9**.

Tab. 9: Opioidy užívané v léčbě průlomové nádorové bolesti

Opioid	Dávka	Nástup účinku (minuty)
tramadol i.v./s.c.	50–100 mg	5–10
tramadol p.o.	50–100 mg	30–40
morfin i.v.	10–15 % denní dávky	5–10
morfin s.c.	10–15 % denní dávky	15
morfin IR p.o.	10–15 % denní dávky	30–40
oxycodone IR p.o.	10–15 % denní dávky	30–40
metadon	10 % denní dávky	10–15
sublingvální fentanyl (tbl.)	100–800 mcg	15
bukální fentanyl (tbl.)	100–800 mcg	15
bukální fentanyl (film)	100–800 mcg	15
nazální fentanyl (sprej)	50–400 mcg	10–15

Epizodická/průlomová bolest očekávatelná

Pokud u nemocného dochází k vzplanutí bolesti pravidelně a očekávatelně při některých pohybech nebo činnostech, lze v některých případech pacienta před danou epizodou bolesti preventivně „premedikovat“.

- U opioidů se doporučuje jednorázově 10–20 % celkové denní dávky, u neopioidních analgetik cca 30 % celkové denní dávky;
- dávku je třeba podat v náležitém časovém předstihu (injekce minimálně 10 minut, TMF 15 minut, perorální formy 30 minut).

Epizodická/průlomová bolest neočekávatelná

Při epizodách silné průlomové bolesti, které nejsou předikovatelné, kombinujeme dvě základní strategie:

- *Zvýšení denní dávky pravidelně podávaných analgetik* (u opioidů obvykle o 30–50 %), u neopioidních analgetik až na úroveň stropové dávky;
- podání tzv. *záchranné dávky*, tedy dávky rychle působícího analgetika. U opioidů obvykle stačí 10–20 % celkové denní dávky, někdy však až 50 % této dávky. U neopioidních analgetik se obvykle doporučuje cca 30 % celkové denní dávky. Je však třeba opatrnosti, abychom nepřekračovali maximální denní bezpečnou dávku.
- Při velmi krátkých epizodách (trvání <10 minut) velmi silných bolestí je základní strategií zvýšení základní analgetické dávky.

Od průlomové bolesti je třeba odlišit **bolest na konci dávkového intervalu**.

- Pokud se bolest vyskytuje pravidelně několik posledních hodin před užitím další dávky analgetika, znamená to, že jednotlivá dávka analgetika je příliš nízká, popř. dávkový interval příliš dlouhý. V této situaci obvykle indikujeme **zvýšení jednotlivé dávky** nebo **zkrácení dávkového intervalu**.
- Někdy je třeba opioidy s řízeným uvolňováním podávat v kratších než obvyklých intervalech (přibližně 15 % pacientů potřebuje měnit náplasti fentanylu po 48 h, u 10–20 % nemocných je doba účinku retardovaného morfinu a oxycodonu pouze 8–10 h a lék je třeba užívat 3× denně).

Stanovení účinné dávky transmukózního fentanylu

Léčivé přípravky TMF jsou z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazeny v indikaci průlomové bolesti u dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem a s optimalizovanou základní terapií chronické nádorové bolesti v případě, že selhala léčba podáním záchranné dávky neopioidních a opioidních analgetik v jiné lékové formě. Léčba přípravkem bude přerušena, pokud pacient neudává další výskyt epizod průlomové bolesti.

- 1. Bukální a sublingvální tablety.** Pokud není dosaženo adekvátní analgezie do 15–20 minut od podání jedné tablety 100 mcg, lze užít druhou tabletu 100 mcg. Pokud nedosáhneme dostatečné úlevy, mělo by se při léčbě další epizody průlomové bolesti zvážit zvýšení dávky na další vyšší dostupnou sílu (200 mcg). Při jedné epizodě PB by neměly být použity více než 2 dávky zvolené síly. Dávky vyšší než 800 mcg nebyly v klinických studiích hodnoceny.

- 2. Nosní sprej.** Pokud není dosaženo adekvátní analgezie do 10 minut od aplikace dávky 50 mcg, lze aplikovat druhou dávku stejné síly. Pokud není dosaženo dostatečné úlevy, mělo by se při léčbě další epizody průlomové bolesti zvážit zvýšení dávky na další vyšší dostupnou sílu (100 mcg...200 mcg). Při jedné epizodě by neměly být použity více než 2 dávky zvolené síly. Maximální dávka k řešení epizody průlomové bolesti je 400 mcg (2×200 mcg).

Udržovací léčba: jakmile byla během titrace stanovena účinná dávka, měla by být tato dávka aplikována nejvýše 4× denně. Při titraci i při udržovací léčbě je třeba před léčbou další epizody průlomové bolesti vyčkat nejméně 4 hodiny.

Výše popsaná individuální titrace účinné záchranné dávky TMF, která začíná vždy nejnižšími dávkami, vychází z SPC pro jednotlivé přípravky. V klinické praxi je ale stále častěji využíván postup, kdy iniciální dávka TMF závisí na velikosti dávky pravidelné opioidní medikace. U vyšších bazálních opioidních dávek zahajujeme léčbu vyššími dávkami TMF.

AA (koanalgetika)

Jako pomocná analgetika označujeme lékové skupiny, které se podávají současně s analgetiky v léčbě určitých specifických bolestivých stavů. Podle tohoto kritéria bývají dělena na koanalgetika k léčbě:

- kostní bolesti,
- neuropatické bolesti,
- viscerální bolesti (při maligní střevní obstrukci),
- centrální neuropatické bolesti a bolesti při intrakraniální hypertenzi.

12.10 Kostní nádorová bolest

Jedná se obvykle o převážně nocicepční somatickou bolest. Někdy je přítomna významná neuropatická složka. Při léčbě užíváme kombinaci opioidních a neopioidních analgetik. Při vyjádřené neuropatické složce přidáváme antikonvulziva nebo antidepresiva (viz **tab. 10**). Analgetický efekt bisfosfonátů a denosumabu (viz **tab. 10**) byl prokázán u kostního postižení při nádoru prsu, prostaty, plic, ledviny a mnohočetného myelomu. U pacientů s bolestmi při rozsáhlém metastatickém postižením skeletu lze formou terapeutického pokusu přidat kortikoidy (např. prednisolon 20–40 mg, dexametazon 4–8 mg). Pokud není do 5 dnů patrný významný klinický efekt, je vhodné kortikoidy vysadit.

12.11 Viscerální bolest

Při léčbě viscerální bolesti používáme kromě analgetik také spasmolytika (viz **tab. 10**). V případě bolesti z distenze pouzdra jater nebo sleziny bývají účinné kortikoidy.

12.12 Neuropatická bolest

Maligní neuropatická bolest bývá dělena na bolest vyvolanou útlakem nervových struktur a poškozením nervových struktur. Přejít mezi oběma typy je plynulý. U bolesti

Tab. 10: Nejčastěji používaná AA

Typ bolesti	Koanalgetika	Obvyklá denní dávka v mg/p.o.
Neuropatické bolesti	Gabapentin	300–600–900–1 800–3 600
	Pregabalin	75–150–300–600
	Carbamazepin	600–1 600
	Amitriptylin	25–75–100
	Dosulepin	25–75–120
	Duloxetin	60–120
	Venlafaxin	75–225
Centrální bolesti, intrakraniální hypertenze, viscerální bolesti	Dexametazon	8–24
Koanalgetika pro léčbu kostní nádorové nemoci (BMA – bone modifying agents)	Zoledronát	4 mg/3 měsíce i.v.
	Denosumab	120 mg s.c./ 4 týdny
Viscerální bolesti	Butylscopolamin	60–120 mg p.o.

vyvolaných kompresí nervových struktur (nejčastěji akutní fáze maligní míšní komprese, útlak nervových pletení tumorózní expanzí v pánvi) obvykle zahajujeme léčbu kombinací analgetik a kortikoidů. Při nedostatečném efektu přidáváme koanalgetika ze skupiny antikonvulziv a antidepresiv. U bolesti vyvolané poškozením nervových struktur (např. infiltrace brachialního plexu Pancoastovým tumorem, interkosto-brachiální neuralgie po mastektomii a bolestivé neuropatie po chemoterapii) zahajujeme léčbu antikonvulzivy a/nebo antidepresivy a v případě nedostatečného účinku přidáváme analgetika (nejčastěji opioidní).

12.13 Bolest při nitrolební hypertenzi

Farmakologická léčba spočívá v antiedematózní terapii (manitol i.v., kortikoidy i.v. nebo p.o.) a aplikaci analgetik.

Nejčastější nežádoucí účinky opioidů a jejich řešení

Výskyt nežádoucích účinků není důvodem k přerušení podávání analgetik, ale k léčbě a aktivnímu řešení těchto nežádoucích účinků. Pacienta je třeba na výskyt nežádoucích účinků připravit a současně stanovit plán jejich léčby. O úspěšné farmakologické léčbě nádorové bolesti lze hovořit pouze tehdy, pokud prospěch analgezie jasně převažuje nad zátěží nežádoucích účinků.

Některé nežádoucí účinky se vyskytují převážně na začátku léčby (např. nevolnost, zvracení), jiné trvají po celou dobu užívání opioidů (např. zácpa a pocení). Některé nežádoucí účinky nabývají na významu až při dlouhodobém užívání (hypogonadismus a imunosuprese). Klinicky nejvýznamnější nežádoucí účinky při dlouhodobé léčbě opioidy u onkologických pacientů jsou zácpa, nevolnost a zvracení a celkový útlum (sedace). Při řešení nežádoucích účinků opioidů lze obecně využít následující strategie:

1. snížení systémové dávky opioidů (např. přidáním neopiooidních analgetik nebo koanalgetik, využití metod regionální analgezie, neuroablativní metody, radioterapie);

2. změna druhu nebo aplikační formy opioidu, tzv. rotace (viz výše, 12.8);
3. farmakologická léčba nežádoucích účinků; (podání antagonistů opioidních receptorů).

