

## Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře



# BOLEST

**MUDr. Tomáš Doležal, Ph. D.**

Společnost pro klinickou a experimentální farmakologii  
a toxikologii ČLS JEP

**MUDr. Marek Hakl, Ph. D.**

Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP

**MUDr. Jiří Kozák**

Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP

**prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.**

Společnost pro klinickou a experimentální farmakologii  
a toxikologii ČLS JEP

**MUDr. Jan Lejčko**

Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP

**MUDr. Bohumil Skála, Ph. D.**

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

**MUDr. Ondřej Sláma**

Česká onkologická společnost ČLS JEP

**prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.**

Společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP

**prof. MUDr. Jiří Vorlíček, DrSc.**

Česká onkologická společnost ČLS JEP

## NOVELIZACE 2008

- **neopioidní analgetika**
- **nebojme se silných opioidů**
- **minimalizace nežádoucích účinků NSAID**
- **kombinace analgetik a koanalgetik**



**Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře**

Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10



# BOLEST

## Doporučené postupy pro farmakoterapii bolesti

### Autoři:

MUDr. Tomáš Doležal, Ph. D., Společnost pro klinickou a experimentální farmakologii a toxikologii ČLS JEP

MUDr. Marek Hakl, Ph. D., Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP

MUDr. Jiří Kozák, Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP

prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc., Společnost pro klinickou a experimentální farmakologii a toxikologii ČLS JEP

MUDr. Jan Lejčko, Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP

MUDr. Bohumil Skála, Ph. D., Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Ondřej Sláma, Česká onkologická společnost ČLS JEP

prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc., Společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP

prof. MUDr. Jiří Vorlíček, DrSc., Česká onkologická společnost ČLS JEP

### Oponenti:

MUDr. Jiří Appelt, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Karel Janík, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

## ÚVOD

V roce 2004 byly vydány jako jeden z prvních svazků doporučených postupů pro všeobecné praktické lékaře Doporučené postupy pro farmakoterapii akutní, chronické a nádorové bolesti. Uplynuly tři roky a za tu dobu se v oblasti léčby bolesti mnohé změnilo – chronická bolest je již brána jako samostatná diagnóza, učíme se zacházet se silnými opioidy a indikovat je i u našich pacientů s neonkologickou bolestí. Dotazníková akce, při které v roce 2006 odpovědělo 87% oslovených praktických lékařů, ukázala, že doporučené postupy používáme. Přesto se ale stále objevují některé omyly a chyby, které mnohdy vyplývají ze spektra našich pacientů, ze spěchu a tlaku, který je způsoben počtem ošetření za den, z nedostupnosti odborné literatury, hlavně zahraniční. Takže jsme ve stejném autorském kolektivu připravili novelizované doporučené postupy pro farmakoterapii bolesti, které reflektují změny za poslední roky. Doufám, že se stanou pomůckou pro nás všechny. Podle odpovědí 78% lékařů doporučené postupy jako pomůcku používá, bolest je každodenním symptomem, se kterým naši pacienti přicházejí. Akutní nenádorová bolest je zastoupena ve více než 80% bolestmi pohybového aparátu a nejinak je tomu v chronické bolesti – zde je pohybový aparát zastoupen až 70 procenty. Bolest musíme umět léčit. Je to jeden z kroků ke zkvalitnění péče o naše pacienty. Věřím, že všichni v této novelizaci najdou další potřebné informace a že po této publikaci sáhne i další část těch zbývajících 22%.

**MUDr. Bohumil Skála, Ph.D.**

Koordinátor a spoluautor novelizace doporučeného postupu

**OBSAH****METODICKÉ POKYNY PRO FARMAKOTERAPII NENÁDOROVÉ BOLESTI**

<b>1. ZÁKLADNÍ FAKTA.....</b>	<b>3</b>
1.1 DEFINICE BOLESTI .....	3
1.2 AKUTNÍ BOLEST .....	3
1.3 CHRONICKÁ BOLEST .....	3
1.4 DIAGNOSTIKA A HODNOCENÍ BOLESTI .....	3
<b>2. VLASTNÍ FARMAKOTERAPIE BOLESTI .....</b>	<b>4</b>
2.1 OBECNÉ SCHÉMA FARMAKOTERAPIE BOLESTI .....	4
2.2 OBECNÉ ZÁSADY FARMAKOTERAPIE BOLESTI .....	5
<b>3. NÁVRH FARMAKOTERAPIE PRO VYBRANÉ BOLESTIVÉ STAVY .....</b>	<b>5</b>
3.1 AKUTNÍ BOLESTIVÉ STAVY .....	5
3.2 CHRONICKÉ BOLESTIVÉ STAVY .....	6
<b>4. PŘÍLOHY .....</b>	<b>9</b>
4.1 SROVNÁNÍ ANALGETICKÉ ÚČINNOSTI ANALGETIK .....	9
4.2 NEOPIOIDNÍ ANALGETIKA .....	9
4.3 OPIOIDNÍ ANALGETIKA .....	11
4.4 ADJUVANTNÍ ANALGETIKA (AA) .....	12
4.5 POMOCNÁ LÉČIVA .....	13

**METODICKÉ POKYNY PRO FARMAKOTERAPII NÁDOROVÉ BOLESTI**

<b>1. CÍLE LÉČBY ONKOLOGICKÉ BOLESTI .....</b>	<b>14</b>
<b>2. PŘEDPOKLADY ÚSPĚŠNÉ LÉČBY ONKOLOGICKÉ BOLESTI .....</b>	<b>14</b>
<b>3. HODNOCENÍ BOLESTI .....</b>	<b>14</b>
<b>4. OBECNÉ ROZDĚLENÍ DRUHŮ LÉČBY ONKOLOGICKÉ BOLESTI.....</b>	<b>15</b>
<b>5. PRAVIDLA FARMAKOLOGICKÉ LÉČBY.....</b>	<b>15</b>
5.1 ANALGETIKA I. STUPNĚ ŽEBŘÍČKU WHO.....	16
5.2 ANALGETIKA II. STUPNĚ ŽEBŘÍČKU WHO .....	16
5.3 ANALGETIKA III. STUPNĚ ANALGETICKÉHO ŽEBŘÍČKU WHO.....	16
5.4 POMOCNÁ ANALGETIKA (KOANALGETIKA).....	17
<b>PŘÍLOHY .....</b>	<b>17</b>
6.1 NEJČASTĚJŠÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY OPIOIDŮ A JEJICH ŘEŠENÍ .....	17
6.2 ZÁCPA.....	17
6.3 NEVOLNOST A ZVRACENÍ.....	18
6.4 CELKOVÝ ÚTLUM (SEDACE).....	18
6.5 DOPORUČENÍ OMEZENÍ DOBY POUŽÍVÁNÍ PŘÍPRAVKŮ S OBSAHEM NIMESULIDU .....	18

**TABULKY A SCHÉMATA**

## Metodické pokyny pro farmakoterapii nenádorové bolesti

### 1. ZÁKLADNÍ FAKTA

#### 1.1 DEFINICE BOLESTI

Bolest je nepříjemný sensorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či potencionálním poškozením tkání nebo je popisována výrazy takového poškození. Bolest je vždy subjektivní.

#### 1.2 AKUTNÍ BOLEST

V akutních fázích poruchy zdraví má bolest význam signálu nemoci, nebezpečí a ukazuje na narušení integrity organismu. Akutní bolest (AB) trvá krátkodobě (řádově dny a týdny) a je z biologického hlediska účelná. Léčení prvotní příčiny základního onemocnění je zásadním a logickým medicínským krokem. Ani v této fázi onemocnění by však nemocný neměl trpět bolestí, a to nejen z hlediska lékařské etiky. Symptomatická léčba má hluboký smysl a AB je nutno razantně léčit. Jinak dochází k rozvoji nepříznivých patofyziologických změn a prohloubení stresu se všemi důsledky. Efektivně vedená léčba AB má preventivní význam z hlediska rizika přechodu do chronické bolesti („paměť bolesti“, neuroplasticita). Rozhodující roli v pohotovém ovlivnění bolesti má farmakoterapie. Pro AB, ve srovnání s chronickou, je typické, že je relativně dobře ovlivnitelná. Často lze vystačit s jednou léčebnou modalitou. Racionálně vedená farmakoterapie má klíčový význam. I u AB jsou však v některých případech zásadní nefarmakologické postupy. **Cíl léčby AB** – dosažení komfortní analgezie při současném kauzálním postupu.

#### 1.3 CHRONICKÁ BOLEST

Deklarace EFIC (European Federation of IASP Chapters) o chronické bolesti (CHB) jako důležitém problému zdravotnictví a samostatném onemocnění ve vlastním slova smyslu:

*„Bolest je důležitý zdravotnický problém v Evropě. Akutní bolest může být považována za symptom onemocnění či úrazu, chronická a opakující se bolest je specifickým zdravotnickým problémem, je samostatným onemocněním.“*

Syndrom chronické nenádorové bolesti (CHNNB) se vyznačuje stížnostmi na bolest tělesnou nebo útrobní trvající déle než 3–6 měsíců. Za chronickou je třeba považovat bolest i při kratším trvání, pokud přesahuje dobu pro dané onemocnění či poruchu obvyklou. Chronická, dlouhotrvající bolest nemá žádnou biologicky užitečnou funkci a je zdrojem tělesných, duševních i sociálních útrap. Cílem léčebných postupů u chronické bolesti nemusí být nutně úplné uzdravení jedince, ale úprava a event. obnovení funkční zdatnosti v dosažitelné míře v oblasti fyzické, psychické i sociální (D. Vondráčková, F. Neradilek, 2001). Důležitým principem, který zvyšuje efektivitu léčby CHNNB, je použití postupů farmakologických a nefarmakologických.

#### Terapeutické postupy v léčbě chronické bolesti:

- 1) farmakoterapie,
- 2) rehabilitační postupy,
- 3) psychoterapeutické metody,
- 4) sociální podpora,
- 5) invazivní analgetické metody,
- 6) postupy alternativní medicíny (akupunktura...).

#### Cíl léčby CHNNB:

1. dosažení úlevy od bolesti,
2. zvýšení funkční kapacity a zlepšení kvality života.