Zácpa

- Opioidy navozená zácpa (opioid induced constipation – OIC) je součástí syndromu opioidy navozené střevní dysfunkce (opioid induced bowel dysfunction – OIBD), která se kromě zácpy může manifestovat jako chronická nauzea, zpomalené vyprazdňování žaludku, zvýšená plynatost a křeče v břiše.
- Zácpa se vyskytuje u více než poloviny onkologických pacientů léčených opioidy. Trvá obvykle po celou dobu užívání opioidů a může velmi negativně ovlivnit kvalitu života pacientů.
- Tendence k zácpě je u onkologických pacientů potencována řadou dalších faktorů (ostatní léky: např. tricyklická antidepresiva a spasmolytika, setróny, omezená mobilita, malnutrice, dehydratace, dysfunkce autonomního nervového systému po chemoterapii).
- U některých pacientů musíme po celou dobu užívání silných opioidů pravidelně podávat laxativa. Předpokladem účinku laxativ je dobrá hydratace (alespoň 2 l tekutin denně).
- Obvykle začínáme s osmotickými a změkčujícími laxativy (*macrogol 10 g*, *lactulosa* 10–60 ml, *MgSO₄* 10–30 g ve vodném roztoku). Pokud není efekt dostatečný, přidáme kontaktní laxativa (*list senny* – vývar z 1,5–3 g listu v 250 ml vody, *bisacodyl* 5–15 mg per os). Někdy je účinná rektální aplikace laxativ, např. *glycerinový čípek*, *bisacodylový čípek* a malé nálevy *docusátu*. Často je třeba laxativa kombinovat.
- U refrakterní zácpy způsobené orálním podáním opioidů je výhodné přejít na transdermální lékové formy.
- Pokud ani po přechodu na transdermální opioidy (fentanyl TTS, buprenorfin TDS) nedojde k ústupu zácpy, je třeba zvážit podání kombinovaného preparátu oxycodon/naloxon nebo specifické léčby OIC podáním periferního antagonisty opioidních receptorů naloxegolu.

Nevolnost a zvracení

- Vyskytuje se často (40–60 % pacientů) na začátku podávání silných opioidů. Po 7–10 dnech na ní obvykle vzniká tolerance.
- Během prvního týdne léčby silnými opioidy je výhodné podávat profylakticky antiemetika (např. *metoklopramid* 10 mg á 6–8 h, *haloperidol* 1–2 mg/2–3× denně, *olanzapin* 5 mg / v 1–2× denně). Většina pacientů může antiemetickou léčbu po týdnu ukončit. Někdy je třeba antiemetika podávat dlouhodobě.
- Při dlouhodobé nevolnosti při užívání daného opioidu je vhodné zvážit změnu druhu („rotaci“) opioidu.

Celkový útlum (sedace)

- Vyskytuje se obvykle na začátku léčby (1–2 týdny). U většiny nemocných se na sedativní účinek opioidů rozvíjí tolerance.
- Pokud je pacient o možnosti sedace na začátku léčby informován a počítá s ní, obvykle ji mnohem lépe snáší.
- Při léčbě vysokými dávkami silných opioidů – ekvivalent stovek miligramů – je sedace častá. Lékař musí spolu s nemocným stanovit, zda je pro nemocného tento nežádoucí účinek významný.
- Při významné přetrvávající sedaci je doporučeno zvážit změnu druhu opioidu.
- Pokud není změnou druhu opioidu dosaženo zmírnění celkového útlumu, je třeba zvážit použití intervenčních metod analgezie (intraspinální aplikace analgetik, neurodestruktivní intervence). Pacienta je třeba odeslat na specializované pracoviště léčby bolesti.

Hyperalgezie

- U některých pacientů léčených vysokými dávkami opioidů se postupně rozvíjí opiody indukovaná hyperalgezie, která se projevuje paradoxní bolestí.

- Pacient udává výraznou bolestivost, která neodpovídá rozsahu nádorového postižení a někdy dosahuje až stupně generalizované hyperalgezie. Další zvyšování dávky opioidů způsobuje pouze prohloubení bolestivosti. Tato opioidy navozená hyperalgezie představuje bolestivý stav vyvolaný neurotoxicitou opioidů.
- Léčba spočívá především ve výrazném snížení dávky opioidů a v rotaci opioidů.
- Existuje evidence o účinku ketaminu i.v. nebo s.c. Počáteční bolus 0,5 mg/kg a následně kontinuální infuzi rychlostí 0,25 mg/kg/h.
- Alternativu představuje podání lidocainu i.v. (doporučuje se začít dávkou 1–3 mg/kg během 20–30 minut, poté kontinuální infuzi 0,5–2 mg/kg/h).

Hypogonadismus a imunosupresivní působení opioidů

- Při dlouhodobém podávání silných opioidů u části pacientů dochází k rozvoji hypogonadismu, který se klinicky projevuje sexuální dysfunkcí (ztráta libida, poruchy erekce), ale také úbytkem svalové hmoty, zvýšenou únavou a osteoporózou.
 - Léčba spočívá v redukci až úplném vysazení opioidu.
 - Pokud není snížení dávky možné, je při prokázaném hypogonadismu indikovaná hormonální substituce (testosteron, HRT).
- Dlouhodobé užívání opioidů může vést ke snížení buněčné i humorální imunity. V současné době není jasné, zda je tato skutečnost u onkologických pacientů klinicky významná (zdá může mít vliv na průběh nádorové nemoci a na četnost a závažnost infekčních komplikací).
- Při dlouhodobém užívání vyšších dávek opioidů je třeba tuto možnost zvažovat v diferenciální diagnostice projevů imunodeficitu.

13 FARMAKOTERAPIE BOLESTÍ U SPECIFICKÝCH BOLESTIVÝCH SYNDROMŮ

13.1 Farmakoterapie bolesti zad

Bolesti zad jsou nejčastěji způsobeny primárním vertebrógením onemocněním. Roční prevalence výskytu bolesti zad se udává mezi 15–45 %, celoživotní prevalence je 60–90 %. Chronické bolesti bederní páteře se vyskytují u 3–7 % dospělé populace a jsou příčinou 1/3 všech pracovních neschopností. Nejčastěji bývá postižená bederní oblast páteře, dále krční a hrudní.

Bolesti zad z etiologického hlediska můžeme rozdělit na vertebrógení onemocnění na podkladě funkčních a nespecifických degenerativních změn páteře (spondylóza, diskopatie, spondylartróza) a onemocnění, při kterých je páteř postižena organickým onemocněním specifické nedegenerativní povahy (zánětlivého, metabolického, nádorového nebo traumatického charakteru).

Podle délky trvání rozdělujeme bolesti páteře na akutní (dny až týdny), subchronické a chronické (měsíce až roky).

Podle diagnostických kritérií rozlišujeme:

- nespecifické bolesti zad, které jsou obvykle bez jasného organického původu,
- bolesti zad způsobené organickým postižením páteře, jako jsou např. úrazy, nádory nebo lokální infekce,
- kořenové bolesti způsobené přímým drážděním nervového kořene.

Podle klinické manifestace rozdělujeme vertebrógení poruchy na:

- segmentové syndromy (funkční vertebrógení poruchy), kdy se rozvíjí reflexní změny na okolních měkkých tkáních s rozvojem bolestivých svalových spasmů;
- pseudoradikulární syndromy; bolesti vyzařují do končetin, lokalizace bolesti však neodpovídá dermatomům jednotlivých nervových kořenů;

- kompresivní vertebrogení syndromy, kam se řadí radikulopatie (bolest vyzařuje do končetin v distribuci příslušných nervů), myelopatie, syndrom caudae equinae a neurogení kaudikace při spinální stenóze.

Prvotním léčebným opatřením je krátkodobý klidový režim, který by po odeznění akutních příznaků měl být vystřídán vhodnou pohybovou aktivitou. Ve farmakoterapii akutních bolestí vystačíme obvykle s neopioidními analgetiky – paracetamolem v dostatečných dávkách (650–1 000 mg 3× denně) nebo nesteroidními antiflogistiky (NSA), případně kombinací obojího.

Podávání myorelaxancií je diskutabilní, pro jejich použití neexistuje jednoznačný konsenzus. Většina studií prokazuje při krátkodobém používání zlepšení bolesti. Při jejich podání je však třeba brát v potaz skutečnost, že zejména při dlouhodobější aplikaci může být ovlivněn i tonus normotonických svalů a může se paradoxně narušit rovnováha celého svalového korzetu, v konečném důsledku se zhoršuje i klinický stav nemocného. Myorelaxancia by tedy měla být vždy podávána maximálně uvážlivě a vždy s ohledem na poměr přínosu a potenciálního rizika. Na tuto skutečnost je třeba pomyslet především u myorelaxancií se současným hypnosedativním účinkem, jenž může omezovat pacienta v jeho běžných denních aktivitách. Pokud se pro ně rozhodneme, délka jejich užívání by neměla přesáhnout 5–7 dnů.

Farmakoterapie může být doplněna reflexními obstrukcemi lokálním anestetikem, případně kortikoidem, infuzní terapií, akupunkturou nebo manipulací.

Ve farmakoterapii vycházíme z převažujícího charakteru bolesti. V případě nociceptivní bolesti (převážně lokalizované do oblasti zad) postupujeme podle třístupňového žebříčku léčby bolesti WHO. Ze slabých opioidů volíme tramadol do 400 mg denně nebo dihydrokodein do 240 mg denně, silné opioidy volíme podle intenzity bolesti do dávky ekvianalgetiky odpovídající 120 mg morfinu denně. Při obstrukci volíme tapentadol hydrochlorid nebo kombinovaný preparát oxycodon/naloxon. V případě přítomné neuropatické komponenty bolesti přidáváme k medikaci léky ze skupiny gabapentinoidů (gabapentin 300–600–900–1 800–3 600 mg denně, pregabalin 75–150–300–600 mg denně). U kořenového dráždění je možné

farmakoterapii doplnit aplikací kortikoidů, ať již přímo k postiženému kořenu (PRT), nebo do epidurálního prostoru. Podle strukturálního nálezu je zvažována i případná operační léčba.

Základním předpokladem úspěšné léčby bolesti je prevence, založená na změně životního stylu, pohybových stereotypů, a především na pravidelném cvičení.

13.2 Farmakoterapie bolesti kloubů

Osteoartrtida patří zejména u starší populace mezi velmi frekventovaná onemocnění. Ve věku 60–70 roků trpí tímto onemocněním až 40 % žen a 25 % mužů. Osteoartrtida má několik stupňů, poslední z nich je indikací k provedení totální kloubní endoprotézy.

Zajímavostí je, že zatímco někteří pacienti po provedení totální endoprotézy nemají žádné bolesti, určitá skupina pacientů trpí chronickou bolestí. U této skupiny byl zjištěn zvýšený výskyt některých rizikových faktorů:

- intenzita perioperační bolesti,
- nízký věk,
- ženské pohlaví,
- neléčené komorbidity,
- předcházející operace,
- předoperační deprese.

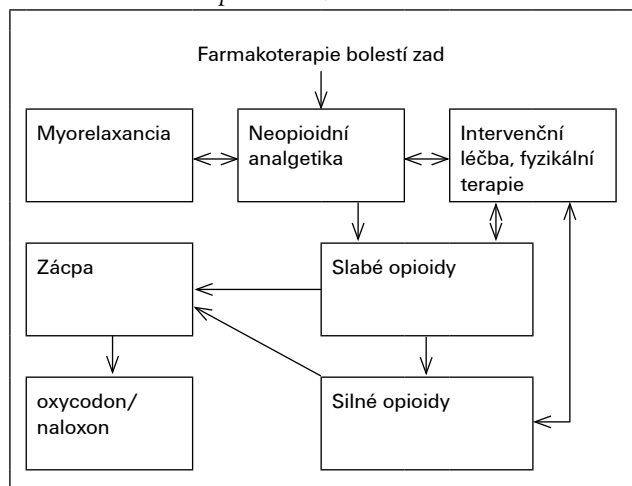
Všechny výše uvedené faktory se mohou podílet na rozvoji postoperační chronické bolesti.