#### 1.4 DIAGNOSTIKA A HODNOCENÍ BOLESTI

Dle původu se bolest dělí na nociceptivní (nociceptorovou) a neurogenní (neuropatickou). **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, ostrá, bolestivý tlak nebo jako „bolení“, somatická NB je dobře lokalizovatelná. NCB většinou dobře reaguje na analgetika. **Neuropatická bolest** (NPB) je způsobena poškozením nervového systému a je výrazem poruchy jeho funkce. Dle topického poškození se rozlišuje NPB periferní a centrální. Poruchu nervového systému způsobují metabolické choroby, trauma, infekce, ischemie. NPB má dvě základní charakteristiky. Je prožívána buď jako konstantní pálivá, palčivá

bolest nebo jako paroxysmální bolest popisovaná jako bodání, píchání, vystřelování, může se projevit i kombinací obou charakteristik. U NPB bývá motorická a senzitivní porucha (hypoestezie, hyperalgezie, allodynie apod.). NPB reaguje většinou lépe na adjuvantní analgetika než na vlastní analgetika. Toto orientační dělení a rozlišení bolestivého stavu na akutní a chronický je rozhodující pro nasazení správné analgetické medikace a stanovení správné strategie léčby.

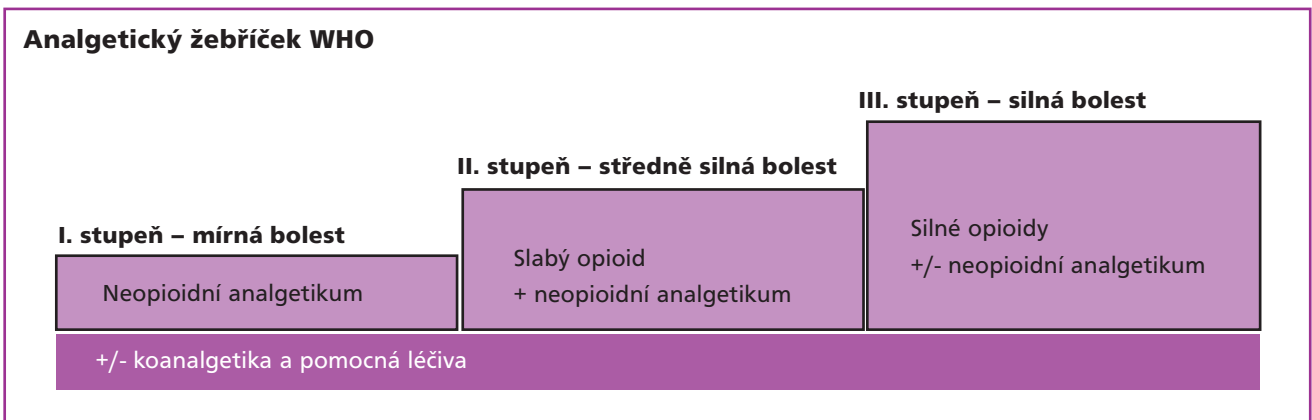
**Bolestivý stav je nutno podrobně vyhodnocovat se zaměřením na:**

- anamnézu a dobu trvání bolesti,
- charakter bolesti a její časový průběh,
- faktory ovlivňující průběh bolesti,
- topografii bolesti – schematický grafický záznam (pain figure),
- intenzitu bolesti a její charakter.

Léčba musí být pravidelně monitorována. Standardem je hodnocení intenzity bolesti dle vizuální analogové škály (VAS 0–10), kde 0 je stav bez bolesti, 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, vedlejších účinků, denních aktivit a kvality spánku.

## 2. VLASTNÍ FARMAKOTERAPIE BOLESTI

### 2.1 OBECNÉ SCHÉMA FARMAKOTERAPIE BOLESTI



Klasickým a již dost vžitým vodítkem pro farmakoterapii bolesti je třístupňový analgetický žebříček WHO pro nádorové bolesti. 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, stupeň), a pokud ani to nestačí (silná bolest), mají se slabé opioidy vyměnit za silné (3. krok, stupeň). Dále se počítá s uplatněním tzv. adjuvantních analgetik (koanalgetika), která mohou tlumit některé typy bolestí a pomocných léků, určených k léčbě vedlejších účinků analgetik.

Analgetika, adjuvantní analgetika a pomocná léčiva jsou podrobněji uvedena v příloze. Žebříček WHO byl koncipovaný pro chronickou terapii nádorové bolesti, kde se postupuje „zdola nahoru“, tj. od slabších analgetik k silnějším. Naproti tomu u akutní bolesti se uplatňuje postup „shora dolů“, 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 akutních bolestí nepotvrdily (vlastně vyvrátily) metaanalýzy četných klinických studií. Dalším důležitým vodítkem, zejména pro farmakoterapii akutní bolesti, je tzv. oxfordská liga analgetik, sestavovaná na základě výsledků metaanalýz mnoha klinických studií u akutních bolestí z hledisek medicíny založené na důkazech. Podle oxfordské ligy analgetik mají u akutní bolesti nejvyšší pravděpodobnost analgetického účinku nejen silné opioidy jako morfin, ale i nesteroidní antiflogistika/antirevmatika (např. ibuprofen, diklofenak), kombinace paracetamolu s opioidy podané ve vysokých (ale ještě přípustných) dávkách a metamizol. V algoritmu farmakoterapie bolestí, který zde doporučujeme, bereme v úvahu obě tato významná vodítka.

Doporučení zde uváděná vycházejí především z výsledků metaanalýz kontrolovaných klinických studií účinků léčiv u akutní nebo chronické nenádorové bolesti, přihlížejí však i k osvědčeným klinickým zkušenostem tuzemských algeziologů, odborných a praktických lékařů. Podobně v indikacích, dávkování a aplikačních cestách jednotlivých léčiv vycházíme především ze souhrnů údajů o přípravku (SPC), i když někdy zmiňujeme i některé zkušenosti neuváděné v SPC (tzv. „off label“). Závazné jsou ovšem pouze údaje uváděné v SPC.

## 2.2 OBECNÉ ZÁSADY FARMAKOTERAPIE BOLESTI

- Volba a vedení analgetické léčby vychází z pacientova údaje o intenzitě a charakteru bolesti a z konkrétního klinického stavu. Nerozhoduje biologický původ bolesti (nádorová, nenádorová), ale její intenzita.
- Při výběru léčiva z analgetického žebříčku se u AB uplatňuje postup „shora dolů“ (step down), u CHNNB postup „zdola nahoru“ (step up).
- U intenzivní AB je namístě parenterální podání analgetika, event. i opioidu (např. anginózní bolest při AIM, renální a žlučnicková kolika). Jinak má jednoznačnou přednost neinvazivní podávání analgetik – p. o., transdermálně, rektálně.
- Z hlediska časového faktoru jsou u AB nevhodnější analgetika s rychlým nástupem účinku, u CHB se analgetika podávají podle časového plánu a předchází se tak rozvoji bolesti.
- Analgetika titrujeme proti bolesti a používá se nejnižší analgeticky efektivní dávka.
- Kombinace neopioidních a opioidních analgetik má aditivní účinek. Aditivní efekt má i kombinace analgetik s adjuvantními analgetiky a paracetamolu s NSA. 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 vedlejších účinků analgetik, které je nutno razantně léčit.
- U některých typů CHNNB je namístě pacienta vybavit záchranou medikací k řešení průlomové a incidentální bolesti.
- Prospěšnost analgetické léčby by měla zřetelně převyšovat její vedlejší projevy.

## 3. SPECIÁLNÍ ČÁST – NÁVRH FARMAKOTERAPIE PRO VYBRANÉ BOLESTIVÉ STAVY

### 3.1 AKUTNÍ BOLESTIVÉ STAVY

#### Nejčastější klinické stavy spojené s AB

1. Pooperační bolest (včetně AB po „one day surgery“)
2. Bolest v souvislosti s terapeutickými a diagnostickými procedurami
3. Traumatická bolest (včetně běžných a sportovních úrazů)
4. Bolest při popáleninovém úrazu
5. AB na hrudi
6. Zubní bolest
7. Některé specifické akutní bolestivé stavy
  - a) Akutní herpes zoster
  - b) Některá neurologická onemocnění (RS, Guillain-Barré)
  - c) Akutní a rekurentní břišní bolest (renální a biliární kolika, IBS...)
  - d) AB u některých hematologických onemocnění (hemofilie, srpkovitá anémie)
8. Bolest v průběhu gravidity
9. Bolesti v oblasti muskuloskeletálního systému rozličné etiologie
10. Bolesti dolních zad (lumbago, lumboischialgický syndrom atd.)
11. Bolesti hlavy
12. Bolesti gynekologického původu
13. AB u dětí
14. AB ve vyšším věku

Některé typy akutních bolestí (např. bolesti s neuropatickou komponentou, migréna, pooperační a úrazová bolest, nádorová bolest, anginózní bolest, bolest při náhlých příhodách břišních atd.) vyžadují své specifické farmakoterapeutické postupy a léčbu v některých případech určuje lékař příslušné odbornosti.

*Základním vodítkem pro racionální farmakoterapii AB však zůstává výběr analgetika dle intenzity bolesti, jejího charakteru a dle analgetického žebříčku.*

Častým problémem je léčba krátkodobých, tzv. běžných bolestí. Jde o bolesti zad (lumbago, akutní lumboischialgický syndrom, cervikobrachiální syndrom apod.), některé typy bolestí hlavy, bolesti v oblasti pohybového systému, bolesti při infekčních chorobách, dysmenorea, bolesti zubního původu atd. Pro ně je určen algoritmus léčby tzv. běžných bolestí.

#### 3.1.1 Algoritmus léčby bolesti při akutním herpes zoster

Úspěšnost léčby bolesti při akutním herpes zoster (AHZ) koreluje i s prevencí postherpetické neuralgie (PHN). Jakákoliv léčba snižující intenzitu a trvání akutní bolesti má význam pro prevenci a tíži PHN. Tento postup je do určité míry specifický, teoreticky a klinicky ověřený, a proto je v rámci farmakoterapie AB vyčleněn jako doporučený postup zvlášť.



- **Antivirová léčba** – acyklovir, valaciclovir a famciclovir, jsou-li podány v průběhu prvních 3 dní od vzniku kožních projevů, snižují tíži klinických projevů AHZ, redukují neurologické projevy a trvání bolesti v souvislosti s herpetickým onemocněním.
- **Antidepresiva** – amitriptylin podaný v časně fázi AHZ (počátek kožních projevů) redukuje incidenci PHN. V dávce 25 až 50 mg denně je doporučeno pokračovat 3 měsíce. Není-li amitriptylin tolerován či je kontraindikován, je možno podat clomipramin či nortriptylin. **Antikonvulziva** – jsou indikována v případě paroxysmální, vystřelující, bodavé a neuralgiformní bolesti. Možno podat carbamazepin, gabapentin, clonazepam titračním způsobem ve stoupajících dávkách.
- **Analgetika** – dle třístupňového žebříčku a intenzity bolesti včetně silných opioidů. Při neztížitelné formě akutní bolesti je možno podat silný opioid i parenterálně, např. i.v. titračně (alfentanil po 0,250 mg, piritramid po 2,5 mg, morfin po 2 mg) do dosažení efektu a pak navázat formou s postupným uvolňováním.

V jednotlivých případech mohou být prospěšné: kortikosteroidy celkově i lokálně (ale nelze je užít paušálně); topicky krém s kapsaicinem; aplikace roztoku ASA/chloroform; lidokain místně (náplast). Farmakoterapie je v popředí léčby celého klinického průběhu AHZ. Nedaří-li se bolest ovlivnit, je nutno pacienta odeslat na pracoviště léčby bolesti (sympatické blokády, epidurální analgezie...).

### 3.2 CHRONICKÉ BOLESTIVÉ STAVY

#### Základní dělení dle etiologie:

1. bolest nociceptivního původu,
2. bolest neuropatického původu,
3. bolest psychogenní,
4. bolest dysautonomní,
5. bolest smíšená.

**1) Bolest nociceptivní** – vzniká podrážděním nociceptorů, které se nalézají v oblasti tkání (měkké tkáně, kůže, sliznice, periost).

#### Příklady typických syndromů:

- vertebrogenní bolesti zad,
- osteoartrózy a osteoartritidy různé etiologie,
- fibromyalgické poruchy.

#### Farmakoterapie:

- aplikace třístupňového analgetického žebříčku, dle klinického obrazu adjuvantní a pomocná léčiva.

**2) Bolest neuropatická** – vzniká postižením nervového systému periferního či centrálního.

#### Příklady periferních neuropatických bolestivých stavů:

- postherpetická neuralgie,
- polyneuropatické poškození různé etiologie (infekční, metabolické, toxické, poradiační...),
- traumatické poškození periferních nervů.

#### Příklady centrálních neuropatických bolestivých stavů:

- thalamická bolest,
- bolest při postižení centrálního nervového systému během neurologického onemocnění (syringomyelie, stp. CMP různé etiologie, zánětlivá a nádorová onemocnění v centrálním nervovém systému...),
- fantomová bolest (zvláštní forma).

#### Farmakoterapie:

- základem terapie je použití AA (antidepresiv a antikonvulziv) dle charakteru bolesti:

**Konstantní pálivá, palčivá bolest** – první volbou jsou antidepresiva I. generace (amitriptylin, clomipramin, dosulepin). Antidepresiva ze skupiny SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) jsou méně účinná. U nejnovějších antidepresiv typu SNRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) – venlafaxin, duloxetin – se účinnost blíží srovnatelně tricyklickým antidepresivům. Dávky se podávají nižší než v psychiatrických indikacích, nástup analgetického účinku je po 7–14 dnech, dříve než účinek antidepresivní. Nedosáhne-li se postupnou titrací klinického efektu, přidává se antikonvulzivum.



**Paroxysmální, neuralgiformní, vystřelující a bodavá bolest** – primárně jsou indikována antikonvulziva (karbamazepin, k. valproová, pregabalin, gabapentin, klonazepam, fenytoin, topiramát, lamotrigin). Antidepressivum se přidává následně při nedostatečném klinickém účinku.

Třetí skupinou léčiv k terapii neuropatické bolesti s prokázanou účinností jsou opioidní analgetika. Nedávné klinické studie a metaanalýzy ukázaly, že jejich účinnost je srovnatelná s antidepressivy a antiepileptiky.

- analgetika ze třístupňového žebříčku rovněž připadají v úvahu, nejsou však léky první volby. Užití silných opioidů se řídí doporučeným postupem (viz níže). Antagonisté NMDA receptorů (ketamin, amantadin), lokální anestetika (mesokain, lidokain), centrální myorelaxancia (je vhodné preferovat nebenzodiazepinová), agonisté (klonidin, tizanidin), GABA agonisté (baklofen) mohou být efektivní, nejsou ale léky první volby.

**3) Bolest psychogenní** – typ chronické bolesti, u které převažuje či dominuje psychická komponenta. Např. u úzkostných a depresivních poruch a některých neuróz je bolest somatickou projekcí primárních psychických obtíží. Dle Holmgrena a Wise nejčastějšími psychiatrickými poruchami, které mohou způsobit, zhoršit či doprovázet bolest, jsou:

- somatoformní poruchy, hypochondrie a simulace,
- předstíraná (faktivní) porucha,
- disociační a psychotická porucha,
- poruchy osobnosti.

#### Farmakoterapie:

- základ terapie tvoří psychofarmaka, která jsou indikována po podrobném vyšetření pacienta a stanovení druhu psychogenního postižení. S výhodou lze využít antidepressiva s širokým spektrem účinnosti na nejrůznější úzkostné poruchy i depresivní stavy. 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.

**4) Bolest dysautonomní** – jde o typ bolesti, při níž zásadní podíl na intenzitě, resp. chronifikaci příznaků má autonomní vegetativní systém, zejména sympatikus. Při akutní bolesti se podílí na typické reakci typu „fright, fight or flight“ (příprava na boj a útěk), u bolesti chronické 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 II. (kauzalgie).

#### Farmakoterapie:

- je založena na dominující etiologii onemocnění a ovlivnění jeho vegetativních příznaků. V počátcích u typu I. se používá tzv. Mikešova směs (Prothiaden, Secatoxin, Xanidil, Plegomazin), při typu II. se využívá i strategie léčby bolesti neuropatické (viz výše). Analgetická terapie se řídí obecnými zásadami třístupňové škály dle WHO, včetně indikace opioidů. Farmakoterapie u KRBS může sloužit jako model analgetické terapie i u chronických stavů, při nichž je významný podíl vegetativních příznaků.

**5) Bolest smíšená** – jde o stavy, na kterých se podílí více předchozích typů bolesti. Velmi častá je kombinace bolesti neuropatické s nociceptivní (např. failed back surgery syndrome). Asi u 40 procent pacientů s chronickou bolestí je prokazatelná psychogenní (úzkostná) složka bolesti.

#### Farmakoterapie:

- odvíjí se odpřevažujícího podílu jednotlivých složek, které se podílí na bolestivém stavu.

### 3.2.1 Pravidla pro léčbu opioidy u chronické nenádorové bolesti (CHNNB)

#### Kritéria pro zahájení léčby opioidy

1. Léčba opioidy je indikována u nemocných, u kterých v léčbě chronické bolesti selhaly standardní léčebné postupy. Rozhodující je intenzita bolesti, ne její původ. Léčba opioidy, zejména ve vybraných případech (např. abúzus alkoholu a psychotropních látek, nejistá sociální anamnéza, poruchy chování, nejasná příčina bolesti), by měla být zahájena, či alespoň konzultována na specializovaném pracovišti pro léčení chronické bolesti. K léčbě opioidy je indikován nemocný, jehož kvalita života je chronickou bolestí výrazně alterována. Další terapie, která přispívá k dosažení úlevy od bolesti, by měla být ponechána (TENS, antidepressiva, léčebná rehabilitace, psychoterapie...).
2. Bolest musí být opioid-senzitivní. K tomu může sloužit i.v. test s morfinem či fentanylem provedený ambulantně. Prediktivní hodnota negativního výsledku i.v. testu je dobrá, u pozitivního výsledku testu je nízká. Jako přínosnější pro určení citlivosti chronické bolesti na opioidy se ukazuje pomalá p. o. titrace např. morfinem IR (immediate release).

3. 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.
4. 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 získání informovaného souhlasu 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.
5. Důležité je stanovení reálných cílů léčby.
6. 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 funkce. 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.
7. Pravidelné kontroly jsou nezbytné pro adekvátní monitoraci stavu pacienta a dodržování léčebného režimu. Po celou dobu léčby musí být vedena přesná a odpovídající dokumentace.
8. Za předpis opioidů musí být zodpovědný jeden lékař (jedno pracoviště) a léky vydává jedna lékárna.

#### Kritéria pro přerušení léčby opioidy

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

### 3.2.2 Praktické poznámky k dlouhodobé léčbě opioidy u CHNNB

#### Volba opioidu

Přednost mají agonisté (morfin, fentanyl, oxykodon, hydromorfon) a některé jiné opioidy (buprenorfin). Po pozitivním testu na opioid-senzitivitu jsou jednoznačně preferovány lékové formy s postupným uvolňováním (morfin SR, fentanyl TTS, buprenorfin TDS, oxycodon CR). Parenterální formy opioidů nejsou v léčbě chronické bolesti vhodné. O volbě vlastního opioidu rozhoduje zkušenost lékaře a individuální kontext celkového zdravotního stavu pacienta. Skupina agonistů-antagonistů není pro léčbu CHNNB vhodná (stropový efekt, psychomimetické účinky). Pro léčbu CHNNB jsou zcela nevhodné intermitentní i. m. injekce opioidů. Zvláště nevhodný je petidin (psychomimetické účinky, toxické metabolity) a pentazocin.

#### Zahájení léčby

Zásadně titrujeme od nejnižších dávek, např. rychle se uvolňující morfin (IR) či morfin magistraliter 5 mg po 6–12 hod, morfin SR 10 mg á 12 hod, fentanyl TTS 12–25 µg/h, buprenorfin TDS 35 µg/h (event. až náplastí), tak, abychom zachytili nežádoucí účinky léčby (nauzea, zvracení, sedace, deprese kognitivních funkcí, útlum dechu z předávkování) a mohli jim předejít podáním adjuvantních léků (metoklopramid apod.). Jsou-li pozitivní anamnestické známky intolerance opioidů (nevolnost, zvracení), je vhodné antiemetické zajištění od počátku léčby, např. metoklopramid 3 × 10 mg či thietylperazin 2 × 6,5 mg, event. čípek. 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.

#### Udržování léčby

Neexistuje maximální dávka silného opioidu. Optimální denní dávka je taková, při které je dosaženo uspokojivé analgezie při minimu vedlejších účinků opioidů (terapeutická odezva na opioidy – opioid responsiveness). I zdánlivě malý pokles v intenzitě bolesti může být pro pacienta s CHNNB přínosný a může vést ke zvýšení denních aktivit, funkčních schopností a kvality života. Ztrácí-li 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 ekvianalgetické dávky (viz tabulku ekvianalgetických dávek opioidů doporučených SSLB).