Bolesti bývají pacienty velmi často popisovány jako ostré, palčivé, propagující se. To směřuje k úvahám, že vedle přítomnosti významné zánětlivé komponenty bolesti je přítomná i komponenta neuropatická a na výsledné bolesti se podílí mechanismy centrální senzitivizace.

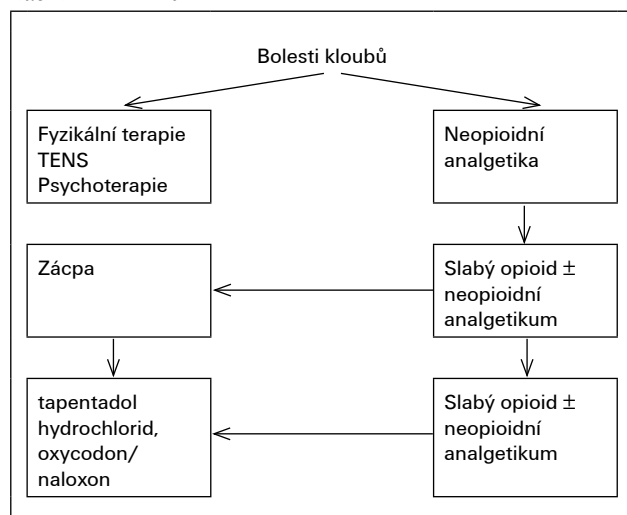
Základní strategie léčby bolesti sice stále vychází ze třístupňového žebříčku léčby bolesti, často však je nutné systémovou léčbu podpořit užíváním NSA, případně antikonvulziv. S dobrým efektem se setkáváme i při lokální aplikaci kortikoidů.

Základním kamenem farmakoterapie bolesti jsou neopioidní analgetika, především ze skupiny NSA. V léčích jednotlivých skupin nejsou preference, můžeme tedy zvolit kterýkoliv

Tab. 11: Farmakoterapie bolestí zad



Tab. 12: Bolesti kloubů



z nich. Pouze v případě nesteroidních antiflogistik volíme spíše COX-2 preferenční léky. Při nedostatečném efektu volíme slabý opioid, v případě jeho selhání silnou opioidní medikaci. Vzhledem k minimálním nežádoucím účinkům je vhodné použít tapentadol hydrochlorid. Dalším vhodným opioidem k léčbě bolesti kloubů je buprenorfin v dávce od 5–40 mikrogramů/hod v transdermálním systému, s výměnou náplasti každých 7 dní.

Některé práce zpochybňují pozici opioidů v léčbě chronické kloubní bolesti a jejich pozici odsouvají pouze k pacientům čekajícím na definitivní chirurgické řešení. S těmito názory však nelze zcela jednoznačně souhlasit, protože v každém případě je opioidní medikace pro pacienty s chronickou bolestí díky dobrému účinku a nízké orgánové toxicitě výhodnější než dlouhodobé užívání NSA, které vede k poškození GIT. Obavy často pramení ze strachu ze vzniku psychické závislosti, to však vyvrací klinická zkušenost, kdy pacienti i po několikaletém užívání silné opioidní medikace jsou schopni po odstranění vyvolávající příčiny bolesti (např. implantace TEP) její dávku výrazně snížit nebo opioidy zcela vysadit. Analgetickou medikací je vhodné doplnit malou dávkou antidepresiv nebo antikonvulziv, a zejména nesmíme zapomínat na vybavení pacienta záchrannou medikací.

Měření intenzity kloubní bolesti se také mírně odlišuje od měření běžné chronické bolesti. Orientačně sice vystačíme s hodnocením na vizuální analogové škále, pro přesnější sledování je však vhodnější dotazník WOMAC, který hodnotí intenzitu bolesti velkých kloubů při provádění pěti základních činností (stoj, chůze, chůze po schodech, v klidu a noční bolesti). Dotazník ICOAP (Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain measure) naopak hodnotí dopad bolesti na náladu, spánek a kvalitu života bez ohledu na vykonávanou námahu.

I u těžkých degenerativních postižení kloubů se nesmí zapomínat na multidisciplinární léčbu, s dobrým efektem se setkáváme s kombinací fyzikální léčby, TENS (transkutánní elektrická nervová stimulace) a psychoterapie.

13.3 Farmakoterapie KRBS

Komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS) je komplex chronických bolestivých stavů vznikajících často

jako komplikace po úrazech nebo chirurgických zákrocích. Příznačný je určitý rozpor v tom, že počáteční, vyvolávající inzult je často nenápadný, ale následek je klinicky významný. Občas však pozorujeme jeho rozvoj i bez anamnézy traumatu či operace. Pro KRBS se často používají i názvy Sudeckova dystrofie, algodystrofie nebo reflexní sympatická dystrofie. Významnou roli při jeho vzniku má pravděpodobně hyperaktivace sympatiku se vznikem poruch v mikrocirkulaci a poruch vedení bolesti. KRBS postihuje obě pohlaví ve všech věkových skupinách. Nejčastěji je referován u žen v mladším a středním věku (60–80 % případů). Riziko vzniku je především u pacientů s existujícím neurologickým postižením, např. syndromem karpálního tunelu nebo po imobilizaci u chronicky nemocných jedinců.

Výskyt KRBS II je udáván okolo 1–3 pacientů na 100 000 u všech případů poškození periferních nervů. Ve spojení s různými zlomeninami, úrazy a poškozením měkkých tkání procento výskytu stoupá. Charakteristická pro KRBS je přítomnost motorických, senzoryckých a vegetativních změn.

Komplexní regionální syndrom se rozděluje do dvou základních skupin:

- KRBS I. typu se objevuje po primárním traumatu nebo i bez něj.
- KRBS II. typu se projevuje po primárním nervovém poškození.

KRBS probíhá v několika stádiích.

Akutní fáze – příznaky jsou ovlivněny sníženou činností sympatiku: zvýšené prokrvení, zvýšená teplota, potivost a lesk kůže, urychlený růst ochlupení a nehtů, místní edém, zarudnutí, snížený rozsah pohybu.

Dystrofická fáze – jako projev zvýšené činnosti sympatiku: snížené prokrvení a snížená teplota kůže, zpomalení růstu ochlupení, lomivost nehtů, edém, omezení rozsahu pohybu, skvrnitá poróza.

Atrofická fáze – jedná se již o často ireverzibilní stadium: tkáňové změny se prohlubují, dochází k postižení svalů, vaziva i kostí, což vede k poruše konfigurace a postavení kloubů. Tato fáze výrazně omezuje pacienta v denních činnostech a soběstačnosti.

Trofické poruchy

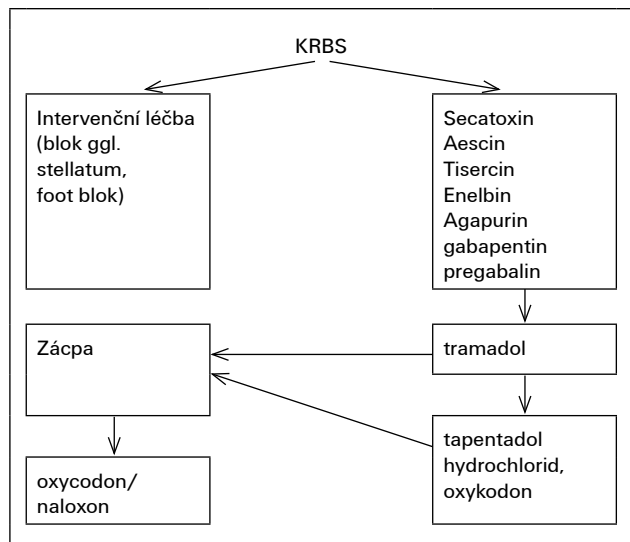
Poruchy se běžně vyskytují až v pozdějších stádiích po týdnech až měsících od primárního postižení. Tyto změny postihují kůži, podkoží, svaly, klouby i kosti, typická je tenká lesklá kůže (glossy skin), vroubkované lámající se nehty, zvýšení nebo snížení růstu chlupů, postižení vazů či aponeuróz kloubů a kostí.

Motorické poruchy jsou častější, patří k nim svalová slabost, třes, dystonie, oslabení svalové síly, které nacházíme téměř u všech pacientů. Klinicky je významné, že rozsah pohybu a svalová síla jsou omezeny především bolestí.

Diagnostika

- **Rtg vyšetření** – může pomoci odhalit skvrnitou osteoporózu.
- **Kvantitativní stanovení poruchy citlivosti** – test chladem (provokuje alodynii).

Tab. 13: KRBS



- **Laserové dopplerovské vyšetření k prokázání změn vazomotorických a sudomotorických**, vyšetření může prokázat anomálie cévního prokrvení kůže na postižené končetině.
- **Termografie** – ukáže asymetrii kožních teplot mezi postiženou a zdravou končetinou.
- **Radionuklidové metody** – třífázová kostní scintigrafie s techneciem 99.
- **MRI** – zobrazuje hlavně patologii měkkých tkání.
- **Kostní denzitometrie** – velmi dobře specifikuje osteoporotické změny.

Léčba

Mezi nejosvědčenější preparáty stále patří Mikešova směs, kterou do léčby uvedli algeziologové v čele s primářem Neradilkem a jež má účinek analgetický, působí na obnovení spánku, úpravu mikrocirkulace a ovlivnění vegetativních změn. Klasické složení je Xanidil, Secatoxin, Prothiaden, Plegomazin. Nyní se používá modifikace Mikešovy směsi, protože Xanidil a Plegomazin se již nevyrobí a medikaci nahrazujeme příbuznými preparáty. V současné době používáme léky ze skupiny gabapentinoïdů (gabapentin, pregabalin) a antidepresiv.

Analgetika se nasazují podle třístupňového žebříčku WHO (tab. 1).

13.4 Farmakoterapie běžných krátkodobých bolestí

Léčba krátkodobých bolestí spočívá především v jejich diagnostice a tam, kde je to možné, i v odstranění vyvolávající příčiny. Nejčastěji se setkáváme s bolestmi hlavy, bolestmi stomatologického původu, akutní bolestí páteře, bolestmi kloubů, bolestmi břicha a bolestmi na hrudníku.