### Záchranná analgetická léčba

Na rozdíl od bolesti nádorového původu není poskytována paušálně, ale přísně individuálně. Podle charakteru bolesti může být vhodný buď silný opioid (IR forma) nebo některá z rozepsaných forem morfinu připraveného magistraliter, vhodný opioid jiného typu (tramadol) či analgetikum z prvního stupně analgetického žebříčku. Je-li indikován jako „záchranné“ analgetikum silný opioid, velikost jednotlivé dávky se rovná 10–15% celkové denní dávky základního opioidu. Předepisuje se omezené množství opioidu a užití záchranného analgetika by měl pacient zaznamenat (deník bolesti).

### Ukončení léčby

Postup závisí na denní dávce, trvání léčby a spočívá v postupném snižování dávky v rozmezí dnů až týdnů. Je nutno důsledně uplatnit individuální přístup. Prospěšné mohou být v této fázi i adjuvantní léky: klonidin 2× 0,150 mg, betalytika (např. metipranolol 2× 5 mg), neuroleptika (např. tiaprid 3× 100 mg), trankvilizéry a anti-depresiva. Náhlé odnětí opioidu může vést k rozvoji abstinenčního syndromu jako projevu fyzické závislosti. Každého pacienta léčeného opioidy je nutno považovat za jedince s fyzickou závislostí, proto je nezbytné provádět vysazování léčby zásadně dle instrukcí a pod kontrolou lékaře.

## 4. PŘÍLOHY

### 4.1 SROVNÁNÍ ANALGETICKÉ ÚČINNOSTI ANALGETIK

Nedávno byl sestaven žebříček analgetik na základě metaanalýz četných klinických zkoušení analgetik určených pro akutní bolest podle zásad medicíny založené na důkazech (tzv. oxfordská liga analgetik). Tyto metaanalýzy používají jako kritérium analgetické účinnosti tzv. NNT hodnotu (=The Number Needed to Treat), udávající počet pacientů (nereagujících na placebo), který musí být léčen určitým analgetikem, aby alespoň u jednoho z nich došlo nejméně k 50% poklesu intenzity bolesti. Např. NNT 2 udává, že analgetikum má tento efekt u 1 ze 2 pacientů (nereagujících na placebo). Čím nižší je hodnota NNT, tím vyšší je pravděpodobnost, že léčivo bude tlumit bolest. Výhodou hodnoty NNT (mimo jiné) je, že připomíná interindividuální rozdíly v účincích analgetik, což je velmi důležité mít na zřeteli právě při volbě analgetik v lékařské praxi. Výsledky zveřejněné v oxfordské lize analgetik svědčí pro to, že nejvyšší pravděpodobnost analgetického účinku mají u akutních (pooperačních) bolestí nesteroidní antirevmatika-antiflogistika (NSA), kombinace paracetamolu s opioidy podané ve vysokých (ale ještě přípustných) dávkách a metamizol (tab. 1, skupina 1). Samotná kyselina acetylsalicylová nebo paracetamol tlumily bolest s menší pravděpodobností než výše uvedená léčiva, a to i v nejvyšších jednotlivých dávkách (1000 mg, tab. 1, skupina 2). Nejhůře se v oxfordské lize analgetik umístily samotné slabé opioidy, tramadol se dostal do skupiny s NNT 4,1–6 (tab. 1, skupina 3), a to až v dávce 100 mg, samotný kodein (60 mg) se podle metaanalýz nelišil od placeba.

Oxfordská liga tak upřesňuje některé dosavadní vžitě představy o účinnosti analgetik. I když má své meze (měří spíše pravděpodobnost než intenzitu analgetického účinku, vychází z účinků jednorázové aplikace analgetik u pooperační bolesti), stává se (spolu s trojstupňovým analgetickým žebříčkem WHO) určitým vodítkem pro volbu analgetik při farmakoterapii akutní bolesti. Dle klinických zkušeností však je zřejmé, že mnohá analgetika s nízkou účinností u bolesti akutní dle NNT mají dobrý analgetický efekt u bolesti chronické (slabé opioidy). Vzhledem k menší pravděpodobnosti analgetického působení samotných slabých opioidů podle oxfordské ligy analgetik řadíme zde samotné slabé opioidy do 1. stupně (vedle neopioidních analgetik). Protože pravděpodobnost analgetického působení slabých opioidů se podle metaanalýz významně zvyšuje při jejich kombinaci s neopioidními analgetiky, uvádíme tyto kombinace ve druhém stupni – tak, jak to bylo v původním i pozdějších analgetických žebříčcích WHO.

### 4.2 NEOPIOIDNÍ ANALGETIKA

#### Analgetika – antipyretika

- Paracetamol/acetaminofen – v terapeutických dávkách (tj. max. 1000 mg nejdříve po 4 h, max. 4 g denně) patří mezi relativně nejbezpečnější analgetika. Je také nejlevnějším a gastrointestinálně šetrným analgetikem. Důležité je ho však podat v dostatečné dávce, tj. 650–1000 mg pro dosi u dospělého (u dětí až 15 mg/kg pro dosi). Paracetamol je jen vzácně přísně kontraindikován a lze jej využít i v průběhu gravidity.
- Kyselina acetylsalicylová – jako analgetikum již byla většinou překonána jinými, účinnějšími a někdy i bezpečnějšími NSA, zejména ibuprofenem. Maximální denní dávka z indikace léčby bolesti je 3000 mg.
- Bazické (nekyselé) pyrazolony – např. metamizol (500–1000 mg pro dosi u dospělého, 4000–6000 mg pro die) nebo propyfenazon. Pyrazolony mají velmi dobrou analgetickou účinnost bez závažných gastrointestinálních rizik. Vzácně mohou způsobit nebezpečné poruchy krvetvorby nebo anafylaktické šokové reakce. Jejich používání nebývá doporučováno. Jde spíše o analgetika poslední volby a zejména nejsou vhodná pro chronickou bolest.

### Nesteroidní antiflogistika a antirevmatika (NSA)

NSA tlumí bolest podle metaanalýz se stejnou pravděpodobností jako morfin. NSA lze považovat za velmi účinná analgetika. Dosavadní poznatky svědčí pro to, že analgetická účinnost četných NSA se v průměru příliš neliší (u jednotlivých pacientů se však může značně lišit). Analgetický efekt NSA je závislý na velikosti dávky. Další výhodnou vlastností u NSA je minimální tolerance i při dlouhodobém používání a neexistence fyzické závislosti.

Jednou z hlavních nevýhod NSA je riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků, zejména krvácení do trávicího traktu. To je zvýšené nejen u vředové choroby a po vyšších dávkách, ale i u starších osob (nad 65 let), při současném podávání kortikoidů, antikoagulancií nebo dalších NSA. Kromě toho zvyšují NSA u seniorů poněkud riziko závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků (infarktu myokardu, ikty, hypertenze) a poškození ledvin. Proto se doporučuje dávat u seniorů přednost paracetamolu, opioidům, případně jejich kombinaci před NSA. Relativní riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků je u různých NSA různé (může být minimální až vysoké). Je minimální u nejnovějších NSA, **selektivních inhibitorů COX-2** (koxiby, např. rofecoxib, parecoxib), 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 GI NÚ než u starších NSA neselektivních inhibitorů COX. Při indikaci NSA je třeba vždy zvážit gastrointestinální a kardiovaskulární rizika a případně přidat k terapii gastroprotektivní (omeprazol) nebo kardioprotektivní léčbu.

### Neselektivní inhibitory COX (starší, klasická NSA)

- **Ibuprofen** – je gastrointestinálně nejsetrnějším klasickým NSA (v dávkách do 1200 mg/den). Relativní riziko GI krvácení po nejméně tříměsíčním podávání ibuprofenu bylo 2,0. Tlumí bolest s vysokou pravděpodobností, a to již ve volně prodejné dávce 200 mg. Dos. max. pro die – 2400 mg.
- **Diklofenak** – je někdy považován za analgeticky účinnější než ibuprofen. To však platí spíše pro určitého konkrétního pacienta než obecně: v lize analgetik (tab. 1) byly nejčastěji používané dávky ibuprofenu (400 mg) a diklofenaku (50 mg) stejně účinné. Diklofenak patří mezi klasická NSA s menším rizikem krvácení z peptického vředu (relativní riziko 4,2). Důležité je rozlišovat, zda jde o přípravky s normálním, bezprostředním úplným uvolněním účinné látky (IR forma), které mají rychlý nástup účinku, ale tlumí bolest jen několik hodin, nebo o retardované přípravky s postupným (řízeným) uvolňováním účinné látky (SR a CR formy). 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), u nichž se uplatňuje jak rychlý nástup, tak i dostatečně dlouhé trvání (až 24 h) analgetického účinku. Přípravky s řízeným uvolňováním diklofenaku působí 24 h. Dos. max. pro die – 150 mg.
- **Piroxikam** – má na rozdíl od ostatních NSA velmi dlouhý poločas eliminace (průměrně 50 h), 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-cyklohextrinem má rychlejší disoluci. Piroxikam je více GI rizikový (relativní riziko GI krvácení bylo 13,7). Dos. max. pro die – 20 mg (viz stanovisko SÚKL k edikaci piroxicamu – příloha).
- **Kyselina tiaprofenová** – analgeticky efektivní, dos. max. pro die – 900 mg.
- **Naproxen** – má poněkud delší poločas (13 h) než většina ostatních klasických NSA a patří v některých zemích k nejpoužívanějším NSA. Má střední riziko GI krvácení (relativní riziko 9,1). Dos. max. pro die – 1000 mg.
- **Ketoprofen** – účinný je pravotočivý dexketoprofen, má rychlejší nástup účinku. Ketoprofen bývá analgeticky účinný, má však i vysoké riziko GI krvácení (relativní riziko 23,7). Dos. max. pro die – 300 mg.
- **Indometacin** – silný analgetický účinek, vysoké riziko GIT krvácení, nevhodný pro chronické užívání, dos. max. pro die – 200 mg krátkodobě.

Obecné kontraindikace a schémata dávkování je vhodné ověřit a modifikovat dle stanoviska SÚKL z roku 2007.

### Přednostní COX-2 inhibitory

- Nimesulid – dobrý analgetický efekt (jeho NNT není známo), není však prostý GI nežádoucích účinků. Hepatotoxičita nebyla potvrzena. Dos. max. pro die – 200 mg.
- Meloxicam – dle SPC (souhrnu údajů o přípravku) určen pouze pro revmatické choroby, v zahraničí se však používá i u dalších bolestí. Dos. max. pro die – 15 mg. Výhodou je dlouhý poločas umožňující dávkování 1× denně, má však pomalejší nástup účinku.