Základ léčby tvoří neopioidní analgetika, vzhledem k předpokládanému krátkodobému užívání medikace volíme některý lék ze skupiny nesteroidních antiflogistik, paracetamol nebo metamizol. Výhodná je kombinace dvou z uvedených preparátů. Současné použití metamizolu a paracetamolu je diskutabilní, objevují se názory, že oba preparáty fungují na stejném principu účinku. U křečovitých bolestí břicha je lékem první volby metamizol. V případě neúčinnosti této léčby je možné přidat některý lék ze skupiny slabých opioidů (tramadol, kodein), jenom výjimečně saháme do skupiny silných opioidů. Velmi výhodné jsou kombinované léky tramadol/paracetamol a kodein/ paracetamol.

13.5 Farmakoterapie fibromyalgie a myofasciálních bolestí

Fibromyalgie obvykle začíná jako únava, která bývá doprovázena narušeným spánkem. Bolest je lokalizována v oblasti krční nebo bederní páteře, vyskytuje se plošná bolest svalů a měkkých tkání. Typická je bolest, kterou lze vyvolat dotykem, tyto spoušťové body se nacházejí nejčastěji v lokalizaci velkých kloubů. Dalšími doprovodnými projevy fibromyalgie je ztuhlost kloubů, parestezie končetin, noční pocení, poruchy nálad, kognitivních funkcí a další nespecifické příznaky.

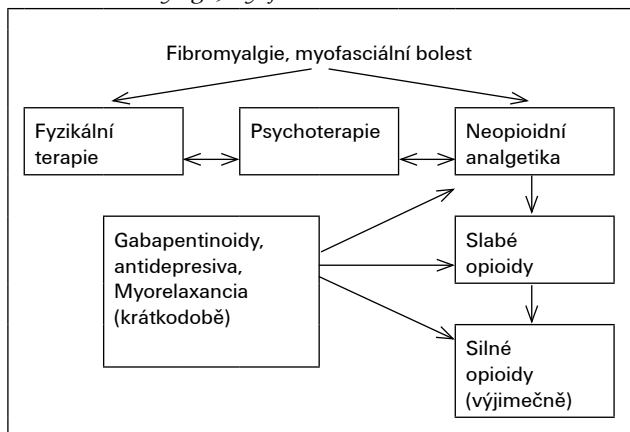
Farmakoterapie fibromyalgie

Pravidla pro farmakoterapii bolesti při fibromyalgii se řídí pravidly pro léčbu chronické nenádorové bolesti a používá se třístupňový analgetický žebříček. Vhodné analgetikum vybíráme podle intenzity a lokalizace bolesti, při volbě koanalgetika přihlídneme k přítomnosti dalších příznaků (zejména k depresi, anxiety). Pokud v léčbě používáme opioidy, přednost mají slabé opioidy v kombinaci s neopioidními analgetiky.

Tab. 14: Farmakoterapie krátkodobých bolestí, dávkování neopioidních analgetik

Léčivo	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka	Max. denní dávka	Poznámka
Analgetika – antipyretika					
Paracetamol	p. o., p. r.	30 min	4 × 500–1 000 mg	4 × 1 000 mg	Minimum nežádoucích účinků
Metamizol	p. o., i. v.	30 min	4 × 500 mg	4 × 1 000 mg	Při dlouhodobém používání riziko agranulocytózy
COX-2 neselektivní NSA					
Ibuprofen	p. o.	15–20 min	4 × 400 mg	4 × 600 mg	
Diklofenak	p. o., p. r., i. m., i. v.	30 min	3 × 50 mg	3 × 50 mg	
Naproxen	p. o.	2 h	2 × 250 mg	2 × 500 mg	
Indometacin	p. r.	60 min	2 × 50 mg	2 × 100 mg	
COX-2 preferenční NSA					
Nimesulid	p. o.	60 min	2 × 100 mg	2 × 100 mg	Maximální délka podávání 15 dní
Aceklfenak	p. o.	60 min	2 × 100 mg	2 × 100 mg	Vhodný i pro dlouhodobější užívání
Meloxicam	p. o., p. r.	90 min	1 × 15 mg	1 × 15 mg	
COX-2 selektivní NSA					
Celecoxib	p. o.	45 min	2 × 100 mg	2 × 200 mg	Nižší riziko gastrotoxicity a krvácení než u neselektivních NSA
Etoricoxib	p. o.	60 min	1 × 60 mg	2 × 60 mg	Nižší riziko gastrotoxicity a krvácení než u neselektivních NSA, vyšší riziko kardiovaskulárních příhod

Tab. 15: Fibromyalgie, myofasciální bolest



Multimodální léčba bolesti u fibromyalgie

Principem léčby je multimodální přístup, který je kombinací analgetik podle analgetického žebříčku, koanalgetik – antidepressiv a/nebo antikonvulziv (zejména pregabalin a gabapentin), fyzikální terapie a psychoterapie.

Myofasciální bolest

Myofasciální bolest je lokalizovaná bolest, která vzniká v důsledku svalového přetížení, nejčastěji v důsledku stresu, opakovaným drobným poškozením nevhodným pohybem. Myofasciální bolest může vyústit ve svalovou slabost, opakované křeče nebo neurologický deficit. Přetížení svalu vyvolá trvalou kontrakci jednotlivých svalových vláken. Spouštěcí body jsou buď silně bolestivé, nebo naopak neaktivní, které mohou postupně způsobit svalovou slabost.

Farmakoterapie myofasciální bolesti

Pravidla pro farmakoterapii bolesti při myofasciálních bolestech se řídí pravidly pro léčbu chronické nenádorové bolesti a používá se třístupňový analgetický žebříček. Vhodné analgetikum vybíráme podle intenzity a lokalizace bolesti, při volbě koanalgetika přihlídneme k přítomnosti dalších příznaků (zejména spasmus, křeče). Pokud v léčbě používáme opioidy, přednost mají slabé opioidy v kombinaci s neopioidními analgetiky.

13.6 Farmakoterapie nenádorové průlomové bolesti

Průlomová bolest je přechodné a náhlé zhoršení chronické bolesti, která je dobře kontrolovaná analgetickou léčbou, obvykle silnými opioidy. Přesto, že se průlomová bolest nejvíce vyskytuje a hlavně sleduje u onkologických pacientů, je potřeba pozornost věnovat také průlomové bolesti nenádorové. Epizody průlomové bolesti se obvykle vyskytují několikrát denně, ale i nepravidelně, například 3–5× týdně a trvají nejčastěji 10 až 60 minut. Průlomovou bolest u nenádorových pacientů můžeme předpokládat, pokud nemocný opakovaně užívá léky mimo doporučené dávkovací schéma

a/nebo se vyhýbá fyzické aktivitě a/nebo omezuje sociální kontakty v důsledku silné, opakované a nepředvídatelné bolesti. Mezi nejčastější bolestivé syndromy s výskytem průlomové bolesti patří bolest dolní části zad, z patofyziologického hlediska je to bolest somatická, neuropatická, viscerální nebo smíšená. Mezi další nenádorová onemocnění s pravděpodobným výskytem průlomové bolesti patří revmatoidní artritida, osteoartritida, migréna, postherpetická neuralgie, fibromyalgie a diabetická polyneuropatie.

Farmakoterapie nenádorové průlomové bolesti

Základní podmínkou pro optimální léčebný výsledek je dobře kontrolovaná základní nenádorová bolest. Vhodné analgetikum vybíráme podle intenzity bolesti, rychlosti nástupu a předpokládané délky bolestivé epizody průlomové bolesti.

Léčba mírně až středně silně bolestivých epizod průlomové bolesti

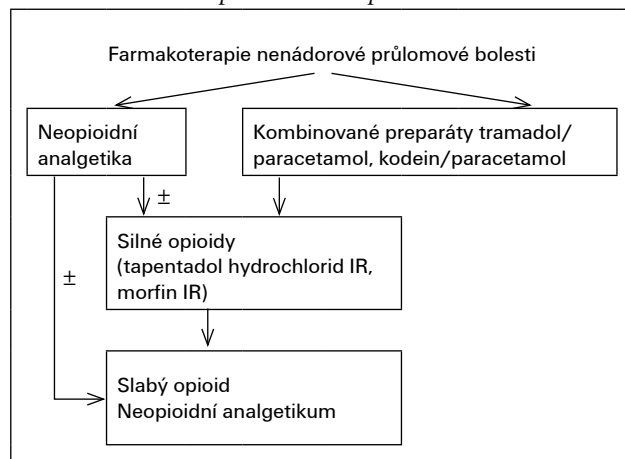
Vhodnými léky k léčbě středně bolestivých atak průlomových bolestí jsou *neopioidní analgetika* (zejména paracetamol) a *kombinovaná léčiva* paracetamolu se slabými opioidy (tramadol, kodein).

Léčba silně bolestivých epizod průlomových bolestí

Vhodnými léky k léčbě silných atak průlomových bolestí jsou *slabé opioidy* (tramadol, zejména ve formě kapek) a *silné opioidy* (tapentadol hydrochlorid IR, morfin IR, oxykodon IR). Ostatní slabé a silné opioidy s řízeným uvolňováním nejsou obvykle pro léčbu průlomové bolesti u nenádorových pacientů indikovány. Opioidy s řízeným uvolňováním (resp. navýšení dávky základní léčby) jsou indikovány, pokud je diagnostikována bolest na konci dávkovacího schématu.

Transmukózní fentanyl jsou v České republice schváleny pouze pro léčbu průlomové bolesti u onkologických pacientů a nelze je zatím použít v indikaci průlomové bolesti nenádorové.

Tab. 16: Farmakoterapie nenádorové průlomové bolesti



13.7 Farmakoterapie diabetické polyneuropatie (DNP)

Podle mezinárodní klasifikace existují tři hlavní typy diabetických neuropatií:

- difuzní neuropatie,
- mononeuropatie,
- radikulopatie nebo polyneuro(radikulo)patie.

Doporučení pro celkovou prevenci diabetické neuropatie zahrnují následující:

- U **diabetu typu 1** je doporučeno časně a účinně regulovat hladinu glukózy, aby se zabránilo rozvoji nebo se oddálil rozvoj distální symetrické polyneuropatie a kardiovaskulární autonomní neuropatie (CAN).
- U **diabetu typu 2** je nutné regulovat glykémii ke zpomalení progresu DNP, je doporučeno zvážit multifaktoriální přístup ovlivňující nejen glykémii, ale také další rizikové faktory, které mohou zabránit vzniku CAN.

Až 50 % pacientů trpících diabetickou periferní neuropatií může mít asymptomatický průběh, což komplikuje možnosti provádění prevence. Nicméně neuropatická bolest může být prvním příznakem, při kterém pacienti vyhledají lékařskou pomoc. Bolest je obvykle popisována deskriptory jako pálivá nebo palčivá s paresteziemi a vystřelováním.

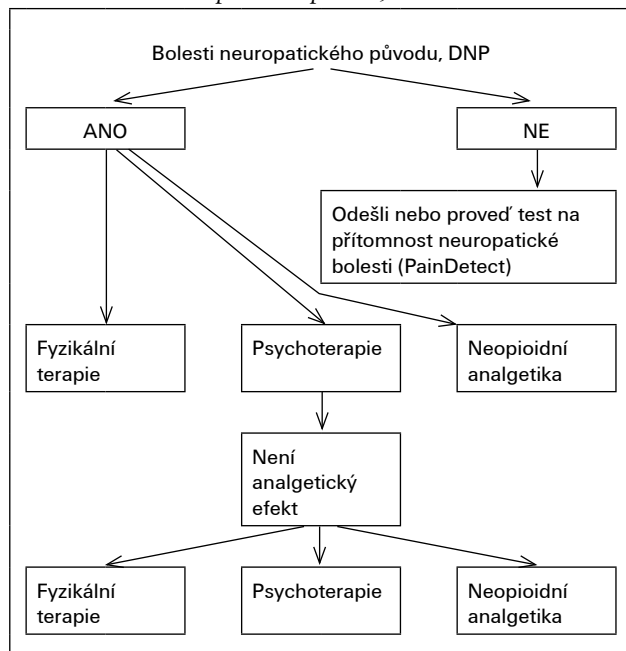
Léky první volby u bolestivé DNP

- **Pregabalin** je účinnou léčbou pro neuropatickou bolest spojenou s diabetickou polyneuropatií. Doporučovány jsou dávky 75–150–300–600 mg za 24 hodin, jeho výhodou je rychlejší nástup účinku ve srovnání s gabapentinem. Nicméně nežádoucí účinky mohou být závažnější, a to zejména u starších pacientů.
- **Duloxetin** je rovněž schválenou a účinnou léčbou bolesti spojenou s diabetickou polyneuropatií. Dávky 60 a 120 mg za 24 hodin prokázaly účinnost při léčbě bolesti. Nežádoucí účinky mohou být závažnější, a to zejména u starších pacientů, ale mohou být zmírněny sníženou dávkou a postupnou titrací.

Léky druhé a třetí volby u bolestivé DNP

- **Gabapentin** je také považován za účinný lék v léčbě neuropatické bolesti u DNP, ale je třeba vzít v úvahu komorbidity pacienta a potenciální lékové interakce. Vzhledem ke svému farmakokinetickému profilu vyžaduje gabapentin postupnou titrací. Doporučovány jsou dávky 300–600–900–1 800–3 600 mg za 24 hodin, podle klinických studií prokázaly klinickou účinnost. Nežádoucí účinky jsou podobné jako u pregabalínu závažnější u starších pacientů. Gabapentin není podle recentních doporučení lékem první volby u bolestivé DNP.
- **Tricyklická antidepresiva** jsou také účinná v léčbě DNP, ale nejsou schválena FDA a je nutné je indikovat s velkou opatrností kvůli vyššímu riziku závažných nežádoucích účinků.
- **SNRI antidepresiva** jsou účinná v léčbě bolestivé DNP. Venlafaxin je účinným lékem bolesti při DNP v dávkách mezi 150–225 mg za 24 hodin. Jak venlafaxin, tak duloxetin nemají

Tab. 17: Bolesti neuropatického původu, DNP



nežádoucí účinky, které jsou spojeny s užíváním tricyklických antidepresiv. Nicméně duloxetin oproti venlafaxinu nedostatečně v klinických studiích snižoval bolest, a tak není k potlačení bolesti při DNP doporučován preferenčně.

- **Opioidy** se nedoporučují jako léčba první linie pro léčbu bolesti v souvislosti s DNP kvůli vysokému riziku závislosti a dalších komplikací. Tapentadol hydrochlorid s prodlouženým uvolňováním byl schválen FDA pro léčbu neuropatické bolesti spojené s DNP na základě dříve dvou multicentrických studií.

Tapentadol hydrochlorid doporučován jako druhá linie léčby DNP.

Tramadol je slabý opioid, který je rovněž efektivní v léčbě bolestivé DNP. Zatím je slabý opioid tramadol doporučován jako druhá linie léčby DNP.

Pravidla pro farmakoterapii bolesti při DNP se řídí pravidly pro léčbu neuropatické bolesti a používá se třístuňový analgetický žebříček. Vhodné analgetikum vybíráme podle intenzity bolesti.

13.8 Farmakoterapie CIPN

(polyneuropatie indukované chemoterapií)

Chemoterapií indukovaná polyneuropatie (CIPN) je častou nežádoucí komplikací aplikace některých chemoterapeutik, která negativně ovlivňuje kvalitu života pacienta a někdy dokonce brání plánovanému dokončení onkologické léčby. V závislosti na druhu chemoterapie se odhaduje, že až 57–83 % pacientů pozoruje symptomy neuropatie během léčby nebo v různé dlouhé době po léčbě. Nejčastěji CIPN způsobují taxany, bortezomib, platinové deriváty a vinca alkaloidy.

Přestože existuje mnoho metod hodnocení klinických symptomů CIPN, nebyla zatím stanovena jedna standardizovaná metoda k rutinnímu používání. Preventivní užívání

různých léků, směsí nebo potravinových doplňků je rozpo-
ruplné, existuje spíše doporučený seznam substancí, které
více či méně fungují. Není možné predikovat, který pacient
bude trpět CIPN a jak dlouho budou symptomy přetrvávat
po léčbě. Pacienti s již preexistující neuropatií z jiných příčin
obvykle trpí zvláště závažnou a perzistentní polyneuropatií
indukovanou chemoterapií.

Prevence CIPN

Podle recentních doporučení The American Society of
Clinical Oncology (ASCO) z roku 2016, 2021 existují tři
skupiny preventivních léků:

- **Léky, které je možné indikovat v prevenci rozvoje CIPN:**
Přestože dostupné údaje z provedených studií podporují
možný benefit pro venlafaxin, ASCO vyžaduje dodatečné
podpůrné údaje před závazným doporučením venlafaxinu
v prevenci CIPN. Dávka venlafaxinu aplikovaná v klinické
pilotní studii byla 37,5 mg s prodlouženým účinkem 2×
denně. Nicméně venlafaxin není podle ASCO doporučen
k rutinnímu používání v prevenci CIPN.
- **Léky, které neprokázaly žádný benefit pro pacienta, neškodí
a mohou být podpůrně využívány:**
N-acetylcystein, karbamazepin, oxkarbazepin, glutamát,
glutathion pro pacienty s léčbou paclitaxelem/carbopla-
tinou, goshajinkigan, omega-3 mastné kyseliny.
- **Léky, které mají jen minimální benefit pro pacienta, ale
mohou naopak škodit:**
acetyl-L-karnitin, amifostin, amitriptylin, kalcium a magne-
zium pro pacienty s oxaliplatinou, diethyldithiokarbamát,
glutathion pro pacienty s léčbou paclitaxelem/carbopla-
tinou, nimodipin, Org 2766, retinol, Recombinant human
leukemia inhibitory factor (rhuLIF), vitamin E.

Léčba CIPN

Duloxetin je podle ASCO jediným prokázaným účinným
lékem pro léčbu CIPN podle randomizované, dvojitě zaslepe-
né, placebem kontrolované studie. Doporučená denní dávka je
60 mg. Žádná doporučení nebyla vydána pro léky gabapentin,
tricyklická antidepresiva nebo lokální přípravky s obsahem
ketaminu.

Tab. 18: Léky doporučené k terapii CIPN

Lék	Doporučení
Venlafaxin	Není doporučen
Gabapentin	Není doporučen
Pregabalin	Není doporučen
Tricyklická antidepresiva	Nejsou doporučena
Ketamin	Není doporučen
Duloxetin	Doporučen v dávce 60 mg denně

Pravidla pro farmakoterapii bolesti při CIPN se řídí pravidly
pro léčbu neuropatické bolesti a používá se třístupňový analge-
tický žebříček. Vhodné analgetikum vybíráme podle intenzity
bolesti.

13.9 Farmakoterapie bolesti u renální a hepatální insuficience

U pacientů s hepatální insuficiencí se prodlužuje poločas
eliminace většiny léčiv, zejména silných opioidních analgetik
s řízeným uvolňováním, obecně je doporučováno volit nižší
dávkování a prodloužit léčebný interval. Stejně pravidlo platí
při insuficienci ledvin, s výjimkou buprenorfinu, který se
vylučuje nejvíce stolicí.

13.9 Analgetická léčba u hepatální a renální insuficience

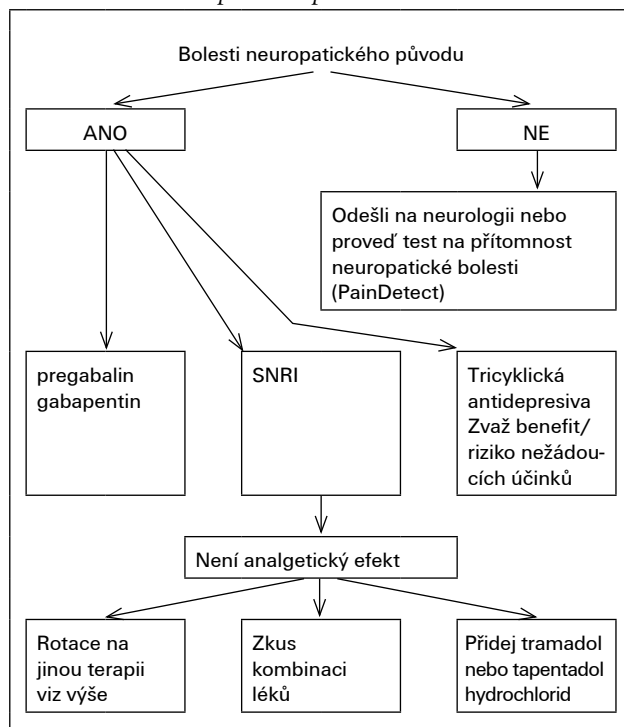
Neopioidní analgetika

A. Paracetamol může být použit v léčbě mírné až středně
silné chronické bolesti u hepatální a renální insuficience.
Maximální denní dávka by měla být snížena na 50–75 %.
Pokud je paracetamol podáván pacientům se závažným
renálním poškozením (clearance kreatininu ≤ 30 ml/
min), doporučuje se snížit dávky a prodloužit minimální
intervaly mezi jednotlivými dávkami na nejméně 6 hodin,
rovněž je nutné snížení dávky u hepatální insuficience.
U těžké hepatální insuficience je paracetamol
kontraindikován.