### 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 gastrointestinální toxicitu, která se někdy téměř neliší od placeba. Nicméně koxiby jsou kontraindikovány u pacientů s aktivní peptickou vředovou chorobou. V poslední době je poměr terapeutického prospěchu a rizika koxibů přehodnocován. Pro závažné nežádoucí účinky (kardiovaskulární nebo kožní) byly z trhu staženy rofekoxib a valdekokxib. V současné době jsou na trhu tři koxiby – celekoxib, parekoxib a etorikoxib. Celekoxib a etorikoxib jsou určeny pro léčbu revmatoidní artritidy a osteoartrózy.

- **Parekoxib** – je zatím jediným injekčním koxibem. Je určen pro léčbu pooperační bolesti.
- **Etorikoxib** – nejrychlejší nástup účinku ze skupiny COX-2 inhibitorů, indikovaný u akutního dnaveho záchvatu.

## 4.3 OPIOIDNÍ ANALGETIKA

Farmakologický účinek opioidních analgetik se rozvíjí obsazením opioidních receptorů. Nejvýznamnější je analgetický účinek, ale opioidy mají na lidský organismus komplexní vliv. U lidí se uplatňují tři druhy opioidních receptorů:  $\mu$ ,  $\kappa$ , přičemž ještě mohou existovat jejich podtypy (např.  $\mu_1$  a  $\mu_2$ ). Opioidní analgetika se liší ve své afinitě a vnitřní aktivitě vůči těmto receptorům a samozřejmě i ve svých farmakokinetických vlastnostech. To může být příčinou vysoké variability v individuální odpovědi na opioidy a zároveň podkladem pro provedení tzv. rotace (záměny jednoho opioidu druhým pro nesnášenlivost nebo nedostatečnou účinnost prvního). Opioidní analgetika patří podobně jako paracetamol mezi nejbezpečnější analgetika. Opioidy nejsou toxické pro parenchymatózní orgány a hematopoézu. Mohou sice způsobit různé nežádoucí účinky (nevolnost, zvracení, sedace, dezorientace, pruritus, obstipace), ale téměř žádný z nich při adekvátním terapeutickém postupu neohrožuje život pacienta. 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. Tzn. při náhlém vysazení je riziko vzniku abstinenčního syndromu. Vznik tolerance na analgetický účinek není vážný problém léčby opioidy. Opioidy lze při intenzivní bolesti podávat i v průběhu gravidity. Pro plod je rizikové perinatální období, kdy je nebezpečí útlumu dechového centra. Dalším rizikem pro plod je dlouhodobé užívání opioidů matkou (jako u toxikomanie), při němž je nutno počítat s fyzickou závislostí novorozence.

### Slabé opioidy

Ve srovnání se silnými opioidy mají sice slabší analgetický efekt, ale s jejich vedlejšími účinky (nevolnost, obstipace, ovlivnění kognitivních funkcí atd.) je nutno rovněž počítat. Farmakologicky jde o slabé agonisty (tramadol, kodein, dihydrokodein) nebo smíšené agonisty-antagonisty s parciální aktivitou na  $\mu$  a  $\kappa$  receptorech (pentazocin, butorfanol, nalbufin). 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, vzniku závislosti, dobrá biologická dostupnost po perorální aplikaci a velký počet lékových forem. Někteří pacienti však po něm mívají závratě nebo nauzeu, vzácněji i jiné nežádoucí účinky. Bohužel analgetická aktivita samotného tramadolu může být mnohdy nedostatečná. Jak ukázal poslední výzkum, analgetický účinek tramadolu se však dá podstatně zvýšit současným podáváním paracetamolu. Kombinace paracetamolu (650 mg) s tramadolem (75 mg) se výborně umístila v lize analgetik (tab. 1, skupina 1). Dos. max. pro die – 400 – 600 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 (viz oxfordská liga analgetik – tab. 1, skupina 2). Kombinace 1000 mg paracetamolu + 60 mg kodeinu se dostala dokonce na přední místa ligy analgetik (tab. 1, skupina 1). Dos. max. pro die – 240 mg.
- **Dihydrokodein** – jeho analgetická účinnost je však po perorální aplikaci obdobná jako u samotného kodeinu. Maximální racionální dos. pro die – 360 mg.
- **Pentazocin, butorfanol, nalbufin** – jsou určeny pro akutní nebo krátkodobou bolest, nejsou vhodné pro chronickou bolest. Patří mezi tzv. smíšené agonisty-antagonisty (aktivují kappa receptory, ale antagonistují  $\mu$  receptory) a mají malou biologickou dostupnost per os, takže se musí podávat parenterálně s výjimkou pentazocinu. U této skupiny se uplatňuje stropový efekt (další zvyšování dávek nezvýší analgetický efekt, pouze nežádoucí účinky).

## Silné opioidy

Silné opioidy jsou plnými agonisty na receptorech a jsou určeny pro silné, neztišitelné bolesti, které nelze dostatečně zmírnit neopioidními analgetiky nebo slabými opioidy. Maximální denní dávky silných opioidů nejsou určeny a nejsou limitovány stropovým efektem. Postup určují pravidla pro léčbu opioidy u CHNNB (viz výše). V České republice jsou v současné době k dispozici tyto opioidy:

- **Morfin** – je klasickým standardem v léčbě silné bolesti. Injekční forma je vhodná pro léčbu silné akutní bolesti, per os SR formy s postupným uvolňováním působící 12 h nebo až 24 h jsou určeny pro chronickou bolest. Pro léčbu průlomové bolesti je vhodný morfin s bezprostředním uvolňováním (IR forma).
- **Fentanyl** v transdermálním terapeutickém systému – vhodný pro léčbu silné chronické bolesti. Transdermální aplikace prostřednictvím depa (rezervoáru) umístěného v náplasti nebo přímo, z modernější, bezpečnější a terapeuticky výhodnější matrixové náplasti, zajišťuje třídní působení. Výhodou léčby fentanylem v TTS je velmi stabilní plazmatická koncentrace fentanylu. Ve srovnání s jinými opioidy byl u fentanylu v této lékové formě zaznamenán nižší výskyt obstipace.
- **Hydromorfon** – efektivní  $\mu$  agonista, v p. o. formě je určen pro léčbu NB, lze jej uplatnit obecně v rámci rotace opioidů.
- **Oxykodon** – systém s řízeným uvolňováním, další silný opioid pro léčbu silné CHNNB a v některých případech i AB.
- **Buprenorfin** – z farmakologického hlediska se jedná o parciálního agonistu na  $\mu$  receptorech a antagonistu na kappa receptorech. Přesto je řazen do skupiny silných opioidů, neboť vyšší dávky jsou ekvivalentní jiným silným opioidům. Trvání účinku je 6–8 h (injekční a sublingvální forma). Preskripce buprenorfinu je nyní vázána na recepty s modrým pruhem. V transdermální formě (systém TDS) se aplikuje na 72 hod. Sublingvální forma je při léčbě TDS buprenorfinem vhodná pro průlomovou bolest. Tento opioid lze užít i v rámci rotace silných opioidů (pokud nejde o režim s vysokou denní dávkou opioidu). Dos. max. dle SPC je 140  $\mu$ g/h, ale tato dávka má význam doporučení. Není zcela jasné, jaký je klinický význam stropového efektu.
- **Pethidin/meperidin** – má ve srovnání s morfinem nižší spazmogenní efekt, je tudíž vhodnější u akutní kolikovitě bolesti. Pethidin však má kratší trvání účinku (2 h) a navíc není vhodný pro chronickou léčbu, protože se při ní může hromadit toxický metabolit norpethidin způsobující třes, myoklony, neklid, až křeče. Je také třeba vyvarovat se interakce pethidinu s inhibitory monoaminoxidázy, kdy hrozí nebezpečné poruchy CNS (kóma nebo excitace), výrazné změny krevního tlaku a činnosti srdce a hyperpyrexie.
- **Piritramid** – v injekční formě vhodný pro silnou akutní bolest (pooperační analgezie). Jeho účinek trvá poněkud déle (4–6 h) 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 v anesteziologickém prostředí. Methadon, opioid se specifickými vlastnostmi, je v ČR zatím určen jen pro detoxifikační léčbu psychické závislosti na opioidy ve specializovaných centrech.

## 4.4 ADJUVANTNÍ ANALGETIKA (AA)

Jedná se o skupinu léků primárně určenou pro jinou indikaci, než je bolest (epilepsie, deprese atd.). AA se užívají pro svůj analgetický efekt samostatně nebo jako doplněk při základní analgetické medikaci. Portenoy dělí adjuvantní analgetika na 4 základní velké skupiny:

**Víceúčelová AA** – působí adjuvantně u většiny typů chronické bolesti.

- Antidepresiva (AD) I. generace – **amitriptylin**, titrační podávání, maximálně do 100 mg denně, riziko anticholinergních projevů, kontraindikace – glaukom, hypertrofie prostaty, arytmie; **clomipramin**, nižší anticholinergní projevy, stejné dávkování; **dosulepin**, dobře snášen, do 150 mg denně. AD II. a III. generace – maprotilin, fluoxetin, paroxetin, citalopram – jsou indikována v případě zvýšeného rizika AD I. generace. AD III. generace (SSRI) – nižší vlastní analgetický efekt než AD I. generace. AD typu SNRI – **venlafaxin** – je analgeticky účinnější než AD typu SSRI, podává se v jedné denní dávce 75–150 mg.
- **2adrenergní 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 chronické refrakterní bolesti – **metylprednizolon, dexametazon** v ekvivalentních dávkách v počáteční nárazové dávce a následné udržovací. Riziko iritace GIT, poruchy tolerance glukózy, koagulopatie, osteoporózy atd.

**AA pro neuropatickou bolest**

- Antikonvulziva a GABA agonisté – **karbamazepin** do 1600 mg pro die, **kyselina valproová** do 1000 mg pro die, **gabapentin** do 3600 mg pro die, **pregabalin** 150–300 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), **klonazepam** do 3 mg pro die. Pro indikaci „algická forma diabetické polyneuropatie“ je možno použít duloxetin.

- **Lokální anestetika** – **mexiletin, mesokain** v pomalé infuzi.
- **Kalcitonin** – bývá efektivní u bolesti udržované sympatikem a u bolestí při osteoporóze.
- **Sympatolytika** – **prazosin, fenoxibenzamin** – při dysfunkci sympatiku.