B. Klasická a preferenční NSA

- **Ibuprofen** – může být použit pro středně těžkou renální
a hepatální insuficienci bez úpravy dávkování. Pokud je
orgánová dysfunkce závažnější, podle doporučení je lépe
ibuprofen nepodávat.
- **Diklofenak** – léčba by měla být s použitím nejnižší
možné dávky co nejkratší dobu, doporučovány jsou časté
kontroly ledvinných a jaterních funkcí.
- **Naproxen** – u pacientů s onemocněním jater, u chronic-
kých alkoholiků a pacientů s cirhózou se doporučuje podá-
vat co nejnižší účinná dávka. Naproxen a jeho metabolity

Tab. 19: Bolesti neuropatického původu



Tab. 20: Neopioidní analgetika

Lék	Mírná	Středně silná Kreatinin clearance ≥ 30 ml/min	Silná Kreatinin clearance ≤ 30 ml/min
Paracetamol	ANO, redukce 50–70 %, min. à 6 hodin	ANO, redukce 50–70 % min. à 6 hodin	NE
Ibuprofen	ANO, bez úpravy dávky	ANO, bez úpravy dávky	NE
Diklofenak	ANO, nízké dávky	ANO, nízké dávky	NE nebo nejnižší účinné dávky
Naproxen	ANO	ANO	NE
Nimesulid	ANO, bez úpravy dávky u hepatální insuficience KI	ANO, bez úpravy dávky u hepatální insuficience KI	NE
Meloxicam	ANO, bez úpravy dávky	ANO, bez úpravy dávky	Max. 7,5 mg

jsou z velké části vylučovány močí, glomerulární filtrací, a proto by měla být u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin sledována hladina sérového kreatininu nebo clearance kreatininu. Naproxen by se neměl dlouhodobě podávat pacientům s clearance kreatininu nižší než 20 ml/min.

- **Nimesulid** – u pacientů s mírným až středně těžkým postižením funkce ledvin (clearance kreatininu 30–80 ml/min) nejsou doporučovány žádné úpravy dávkování, v případě těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je nimesulid kontraindikován. Pro pacienty s hepatální insuficiencí je použití nimesulidu kontraindikováno.

- **Meloxicam** – u dialyzovaných pacientů s těžkým renálním selháním by neměla denní dávka překročit 7,5 mg. U pacientů s lehkým nebo středně těžkým poškozením funkce ledvin (pacienti s clearance kreatininu větší než 25 ml/min) není snížení dávky nutné. U pacientů s nedialyzovaným těžkým renálním selháním je podání meloxicamu kontraindikováno.

U pacientů s lehkým nebo středně těžkým poškozením funkce jater není snížení dávky nutné, naopak pro pacienty se závažným poškozením jater je podání meloxicamu kontraindikováno.

C. Bazičké pyrazolony (metamizol) jsou v léčbě chronické bolesti u pacientů s orgánovou dysfunkcí až poslední volbou a spíše se užívají k doplnění léčby. U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater se doporučuje vyhnout se vysokým dávkám metamizolu, protože u těchto pacientů je rychlost eliminace metamizolu snížena. Avšak pro krátkodobou léčbu není snížení dávkování nutné. Nejsou žádné zkušenosti s dlouhodobou léčbou pacientů se selháním ledvin nebo jater.

Opioidní analgetika

Pro středně silné až silné bolesti, které jsou spojeny s poškozením funkce jater a ledvin, indikujeme opioidy bez obav, pouze je nutné redukovat účinnou dávku.

A. Slabé opioidy – nejčastěji je indikován tramadol (je dostupný v mnoha lékových formách) nebo dihydrokodein. U pacientů s postižením jater a/nebo ledvin může být eliminace tramadolu zpomalena. U těchto pacientů se doporučuje pečlivě zvážit prodloužení intervalu mezi dávkami podle potřeb pacienta. Pro bolesti mírné a střední intenzity lze s výhodou použít kombinované preparáty ve fixních kombinacích s paracetamolem. Pokud není dosaženo optimální úlevy od bolesti nebo primárně nejsou analgetika dobře tolerována, indikujeme silné opioidy i pro bolest mírné nebo střední intenzity.

B. Silné opioidy – pro léčbu silné chronické bolesti jsou dostupné následující silné opioidy s řízeným uvolňováním: tapentadol hydrochlorid, oxycodon a hydromorfon pro perorální aplikaci a náplastové transdermální formy fentanyl a buprenorfinu.

Pro všechny silné opioidy je doporučena redukce dávky u hepatální a renální insuficience, s výjimkou buprenorfinu u renální insuficience, kde není potřeba redukce účinné dávky.

C. Opioidy s okamžitým uvolňováním – transmukózní fentanyl používáme, pokud pacient užívá dlouhodobě opioidy z indikace nádorové bolesti a diagnostikujeme průlomovou bolest, pak je vhodné indikovat transmukózní fentanyl s okamžitým uvolňováním účinného opioidu. Nutná je opět redukce dávky a prodloužení léčebného intervalu.

D. Kombinace agonisty/antagonisty – oxycodon/naloxon indikujeme u pacientů, kteří trpí opioid-indukovanou obstipací, je nutná redukce dávky a u závažných orgánových dysfunkcí tuto lékovou kombinaci neindikujeme.

Tab. 21: Opioidní analgetika

Lék	Mírná	Středně silná Kreatinin clearance ≥ 30 ml/min	Silná Kreatinin clearance ≤ 30 ml/min
Slabé opioidy	ANO	ANO, případné prodloužení intervalu	ANO, případné prodloužení intervalu
Silné opioidy	ANO	ANO, redukce dávky s výjimkou buprenorfinu	ANO, redukce dávky s výjimkou buprenorfinu
Kombinace agonisty/antagonisty	ANO	ANO, redukce dávky	NE

Tab. 22: Adjuvantní analgetika

Lék	Mírná	Středně silná Kreatinin clearance ≥ 30 ml/min	Silná Kreatinin clearance ≤ 30 ml/min
Gabapentin	ANO, redukce dávky u renální insuficience, u hepatální insuficience bez redukce	ANO, redukce dávky u renální insuficience, u hepatální insuficience bez redukce	ANO, redukce dávky u renální insuficience, u hepatální insuficience bez redukce
Pregabalin	ANO, redukce dávky u renální insuficience, u hepatální insuficience bez redukce	ANO, redukce dávky u renální insuficience, u hepatální insuficience bez redukce	ANO, redukce dávky u renální insuficience, u hepatální insuficience bez redukce. Po 4 hod. od dialýzy podat další dávku
Tricyklická antidepresiva	ANO	Raději NE	Raději NE

Adjuvantní analgetika

A. Adjuvantní analgetika – antiepileptika (pregabalin a gabapentin) jsou předepisována pacientům s neuropatickou bolestí. Eliminace pregabalínu a gabapentinu je závislá na funkci ledvin a při poškození ledvin je třeba dávku redukovat. Pregabalin se vylučuje ze systémového oběhu zejména ledvinami, v nezměněné formě. Protože clearance pregabalínu je přímo úměrná clearance kreatininu, snížení dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin musí být stanoveno individuálně podle clearance kreatininu. Pregabalin se účinně odstraňuje z plazmy hemodialýzou

(50 % léku je odstraněno během 4 hodin). Kromě denní dávky má být po každé 4hodinové hemodialýze podána dodatečná dávka pregabalínu. Pacienti s poruchou funkce jater obvykle nepotřebují žádnou úpravu dávkování.

B. Tricyklická antidepresiva (amitriptylin, imipramin) mají vyšší riziko nežádoucích účinků, jako jsou anticholinergní účinky nebo zhoršení kognitivních funkcí, proto je lépe tyto léky neindikovat. Léčba by měla začít nejnižší možnou dávkou, pokračujeme postupným zvyšováním na základě úlevy od bolesti a vyhodnocením vedlejších účinků a celkového benefitu pro pacienta.

14 FARMAKOTERAPIE BOLESTÍ BĚHEM GRAVIDITY A LAKTACE

Nejčastěji se u gravidních žen vyskytují bolesti hlavy, a to až u 20 % těhotných žen, obvykle se jedná o tenzní cefaleu nebo migrénu, z dalších bolestí se projevují u těhotných bolestí dolních zad. Dalším specifickým problémem je horečka, která má potenciálně teratogenní efekt.

14.1 Analgetická léčba během gravidity

Neopioidní analgetika

A. Paracetamol by měl být považován za počáteční a pokračující farmakoterapii mírné a středně silné bolesti u gravidních žen. Bezpečné denní doporučené dávky 3×500 mg za 24 hodin by neměly být překročeny. Během 1. trimestru nebyly zaznamenány nežádoucí účinky ani zvýšený výskyt malformací u plodu. Pouze pokud byla matka paracetamolem předávkována, hrozí selhání jater u plodu.

B. Klasická a preferenční NSA by měla být indikována s maximální opatrností a jen u vybraných gravidních, kde ostatní (bezpečnější) terapie selhala.

- Kyselina acetylsalicylová** – podávání dávek více než 1 500 mg za 24 hodin je v 1. a ve 3. trimestru kontraindikováno (1 měsíc před porodem platí přísná kontraindikace), ve 2. trimestru je doporučováno podávat kyselinu acetylsalicylovou jen krátkodobě. Použití dávky 500 mg při bolesti jednorázově je bezpečné.

- Ibuprofen** – je lékem volby, pokud je nutné indikovat NSA. Při krátkodobém užívání ibuprofenu v 1. a 2. trimestru je pravděpodobnost vzniku vývojových vad nízká, proto v tomto období je podání v některých případech možné (revmatoidní artritida). Užívání ibuprofenu ve 3. trimestru těhotenství je kontraindikováno.
 - Diklofenak** – při podávání vysokých dávek pravidelně je teratogenní, proto se doporučuje podávat nízké dávky a pouze občasně. Užívání diklofenaku je v 1. trimestru kontraindikováno.
 - Naproxen** – přísná kontraindikace po celou dobu těhotenství.
 - Nimesulid** – není doporučován u gravidních žen, nejsou dostupná validní data.
 - Coxiby** – nejsou pro léčbu bolesti u těhotných žen doporučovány.
- C. Bazické pyrazolony (metamizol)** jsou v léčbě chronické bolesti u gravidních žen obvykle až poslední volbou. Doporučuje se metamizol během 1. trimestru těhotenství nepodávat, v 2. trimestru je nutné zvážit benefit/risk, přísná kontraindikace platí během 3. trimestru těhotenství.

Opioidní analgetika nejsou obecně doporučována, protože hrozí riziko závislosti plodu.

A. Slabé opioidy – tramadol se v 1. trimestru těhotenství nedoporučuje, v dalším průběhu těhotenství jej lze podávat po zvážení poměru rizika a benefitu.