**AA pro muskuloskeletální bolest** – centrální myorelaxancia mohou mít analgetický efekt zejména u některých typů akutních bolestí zad. Doporučena jsou zejména nebenzodiazepinová myorelaxancia, která netlumí. Samotné benzodiazepiny sice působí myorelaxačně, ale zároveň mohou tlumit pacienta a při delším užívání vyvolávají závislost, což jejich účinek značně limituje. Na druhou stranu lege artis podávaná myorelaxancia se podávají při akutní muskuloskeletální bolesti krátkodobě. Dlouhodobé podávání myorelaxancií při vertebrogenních obtížích chronického charakteru není doporučeno a vhodné. Při bolestech u spastických stavů na podkladě neurologických onemocnění typu pontových stavů nebo parkinsonský sy jsou indikována myorelaxancia v jiných terapeutických dávkách.

**AA pro nádorovou bolest** – viz doporučený postup pro farmakoterapii nádorové bolesti.

## 4.5 POMOCNÁ LÉČIVA

Jsou to léčiva používaná k prevenci a léčbě nežádoucích účinků analgetik.

### 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. a 10 mg, haloperidol 2×5 kapek (0,5 mg), thiethylperazin 2×6,5 mg, event. 2× čípek. Při nedostatečném efektu a nutnosti podávat opioidy připadají v úvahu i inhibitory 5-HT<sub>3</sub> receptorů – ondansetron, tropisetron, granisetron.

### Laxativa

Pravidelný problém léčby opioidy představuje obstipace, 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 možnosti jsou stimulační laxativa – sena, bisakodyl, dále pikosulfát sodný, parafinové projímadlo, glycerinový čípek. Je vhodné laxativa střídat.

### Gastroprotektiva

Riziko vzniku ulcerogenních defektů a závažného krvácení do GIT v souvislosti s podáváním NSA může snížit současné podání antagonistů H receptorů, ale především inhibitorů protonové pumpy. Při chronickém podávání NSA a při zvýšeném riziku gastropatie (pozitivní anamnéza, kortikoidy, antikoagulancia) je vhodné současné podávání omeprazolu 1× až 2× denně 20 mg. U podávání antagonistů H receptorů není tento protektivní účinek spolehlivě prokázán (ranitidin, famotidin).

### Psychostimulancia

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

### Antipruriginóza

Při svědivce v souvislosti s podáváním opioidů může být přínosné podání redukované dávky antihistaminika – např. bisulepin 2× tbl.



## Metodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti

### ÚVOD

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

### 1. CÍLE LÉČBY ONKOLOGICKÉ BOLESTI

Při léčbě onkologické bolesti si postupně 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).

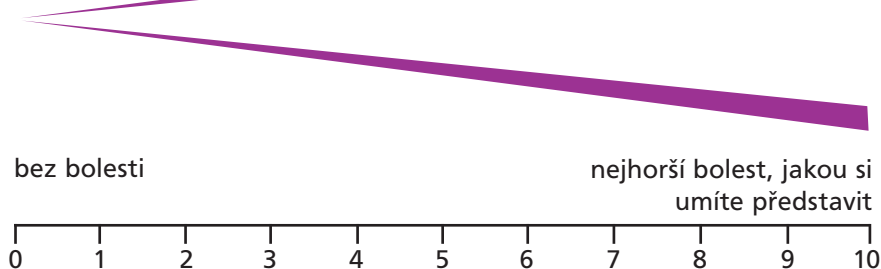
*Úleva od bolesti obvykle neznamena úplnou bezbolestnost, ale zmírnění bolesti na dobře snesitelnou míru. Cílem je, aby bolest pacienta výrazně neomezovala v jeho aktivitách a aby významně negativně neovlivňovala jeho prožívání.*

### 2. PŘEDPOKLADY ÚSPĚŠNÉ LÉČBY ONKOLOGICKÉ BOLESTI

- Systematické zhodnocení bolesti (podle charakteru, časového průběhu, vztahu k nádorovému onemocnění a jeho léčbě, účinnosti dosavadní analgetické léčby).
- Zasazení léčby bolesti do komplexního plánu onkologické léčby (optimální využití postupů protinádorové léčby, psychosociální podpora atd.).
- Využití farmakologických a nefarmakologických postupů v léčbě bolesti.
- Pravidelné sledování analgetického účinku, nežádoucích účinků a řešení těchto nežádoucích účinků.
- Včasné odeslání nemocného na specializované pracoviště léčby bolesti v případě nedostatečné odpovědi na systémově podávanou léčbu.

### 3. HODNOCENÍ BOLESTI

- Má-li být léčba bolesti racionální, je nutné provést podrobnou charakteristiku bolestivého stavu:
  - doba trvání bolesti,
  - událost, která doprovází její vznik,
  - lokalizace a její šíření,
  - charakter bolesti (škubavá, pálivá, vystřelující, bodavá, křečovitá, tlaková...),
  - faktory ovlivňující bolest (zhoršení, zmírnění),
  - intenzita bolesti a její změny v určitém časovém období,
  - vliv bolesti na denní aktivity a náladu.
- Pravidelné hodnocení intenzity a charakteru bolesti je jedním z předpokladů úspěšné léčby.
- Pro hodnocení intenzity bolesti se nejčastěji používá vizuální analogová škála (VAS) (viz obrázek). Pacient na úsečce nebo výseči označí intenzitu bolesti od „žádná bolest“ až po „nejhorší bolest, jakou si dokáže představit“. Následně se subjektivní hodnocení převede na číselnou škálu od 0 do 10, kde 0 = žádná bolest a 10 = nejhorší bolest, jakou si pacient dokáže představit.
- Intenzita bolesti se může měnit během denního 24hodinového intervalu, např. v návaznosti na vykonávání denních aktivit. Pro dosažení cílů analgetické léčby je přínosem, má-li lékař k dispozici záznamy od pacienta týkající se vývoje bolesti. Je proto vhodné, aby si pacient zaznamenával aktuální stav bolesti do deníku bolesti.

**ANALGETICKÝ ŽEBŘÍČEK WHO**

## 4. 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.

### 4.1 PROTINÁDOROVÉ MODALITY V LÉČBĚ BOLESTI

- Chirurgická intervence (radikální nebo paliativní)
- Radioterapie (kurativní nebo nekurativní)
  1. Teleradioterapie
  2. Brachyradioterapie
  3. Otevřené zářiče (izotopy)
- Chemoterapie a hormonální terapie

### 4.2 SYMPTOMATICKÉ POSTUPY LÉČBY BOLESTI

- Systémové podávání analgetik a koanalgetik
- Metody regionální analgezie
- Neuroablativní postupy
- RHB a fyzikální léčba
- Psychoterapie

**Základním pilířem léčby onkologické bolesti je farmakoterapie!**

## 5. PRAVIDLA FARMAKOLOGICKÉ LÉČBY

1. Při léčbě se řídíme především pacientovým údajem o intenzitě a charakteru bolesti.
2. Cílem léčby nemusí být vždy úplná bezbolestnost. Je však nutné dosáhnout zmírnění bolesti na subjektivně dobře snesitelnou úroveň.
3. Analgetika nasazujeme postupně podle síly jejich účinku. Schematicky tento přístup znázorňuje třístupeňový analgetický „žebříček“ WHO (schéma 1).
4. Je výhodné kombinovat léky ze skupiny neopioidních analgetik se slabými nebo silnými opioidy.
5. Pomocné léky („adjuvantní analgetika“, „koanalgetika“) podáváme současně s analgetiky podle charakteru bolesti.
6. Analgetika podáváme v pravidelných časových intervalech („podle hodin“). Délka intervalu závisí na farmakokinetických vlastnostech jednotlivých léků a lékových forem.
7. K zajištění dostatečné kontroly bolesti při její kolísavé intenzitě (tzv. „průlomové bolesti“) je někdy třeba kombinovat lékové formy opioidů s dlouhým účinkem s lékovými formami s rychlým uvolňováním (např. transdermální fentanyl a morfinový sirup).

8. Dávku analgetika stanovujeme vždy individuálně podle analgetického účinku a nežádoucích účinků. V učebnicích uváděné doporučené a maximální dávky silných opioidů mají informativní charakter, často je zapotřebí dávek vyšších.
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 rektálně.
10. Pouze menšina nemocných potřebuje k tlumení chronické bolesti injekční analgetika. Léky lze podávat formou jednotlivých dávek v pravidelných intervalech nebo formou kontinuální subkutánní nebo intravenózní infuze. Ke kontinuální aplikaci je výhodné užití přenosných infuzních pump („lineárních dávkovačů“).
11. Pravidelně kontrolujeme analgetickou účinnost a 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.
14. O úspěšné farmakologické léčbě bolesti lze hovořit, pouze pokud prospěch z analgezie jasně převyšuje zátěž nežádoucími účinky.

### 5.1 ANALGETIKA I. STUPNĚ ŽEBŘÍČKU WHO

- Jsou indikována v monoterapii k léčbě mírné a středně silné nocicepční bolesti. Pro léčbu silné bolesti je třeba vždy kombinace s opioidy.
- Pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce není do 24–36 hodin dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je indikován přechod na analgetika II. nebo III. stupně žebříčku WHO.
- Zvyšování dávek neopioidních analgetik nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede k posílení analgetického účinku, ale k zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků.
- Existuje velká variabilita účinku (a nežádoucích účinků) jednotlivých analgetik u daného pacienta. Někdy je výhodné vyzkoušet jiné neopioidní analgetikum.
- Kombinace paracetamolu a metamizolu s nesteroidními antiflogistiky (NSA) zvyšuje analgetický účinek.
- Kombinace více nesteroidních antiflogistik není racionální a zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

### 5.2 ANALGETIKA II. STUPNĚ ŽEBŘÍČKU WHO

- 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 dávky (viz tabulku v příloze). Další zvyšování dávky obvykle nevede k zvýšení analgetické účinnosti, ale pouze k zvýraznění nežádoucích účinků.
- Pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce (v kombinaci s neopioidními analgetiky) není do několika dnů hodin dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je třeba zvážit přechod na analgetika III. stupně dle WHO.
- V případě silné bolesti působené nádorem (např. kostní metastázy, prorůstání nádoru do měkkých tkání a nervových pletení) je někdy indikováno podání silných opioidů (analgetika III. stupně dle WHO) bez předchozí léčby slabými opioidy.