Tab. 23: Farmakoterapie bolesti během gravidity a laktace

Neopioidní analgetika			
Lék		Gravidita	Laktace
Paracetamol			
NSA			
	k. acetylsalicylová	≥1500 mg je KI 1. a 3. trimestr, 500 mg – dávka bezpečná	ANO krátkodobě
	ibuprofen	1. a 2. trimestr ANO, 3. KI	ANO krátkodobě
	diclofenak	1. trim. KI, další pouze občasné	NE
	naproxen	NE	NE
	nimesulid	NE	NE
	coxiby	NE	NE
Bazické pyrazolony		Pouze 2 trimestr s maximální opatrností, jinak KI	Kojit až 48 hod po užití
Opioidy			
Lék		Gravidita	Laktace
Slabé opioidy		1. trimestr.NE, 2. trimestr opatrně, 3. trimestr NE	NE, pouze jednotlivá dávka
Silné opioidy		NE	NE (výjimečně krátkodobě)
Adjuvantní analgetika			
Lék		Gravidita	Laktace
Pregabalin		NE	NE
Gabapentin		S opatrností	S opatrností
Citalopram		S postupně snižovanou dávkou před porodem	S opatrností, max 20 mg /24 hod
Amitriptylin		S opatrností	S opatrností, max 150 mg/24 hod
Triptany		S opatrností	NE

B. Silné opioidy – nejsou pro léčbu bolesti u těhotných žen doporučovány, pokud je nutno léčit silné bolesti, lze je podávat po zvážení riziku/benefitu pouze krátkodobě.

C. Adjuvantní analgetika

- **Pregabalin** – není doporučen pro podávání těhotným ženám.
- **Gabapentin** – lze podávat po zvážení poměru rizika a benefitu pro gravidní pacientku.
- **Amitriptylin** lze rovněž podávat po zvážení poměru rizika a benefitu pro gravidní pacientku.
- **Citalopram** – by měl být indikován v těhotenství, jen pokud to je nezbytné. Je-li užíván během těhotenství, dávka by se měla postupně snižovat a měla by být vysazena v posledních týdnech před termínem porodu.
- **Triptany** – sumatriptan – v 1. trimestru by měl být sumatriptan podáván po zvážení poměru rizika a benefitu pro gravidní pacientku, dosavadní zkušenosti s léčbou sumatriptanem ve 2. a 3. trimestru těhotenství jsou omezené.

B. Klasická a preferenční NSA by měla být indikována s maximální opatrností a jen u vybraných kojících, kde ostatní (bezpečnější) terapie selhala.

- **Kyselina acetylsalicylová** – během laktace je možno podávat jen krátkodobě. Použití dávky 500 mg při bolesti jednorázově je bezpečné.
 - **Ibuprofen** – protože ibuprofen a jeho metabolity přestupují do mateřského mléka v nízkých koncentracích a dosud nebyly zjištěny nežádoucí účinky ibuprofenu u kojených dětí, je stále ibuprofen považován za lék volby k léčbě bolesti spojených s příznaky zánětu u kojících matek, nicméně je doporučen pouze pro krátkodobé použití.
 - **Diklofenak** – nedoporučuje se podávat kojícím matkám.
 - **Naproxen** – nedoporučuje se podávat kojícím matkám.
 - **Nimesulid** – nedoporučuje se podávat kojícím matkám.
 - **Coxiby** – nedoporučují se podávat kojícím matkám.
- C. Bazické pyrazolony** (metamizol) – metabolity metamizolu jsou vylučovány do mateřského mléka, je nezbytné se proto vyhnout kojení po dobu 48 hodin po podání léku.

14.2 Analgetická léčba během laktace

Neopioidní analgetika

A. Paracetamol by měl být považován za počáteční a pokračující farmakoterapii mírné a středně silné bolesti u kojících žen. Paracetamol je lékem volby u kojících žen.

Opioidní analgetika nejsou obecně v období laktace doporučována

A. Slabé opioidy – tramadol proniká do mateřského mléka v nízkých koncentracích. Vzhledem k nedostatku validních dat nelze jeho použití při kojení doporučit. Nicméně po jednorázovém užití běžné terapeutické dávky není třeba přerušit kojení.

B. Silné opioidy – nejsou pro léčbu bolesti u kojících žen doporučovány, pokud je nutno léčit silné bolesti, lze podávat po zvážení riziku/benefitu silné opioidy pouze krátkodobě, nejlépe jednorázově.

C. Adjuvantní analgetika

- **Pregabalin** není doporučen pro podávání kojícím ženám.
- **Gabapentin** lze podávat po zvážení poměru rizika a benefitu podávané léčby.
- **Amitriptylin** lze rovněž podávat po zvážení poměru rizika a benefitu, do dávky 150 mg za 24 hodin.

- **Citalopram** by neměl být užíván během laktace, pokud to není nezbytné, nejlépe do dávky 20 mg za 24 hodin. Citalopram je v nízkých koncentracích vylučován do mateřského mléka. Dávka požitá kojencem je přibližně 5 % z dávky podané matce, vztaženo k její hmotnosti (mg/kg). U novorozenců nebyly pozorovány žádné nebo jen minimální reakce. Dostupné informace však nejsou dostačující ke zhodnocení rizika pro dítě.
- **Triptany – sumatriptan** přechází do mateřského mléka, je doporučeno na 24 hodin po užití sumatriptanu přerušit kojení.

15 FARMAKOTERAPIE BOLESTÍ U SENIORŮ

Prevalence chronické bolesti je u hospitalizovaných seniorů až 82,9 %, u poloviny sledovaných pacientů seniorů bolest dlouhodobě přetrvává a výrazně ovlivňuje kvalitu jejich života. Nejvýraznější změny se projevují po 75. roce života, toto období je považováno za nejrizikovější a vyžaduje zvláštní pozornost.

15.1 Cíle léčby bolesti u seniorů

Pacient bez bolesti nebo jeho bolest je na takové úrovni, že její intenzita je pro pacienta přijatelná.

Léčba pacientovi umožní nejvyšší možnou úroveň samostatnosti, funkční schopnosti a nejvyšší možnou úroveň provádět vhodné aktivity.

Analgetická léčba nemá způsobovat iatrogenní komplikace, jako jsou pády, gastrointestinální krvácení, žaludeční obtíže nebo změny kognitivních funkcí.

15.2 Analgetická léčba u seniorů

15.2.1 Neopioidní analgetika

- A. Paracetamol** by měl být považován za počáteční a pokračující farmakoterapii v léčbě chronické bolesti u seniorů. Maximální denní doporučené dávky 3 g za 24 hodin by neměly být překročeny. Maximální denní dávka by měla být snížena na 50–75 procent u seniorů se sníženou funkcí jater nebo s anamnézou abúzu alkoholu.
- B. Klasická a preferenční NSA** by měla být indikována s maximální opatrností a jen u vybraných jednotlivců, kde ostatní (bezpečnější) terapie selhala. Doporučuje se průběžné hodnocení rizik, zda jsou vyvážena léčebným přínosem. Je nutné bezpodmínečně respektovat *absolutní kontraindikace*: přítomnost aktivní peptické vředové choroby, chronické onemocnění ledvin a přítomnost srdečního selhání. *Relativní kontraindikace* zahrnují hypertenzi, přítomnost *Helicobacter pylori*, historii vředové choroby, současné podávání kortikosteroidů nebo selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu. Seniori, kteří neselektivní NSA užívají, by měli zároveň užívat inhibitory protonové pumpy jako gastrointestinální ochranu (např. omeprazol). K bezpečnosti léčby by rovněž přispělo pravidelné hodnocení gastrointestinální a renální toxicity a sledování srdečních funkcí. Rovněž pacienti, kteří užívají

COX-2 selektivní inhibitory v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, by měli užívat inhibitory protonové pumpy jako gastrointestinální ochranu (např. omeprazol). Pacienti, kteří užívají kyselinu acetylsalicylovou preventivně, by neměli užívat při léčbě bolesti ibuprofen.

- C. Bazické pyrazolony** (metamizol) jsou v léčbě chronické bolesti u seniorů obvykle až poslední volbou a spíše se užívají k doplnění léčby. Metamizol je účinné analgetikum. U metamizolu jako benefit uvedme jeho spasmolytické účinky, pro které je využíván u vybraných spastických stavů v monoterapii nebo v kombinaci se spasmolytiky. Jeho další výhodou je antipyretický účinek, který lze využít nejen pro léčbu bolesti, ale pro léčbu horečky (např. při respiračních onemocněních).

15.2.2 Opioidní analgetika

Pro středně silné až silné bolesti, které jsou často spojeny s poškozením funkce jater a ledvin, nebo bolesti významně snižující kvalitu života seniora je doporučeno zvážit indikaci opioidů. Opioidy patří mezi nejbezpečnější analgetika, která můžeme u seniorů indikovat.

- A. Slabé opioidy** – nejčastěji je indikován tramadol (je dostupný v mnoha lékových formách) nebo dihydrokodein. Pro bolesti mírné a střední intenzity lze s výhodou

Tab. 24: Léčba bolesti u seniorů

Lék		Poznámka
Slabé opioidy	ANO	
Silné opioidy	ANO	
Opioidy s okamžitým uvolňováním	ANO	Onkologická bolest
oxycodon/naloxon/ tapentadol hydrochlorid	ANO	Pacienti s opioidy indukovanou střevní dysfunkcí
Gabapentiny	ANO	Redukce dávky při renální insuficienci
Tricyklická antidepresiva	ANO	Anticholinergní účinky, ovlivnění kognitivních funkcí

použit kombinované preparáty ve fixních kombinacích s paracetamolem. Pokud při dostatečných denních dávkách (tramadol maximálně 400 mg a dihydrokodein maximálně 240 mg) není dosaženo optimální úlevy od bolesti nebo primárně nejsou analgetika dobře tolerována, indikujeme silné opioidy i pro bolest mírné nebo střední intenzity.

- B Silné opioidy** – pro léčbu silné chronické bolesti u seniorů jsou dostupné následující silné opioidy s řízeným uvolňováním tapentadol hydrochlorid, oxykodon a hydromorfon pro perorální aplikaci a náplastové transdermální formy fentanylu a buprenorfinu.
- C Opioidy s okamžitým uvolňováním** – transmukózní fentanyly používáme, pokud senior užívá dlouhodobě opioidy z indikace nádorové bolesti a diagnostikujeme průlomovou bolest, pak je vhodné indikovat transmukózní fentanyl s okamžitým uvolňováním účinného opioidu (např. ve formě bukalních tablet).
- D Kombinace agonisty/antagonisty** – oxycodon/naloxon indikujeme u seniorů, kteří trpí opioid-indukovanou obstipací.