### 5.3 ANALGETIKA III. STUPNĚ ANALGETICKÉHO ŽEBŘÍČKU WHO

- Silné opioidy jsou základní lékovou skupinou pro léčbu silné nádorové bolesti. 60–90% onkologických pacientů (v závislosti na typu nádoru a stupni pokročilosti) trpí bolestmi, které vyžadují léčbu silnými opioidy.
- Silné opioidy jsou indikovány vždy, když se bolest nepodaří v přijatelně krátké době zmírnit slabšími analgetiky (tj. 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 tabulka č. 3. Pokud při dané dávce není bolest dostatečně tlumena, zvýšíme dávku o 30–50%.
- K počátečnímu nalezení účinné dávky jsou výhodnější lékové formy s rychlým uvolňováním. Při použití lékových forem s pomalým uvolňováním je třeba k posouzení účinnosti dané dávky a rozhodnutí o případném zvýšení vyčkat dosažení vyrovnané plazmatické hladiny (u retardovaného morfinu, hydromorfonu a oxycodonu 3 dny, u transdermálního fentanylu a buprenorfinu 5–7 dní).
- Někdy je výhodné kombinovat silné opioidy s neopioidními analgetiky a koanalgetiky.
- Je nevhodné kombinovat silné a slabé opioidy.
- 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.
- Někdy je výhodné kombinovat lékové formy s pomalým uvolňováním (podávané pravidelně „podle hodin“) a lékové formy s rychlým uvolňováním (podávané „dle potřeby“ v případě průlomových bolestí).
- Je třeba pravidelně hodnotit a léčit případné nežádoucí účinky silných opioidů (zácpa, nevolnost, sedace).
- Existuje velká variabilita účinku a nežádoucích účinků jednotlivých analgetik u daného pacienta. Při nevýhodném poměru analgezie a nežádoucích účinků nebo vzniku tolerance na opioid je výhodné zkusit jiný opioid (tzv. „rotace opioidů“).
- Při rotaci opioidů musíme na základě denní dávky původního opioidu stanovit ekvivalenční dávku nového opioidu (tj. dávku se stejným analgetickým účinkem). Viz tabulku v příloze.

## 5.4 POMOCNÁ ANALGETIKA (KOANALGETIKA)

- Jejich užití je výhodné u některých bolestivých stavů (neuropatické bolesti, kostní bolesti atd.).
- Koanalgetika pro léčbu kostní bolesti podáváme, pokud přes optimální nastavení dávky analgetik není dosaženo dobrého poměru analgetické účinnosti a nežádoucích účinků.
- V léčbě převážně neuropatické bolesti je výhodné zahájit léčbu koanalgetikem ze skupiny antikonvulziv (např. gabapentin nebo karbamazepin) nebo tricyklických antidepresiv (např. amitriptylin) v monoterapii. Před přidáním dalšího koanalgetika je třeba optimalizovat dávku předchozího koanalgetika. Obvykle není výhodné současně užívat nízké dávky více různých koanalgetik. Pokud není zmírnění neuropatické bolesti dosaženo samotnými koanalgetiky (popř. jejich kombinací), je třeba přidat do kombinace opioidní analgetikum.
- U smíšených bolestivých stavů (s významnou nocicepční i neuropatickou složkou) obvykle zahajujeme léčbu kombinací opioidního analgetika a koanalgetika.

## 6. PŘÍLOHY

### 6.1 NEJČASTĚJŠÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY OPIOIDŮ A JEJICH ŘEŠENÍ

- Klinicky nejvýznamnější nežádoucí účinky při dlouhodobé léčbě opioidy jsou zácpa, nevolnost až zvracení a celkový útlum.
- Pacienta je třeba na výskyt nežádoucích účinků připravit a současně stanovit plán jejich léčby.
- Výskyt nežádoucích účinků není důvodem k přerušení podávání analgetik, ale k léčbě a řešení těchto nežádoucích účinků.

### 6.2 ZÁCPA

- Vyskytuje se obvykle po celou dobu užívání opioidů (na tento NÚ nevzniká tolerance) a může velmi negativně ovlivnit kvalitu života pacientů.
- U většiny pacientů musíme po celou dobu užívání silných opioidů pravidelně podávat laxativa.
- Obvykle začínáme s osmotickými a změkčujícími laxativy (např. lactulosa 1–6 polévkových lžic, MgSO<sub>4</sub> 10–30 g ve vodném roztoku). Pokud není efekt dostatečný, přidáme kontaktní laxativa (např. list seny – vývar z 1,5 až 3 g listu v 250 ml vody, bisacodyl 5–15 mg per os). Často je třeba užívat kombinovanou laxativní léčbu.
- Předpokladem účinku laxativ je dobrá hydratace (alespoň 2 l tekutin denně).
- U refrakterní zácpy způsobené orálním podáním opioidů je někdy výhodné přejít na transdermální lékové formy.

### 6.3 NEVOLNOST A ZVRACENÍ

- Vyskytuje se často (50–80 % pacientů) na začátku podávání silných opioidů. Po 7–10 dnech na ni vzniká tolerance.
- Během prvního týdne léčby silnými opioidy je výhodné podávat profylakticky antiemetika (např. metoklopramid 10 mg á 6–8 h, popř. thiethylperazin 6,5 mg á 8–12 h). 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.

### 6.4 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 až několika gramů morfinu denně) je sedace častá. Lékař musí spolu s nemocným stanovit, jak je pro nemocného tento nežádoucí účinek významný.
- Při významné přetrvávající sedaci je vhodné zvážit změnu druhu opioidu.
- Pokud není ani změnou druhu opioidu dosaženo zmírnění celkového útlumu, je třeba zvážit použití invazivních metod analgezie (intraspinální aplikace analgetik, neurodestruktivní intervence). V této situaci je třeba zvážit odeslání pacienta na specializované pracoviště léčby bolesti.

### 6.5 DOPORUČENÍ OMEZENÍ DOBY POUŽÍVÁNÍ PŘÍPRAVKŮ S OBSAHEM NIMESULIDU

Nimesulid je nesteroidní antirevmatikum, které se používá k léčbě akutní bolesti, bolestivé menstruace a symptomatické léčbě bolestivé artrózy.

SÚKL informuje o ukončení přehodnocení rizika vzniku jaterního poškození v souvislosti s používáním léčivých přípravků s obsahem nimesulidu určených pro celkové podání, které bylo zahájeno v květnu 2007 (<http://www.sukl.cz/cs01dulupoz/cs01dulupoz2007.htm#nezaducinky>).

**Na základě tohoto přehodnocení zůstává poměr přínosů a rizik používání nimesulidu pozitivní.**

Je nutné omezit používání tak, aby riziko vzniku jaterního poškození bylo co nejnížší. Výbor pro humánní léčivé přípravky EMEA proto doporučil **nepodávat nimesulid déle než 15 dní**.

V České republice jsou na trhu následující přípravky s obsahem nimesulidu:

**Aulin, Coxtral, Mesulid, Nimed a Nimesil.**

**EMEA – srpen 2003: poměr benefit/risk nimesulidu je výhodný,** doporučila krátkodobé indikace.

**EMEA – září 2007: poměr benefit/risk nimesulidu je výhodný,** doporučila max. velikost balení 30 tablet.

SÚKL informoval v říjnu 2005 o ukončení přehodnocení bezpečnosti pro látky **dexketoprofen, diklofenak, etodolak, ibuprofen, indometacin, meloxikam, nabumeton, naproxen a nimesulid** na webových stránkách [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

Ze závěrů přehodnocení vyplývá, že nebyla zjištěna žádná nová bezpečnostní rizika těchto látek.

Výsledky dalších přehodnocení však ukázaly možné **zvýšené bezpečnostní riziko u látek piroxikam, ketoprofen a ketorolak (ketorolak není obsažen v žádném léčivém přípravku registrovaném v ČR) oproti ostatním výše uvedeným NSA.**

Přehodnocení bezpečnosti piroxikamu uskutečněné výborem CHMP a jeho pracovní skupinou pro farmakovigilanci v EMEA v nedávné době ukazuje na základě sumace farmakoepidemiologických dat a analýzy spontánních hlášení nežádoucích účinků léčiv, že **piroxikam přináší vyšší GI rizika než ostatní NSA.**

Rovněž bylo zjištěno, byť na základě omezenějšího počtu údajů, že u **piroxikamu je vyšší riziko kožních reakcí, včetně život ohrožujících bulózních reakcí.**

V ČR jsou na trhu tyto přípravky: **Reumador, Apo-Piroxicam, Hotemin, Piroxicam AL, Pro-Piroxicam derivát piroxicam betadexum – Flamexin.**

## Piroxikam

má své místo v léčbě vybrané, malé skupiny pacientů. Pro indikace jako dysmenorea nebo krátkodobější bolesti je nahraditelný řadou jiných látek s lepším bezpečnostním profilem.

**Pro riziko zvýšeného výskytu nežádoucích účinků by měli přípravky s obsahem piroxikamu podávat pouze lékaři se specializací revmatologie a ortopedie po pečlivém zvážení poměru rizika a přínosu léčby. Lékaři, kteří léčí své pacienty přípravky s obsahem piroxikamu k celkovému užití, by měli při nejbližší návštěvě buď nahradit tento přípravek jiným NSA, nebo předat pacienta k zhodnocení vhodnosti léčby a dalšímu sledování lékařům s odborností revmatologie nebo ortopedie. Lékaři s jinou odborností než revmatologie nadále nemají přípravky s obsahem piroxikamu k celkovému užití předepisovat.**

## Ketoprofen

V ČR jsou registrovány tyto přípravky s obsahem ketoprofenu k celkovému podávání: **Ketobene, Ketonal a Profenid.**

Léčebnými indikacemi jsou zánětlivá, degenerativní a metabolická revmatická onemocnění pro dlouhodobou symptomatickou léčbu a akutní bolestivé stavy pro krátkodobé podávání.

V ČR byla až dosud schválená maximální doporučená dávka 300 mg denně. **Nedávné přehodnocování bezpečnosti ketoprofenu ukázalo oproti většině ostatních NSA zvýšené riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků při podávání dávek vyšších než 200 mg denně.**

Při podávání nižších dávek nebylo riziko výrazně zvýšeno.

Pokud jde o riziko kožních, trombotických kardiovaskulárních a hematologických reakcí, nebylo významně odlišné od většiny ostatních NSA.

**Na základě těchto údajů SÚKL doporučuje změnu v dosavadních informacích o použití ketoprofenu: Maximální denní dávka je 200 mg.**

**Před podáním této maximální denní dávky je třeba pečlivě zvážit přínos léčby a možná rizika, vyšší dávky než 200 mg nelze doporučit pro vysoké riziko nežádoucích gastrointestinálních účinků.**

I pro ketoprofen platí obecná opatření směřující k minimalizaci nežádoucích gastrointestinálních účinků, uvedená v souvislosti s piroxikamem.

**Lékaři, kteří léčí pacienty přípravky s obsahem ketoprofenu k celkovému užití v dávce vyšší než 200 mg denně, mají při nejbližší kontrole dávku snížit na maximálně 200 mg denně. Při podávání maximální dávky 200 mg denně je třeba znovu zvážit zdravotní údaje pacienta a přehodnotit jeho individuální riziko. Dávky nižší než 200 mg denně nevyžadují změnu v léčbě, pouze dodržení bezpečnostních opatření stejných jako pro ostatní NSA.**

**Výše uvedené bezpečnostní údaje a z nich plynoucí změny v používání se netýkají přípravků s obsahem piroxikamu a ketoprofenu pro místní aplikaci.**



# TABULKY A SCHÉMATA

## TABULKA ROZDÍLŮ MEZI AKUTNÍ A CHRONICKOU BOLESTÍ

	Akutní bolest	Chronická bolest
Charakter	Symptom	Syndrom, onemocnění sui generis
Biologický význam	Pozitivní, signál nemoci, obrana organismu	Negativní, škodlivý, destruktivní
Patofyziologické mechanismy	Relativně jednoduché	Komplexní, složité
Vegetativní odpověď	Bezprostřední, krátkodobá, tonus sympatiku, stresová reakce	Udržovaná, nevýrazná
Psychická reakce	Anxieta	Deprese
Chování	Ochranné, reaktivní	Naučené, bolestivé
Léčbu určuje a řídí	Praktik, specialista	Algeziolog, tým odborníků
Rozsah terapie	Monomodální, farmakoterapie je klíčová	Multimodální, biopsychosociální, komplexní
Farmakoterapie	Analgetika	Analgetika, adjuvantní a pomocné léky
Analgetický efekt farmakoterapie	Výrazný	Často nevýrazný
Strategie farmakoterapie dle analgetického žebříčku WHO	„Step down“	„Step up“

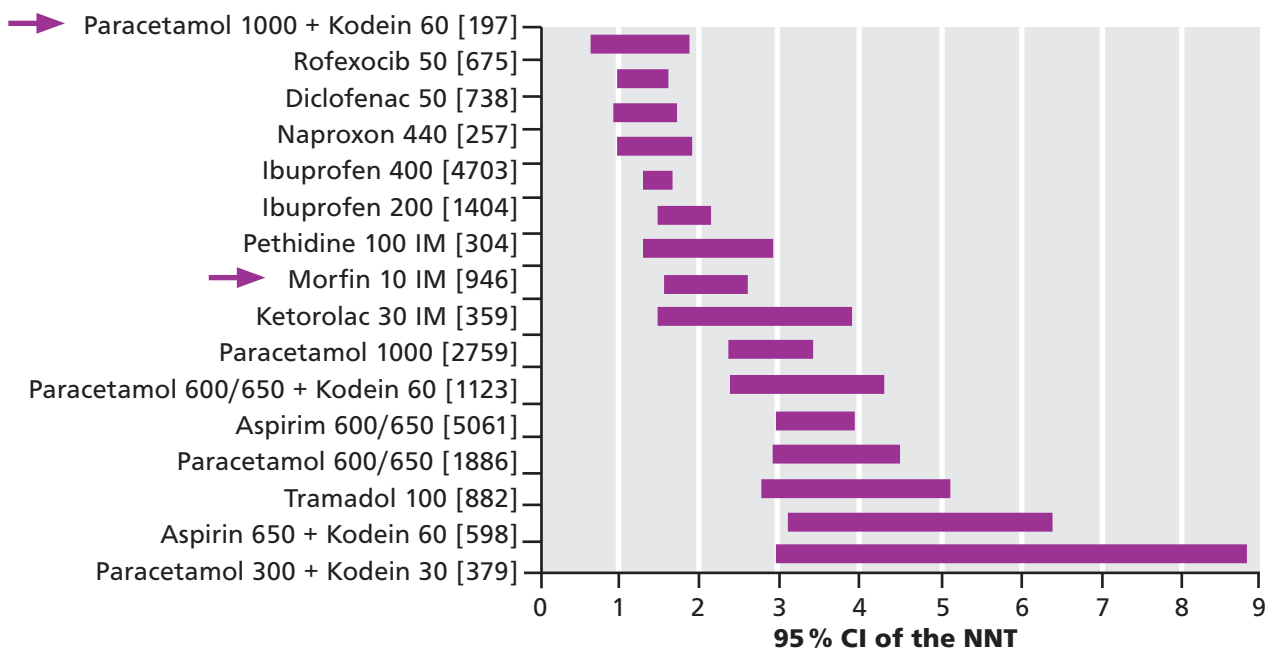
### Pomůcka při rozhodování o léčbě převážně akutní bolesti:

Oxfordská liga analgetik

NNT = počet léčených pacientů, aby právě 1 z nich dosáhl více než 50% úlevy (posuz. např. škálou VAS)

**Čím nižší NNT, tím lepší a spolehlivější účinek**

### NNT PRO NĚKTERÁ ANALGETIKA PŘI LÉČBĚ AKUTNÍ BOLESTI



Liga analgetik byla sestavena na základě metaanalýz četných klinických zkoušení analgetik (parametr NNT viz výše), a to podle účinků jednotlivých dávek analgetik per os u akutní (pooperační) bolesti, a je přístupná na internetu v bulletinu „Bandolier“.

<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>



## OXFORDSKÁ LIGA ANALGETIK (UPRAVENO)

Skupina	NNT	
1.	< 2,9	<b>nesteroidní antirevmatika</b> ibuprofen 200 nebo 400 mg, diklofenak 25 nebo 50 mg aj parekoxib 40 mg i. m. <b>paracetamol + opioidy vysoké dávky</b> paracetamol 1000 mg + kodein 60 mg paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg <b>metamizol 500 mg</b>
	2,9	<b>morfin 10 mg i. m., pethidin 100 mg i. m.</b>
2.	3–4	paracetamol nebo KAS vysoké dávky (1000 mg)
		paracetamol + kodein střední dávky
		paracetamol 600–650 mg + kodein 60 mg
3.	4,1–6	paracetamol + kodein nízké dávky
		paracetamol 300 mg + kodein 30 mg
		tramadol 100 mg

## EKVIANALGETICKÉ DÁVKY OPIOIDŮ

Základním porovnávacím parametrem je analgezie navozená 10 mg morfinu s. c. **Přepočítání má orientační hodnotu a je nutno brát v úvahu četné interindividuální diference (věk, aktuální bolest, vedlejší efekty, vnímavost na opioidy, cestu podání, opioid, na který se rotuje – viz metadon – apod.). Podle toho je vhodné vypočtenou dávku ještě přizpůsobit.**

Morfin s. c. (i. m.)	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p. o. <sup>1</sup>	30	60	90	120	150	180	240	300	600
TTS fentanyl $\mu\text{g}/\text{hod}$ (Durogesic)	12,5	25		50		75	100	125	250
TTS fentanyl v mg/24 hod	0,3	0,6		1,2		1,8	2,4	3,0	6,0
Oxykodon p. o.	20	40	60	80	100	120	160	200	400
(Oxycontin)	-15	-30	(45)	(-60)	(-75)	(-90)	(-120)	(-150)	
Buprenorfin i. m.	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,4		
Buprenorfin s. l. v mg/24 hod (Temgesic)	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,2		
TDS buprenorfin v mg/24 hod (Transtec)		0,84	1,26	1,68	2,10	2,52	3,36		
TDS buprenorfin $\mu\text{g}/\text{hod}$ (Transtec)		35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon i. m. (Dilaudid)	1,5								
Hydromorfon p. o. (Palladone)	4	8	12	16	20	24			
Petidin – meperidin (Dolsin) i. m.	100 (75)								
Petidin p. o.	300								
Piritramid i. m. (Dipidolor)	15	30	45						
Nalbufin (Nubain)	20								
Tramadol p. o.	150	300	450	600					
Tramadol i. m./i. v.	100	200	300	400					
Dihydrokodein p. o.	120	240	320						

<sup>1</sup>Platí pro chronické p.o. dávkování morfinu (poměr 1 : 3). Pro jednorázové podání je poměr 1 : 3 - 6 (10 mg morfinu s. c. odpovídá spíše 60 mg morfinu).

## ALGORITMUS LÉČBY TZV. BĚŽNÝCH, KRÁTKODOBÝCH BOLESTÍ

Algoritmus farmakoterapie běžných krátkodobých bolestí\*

1. stupeň – při mírné (až střední) bolesti	
NSA nejsou KI	NSA jsou KI**
ibuprofen 200*** nebo diklofenak 25 nebo kys. acetylsalicylová 650–1000	paracetamol 650–1000 nebo tramadol 75–100

Nedostatečná úleva bolesti nebo při velmi silné bolesti

2. stupeň – při střední až silné bolesti	
NSA nejsou KI	NSA jsou KI**
ibuprofen 400 (až 800) nebo diklofenak 50 (až 100) nebo jiné klasické NSA nebo nimesulid 100 nebo vhodná analgetická kombinace nebo metamizol 500–1000	paracetamol 650–1000 + kodein 60 nebo paracetamol 650 + tramadol 75 nebo vhodná GI šetrná analgetická kombinace nebo metamizol 500–1000

Nedostatečná úleva bolesti nebo při velmi silné bolesti

3. stupeň – při velmi silné bolesti
silný opioid (případně + paracetamol nebo NSA)
injekčně: morfin, piritramid, petidin
per os: morfin 30 nebo více, oxycodon 10–20

\* Bolesti pohybového aparátu, vertebrogenní, hlavy, při akutních infekčních onemocněních, bolesti zubů, po lehkých úrazech, dysmenorea. Pro zlepšení stavu pacienta je vhodné u vertebrogenních bolestí působit i kombinační léčbou – tedy podávat myorelaxancia, zejména nebenzodiazepinového typu.

\*\* NSA (nesteroidní antiflogistika, nesteroidní antirevmatika) jsou KI (kontraindikována)

zejména u vředové choroby, při současné léčbě antikoagulancii, kortikoidy (dlouhodobě) a ve vyšším věku (> 65 let).

\*\*\* Jednotlivé dávky v mg per os u dospělého.

Některé akutní bolestivé stavy vyžadují ještě další farmakoterapeutická opatření podle povahy onemocnění.

## 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× 500–1000	4× 1000	
Metamizol	p. o., i. v.	30 min	4× 500	6× 1000	Není vhodný k 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. o., p. r.	60 min	2× 50	2× 100	
COX-2 preferenční NSA					
Nimesulid	p. o.	60 min	2× 100	2× 100	Pacienty lépe snášen než ostatní neselektivní NSA
Meloxicam	p. o., p. r.	90 min	1× 15	1× 15	Pacienty lépe snášen než ostatní neselektivní NSA

**PŘEHLED SLABÝCH OPIOIDŮ**