15.2.3 Adjuvantní analgetika

- A. Adjuvantní analgetika – antiepileptika** (pregabalin a gabapentin) jsou předepisována seniorům s neuropatickou bolestí. Eliminace pregabalinu a gabapentinu je závislá na funkci ledvin a při poškození ledvin je třeba dávku upravit.
- B. Tricyklická antidepresiva** (amitriptylin, imipramin) mají vyšší riziko nežádoucích účinků, jako jsou anticholinergní účinky nebo možné zhoršení kognitivních funkcí, proto je lépe tyto léky neindikovat. Léčba by měla začít nejnižší možnou dávkou, pokračujeme postupným zvyšováním na základě úlevy od bolesti a vyhodnocením vedlejších účinků a celkového benefitu pro seniora.

15.2.4 Lokální terapie

Pacienti s lokalizovanou neuropatickou bolestí jsou vhodnými kandidáty na použití lidokainu lokálně, možné je rovněž účinky nebo možné zhoršení kognitivních funkcí, proto aplikovat jednorázově kapsaicin v náplasti.

16 FARMAKOTERAPIE BOLESTÍ U DĚTÍ

Vyjádření bolesti u dětí je závislé na věku, kognitivních schopnostech, sociokulturním kontextu, je důležité věnovat zvláštní pozornost jednotlivým věkovým vývojovým fázím, podle kterých se mění projevy chování spojené s prožíváním bolesti.

Malé děti obvykle používají jednoduchá slova, která se učí od svých rodičů, k vyjádření bolesti („Au“) a také mohou ukazovat na části těla, v nichž cítí bolest. Verbálně vyjadřují bolest mezi 2. a 4. rokem, postupně se učí rozlišovat tři úrovně bolesti jako „malá, větší a největší bolest“.

Okolo pátého roku děti mohou popsat bolest a snaží se definovat intenzitu. Nad šest let věku již mohou jasně rozlišit úrovně intenzity bolesti, děti od sedmi do deseti let jsou schopné vysvětlit, proč to bolí. U dětí, které nemohou mluvit, je hodnocení bolesti závislé na rodičích a/nebo na zdravotnických pracovnících.

Hlavní projevy chování u akutní bolesti dětí:

- mimika
- pohyb těla a držení těla
- neztížitelný pláč a sténání

Tab. 25: Paracetamol a ibuprofen jsou léky volby v první fázi dvojstupňové strategie

Maximální denní dávka	Novorozenci do 29. dne	Kojenci 30. den – 3. měsíc	kojenci, batolata, děti (do 12 let)
Paracetamol 4 dávky/den	5–10 mg/kg à 6–8 h	10 mg/kg à 4–6 h	10–15 mg/kg à 4–6 h (max. 1 gram)
Ibuprofen 4 dávky/den	5–10 mg/kg à 6–8 h	40 mg/kg/den	20–30 mg/kg á 6–8 h

Tab. 26: Léčba bolesti u novorozenců

Dávkování opioidů u novorozenců do 29. dne		
	Aplikace	Počáteční dávka
Morfin	i. v., s. c. injekce	25–50 µg/kg à 6 h
	i. v. infuze	25–50 µg/kg, dále 5–10 µg/kg/h
Fentanyl	i. v. injekce	1–2 µg/kg à 2–4 h
	i. v. infuze	1–2 µg/kg, dále 0,5–1 µg/kg/h

Tab. 27: Léčba bolesti u kojenců, batolat 1 měsíc–1 rok

Dávkování opioidů u kojenců		
	Aplikace	Počáteční dávka
Morfin	i. v., s. c. injekce	1–6 měsíců: 50–100 µg/kg à 6 h
		6–12 měsíců: 50–100 µg/kg à 4 h, max. 2,5 mg/dávka
	i. v. infuze	1–6 měsíců: 50 µg/kg, dále 10–30 µg/kg/h
		6–12 měsíců: 100 µg/kg, dále 20–30 µg/kg/h
Fentanyl	s. c. infuze	1–3 měsíce: 10 µg/kg/h
	i. v. injekce	3–12 měsíců: 20 µg/kg/h
Fentanyl	i. v. injekce	1–2 µg/kg à 2–4 h
	i. v. infuze	1–2 µg/kg, dále 0,5–1 µg/kg/h

Tab. 28: Léčba bolesti u malých a starších dětí 1 rok–12 let

Dávkování opioidů u malých dětí 1–12 let		
	Aplikace	Počáteční dávka
Tramadol	p. o., i. v., s. c., i. m. injekce	od 1 roku 1–2 mg/kg, max. 8 mg/kg
Morfin	p. o. (IR)	1–2 roky 200–400 µg/kg à 6 h
		2–12 let: 200–500 µg/kg à 6 h (max. 5 mg)
	p. o. (SR)	200–500 µg/kg à 12 h
	i. m. injekce	6–12 měsíců 0,2 mg/kg
		1–6 let jednotlivá dávka 2–4 mg, 6–15 let 4–10 mg
	i. v., s. c. injekce	1–2 rok: 100 µg/kg à 6 h
		2–12 let: 100 µg/kg à 6 (max. 2,5 mg)
	i. v. infuze	100 µg/kg, dále 20–30 µg/kg/h
	s. c. infuze	20 µg/kg/h
Fentanyl	i. v. injekce	1–2 µg/kg à 30–60 min
	i. v. infuze	1–2 µg/kg, dále 1 µg/kg/h
Oxycodon	p. o. (SR)	5 mg à 4 h

Hlavní projevy chování u chronické bolesti dětí:

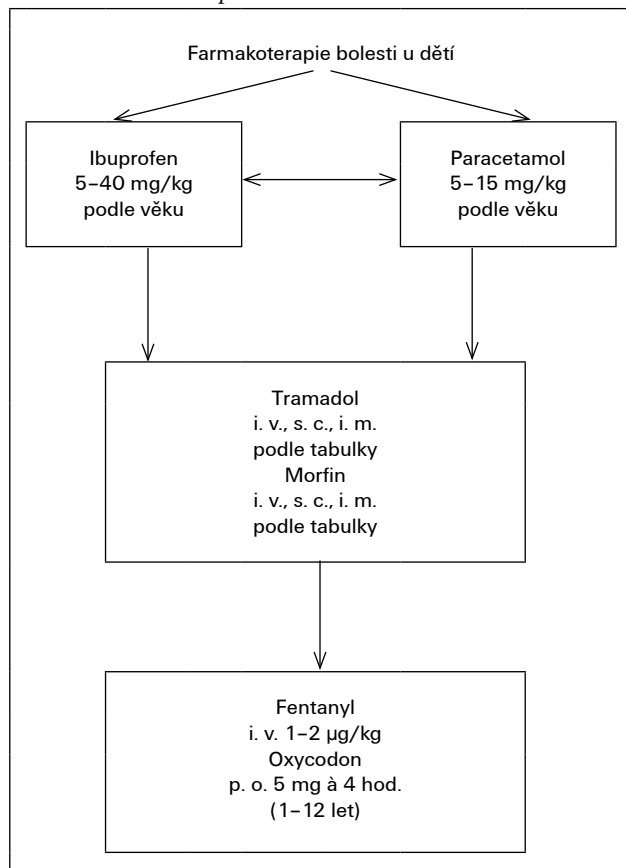
- abnormální poloha těla
- strach z pohybu
- hypomimie
- nezájem o okolí
- nadměrný klid
- podrážděnost
- špatná nálada
- poruchy spánku
- vztek
- změny v chuti k jídlu
- špatný výkon ve škole

Pravidla pro farmakoterapii bolesti u dětí se řídí obecnými pravidly:

- použití dvoustupňové strategie pro mírnou a středně silnou až silnou bolest
- dávkování analgetik se provádí v pravidelných intervalech
- použití vhodné cesty aplikace usnadní analgetickou léčbu
- přizpůsobení periprocedurálního ošetření, vyšetření podle věku dítěte

16.1 Léčba mírné bolesti

Paracetamol a ibuprofen jsou léky volby v první fázi dvoustupňové strategie, viz **tab. 25**.

Tab. 29: Farmakoterapie bolesti u dětí

16.2 Léčba středně silné a silné bolesti

Slabé opioidy kodein a tramadol nejsou podle WHO doporučeny k léčbě bolesti u dětí do 1 roku.

Kodein není doporučen pro možnou genetickou variabilitu biotransformace.

Tramadol rovněž není doporučen k léčbě bolesti u dětí do 1 roku, protože není k dispozici dostatek důkazů o účinnosti a bezpečnosti podávání u dětí.

Silné opioidy jsou léky první volby v druhé fázi dvoustupňové strategie.

Morfin se doporučuje jako lék první volby ze skupiny silných opioidů pro léčbu středně silné až silné bolesti u dětí.

Adjuvantní analgetika

Aktuálně nejsou podle WHO doporučena žádná adjuvantní analgetika k léčbě neuropatické bolesti u dětí.

Gabapentin není schválen pro léčbu neuropatické bolesti, pouze pro léčbu epilepsie od 6 let věku. Použití v léčbě bolesti je možné pouze mimo doporučené indikace – off-label.

Seznam zkratek

AA - adjuvantní analgetika/koanalgetika

AB - akutní bolest

AD - antidepressiva

AS - abstinční syndrom

ASA - kyselina acetylsalicylová

BMA - bone modifying agents

BMI - body mass index

CIPN - polyneuropatie indukovaná chemoterapií

COX - cyklooxygenáza

CYP 450 - Cytochrom 450

CYP2D6 - Cytochrom 2D6

DNP - diabetická neuropatie

GIT - gastrointestinální trakt

CHB - chronická bolest

CHNNB - chronická nenádorová bolest

IASP - International Association for the Study of Pain

i. m. - intramuskulární

IPLP - konopi pro léčebné použití pro rostlinný materiál

IR - Immediate release, okamžité uvolňování

i. v. - intravenózně

KLP - konopi pro léčebné užití

KRBS - komplexní regionální bolestivý syndrom

LPO - léčebný přípravek s omezením

NAPQI - N-acetyl-p-benzoquinone imin

NB - nádorová bolest

NCB - nociceptivní bolest

NCCN - The National Comprehensive Cancer Network

NMDA - N-metyl D-aspartát

NOAK - nová orální antikoagulancia

NPB - neuropatická bolest

NRS - numerická škála (numerical rating scale)

NSA - nesteroidní antiflogistika (antirevmatika)

NÚ - nežádoucí účinky

OIC - obstrukce indukovaná opioidy

OME - orální morfinový ekvivalent

PAMORA - periferně působící antagonisté μ -opioidních receptorů

PB - průlomová bolest

PHN - postherpetická neuralgie

p. o. - orálně

s. c. - podkožně

SNRI - serotonin-noradrenalin reuptake inhibitory

SR - low release, pozvolné uvolňování

SSRI - selective serotonin-reuptake inhibitory

TCA - tricyklická antidepressiva

TDS, TTS - transdermální náplavový systém

TENS - transkutánní elektická nervová stimulace

TMF - transmukózní fentanyl

VAS - vizuálně-analogová škála

Vydání Metodických pokynů pro farmakoterapii chronické bolesti 2022 podpořila společnost:

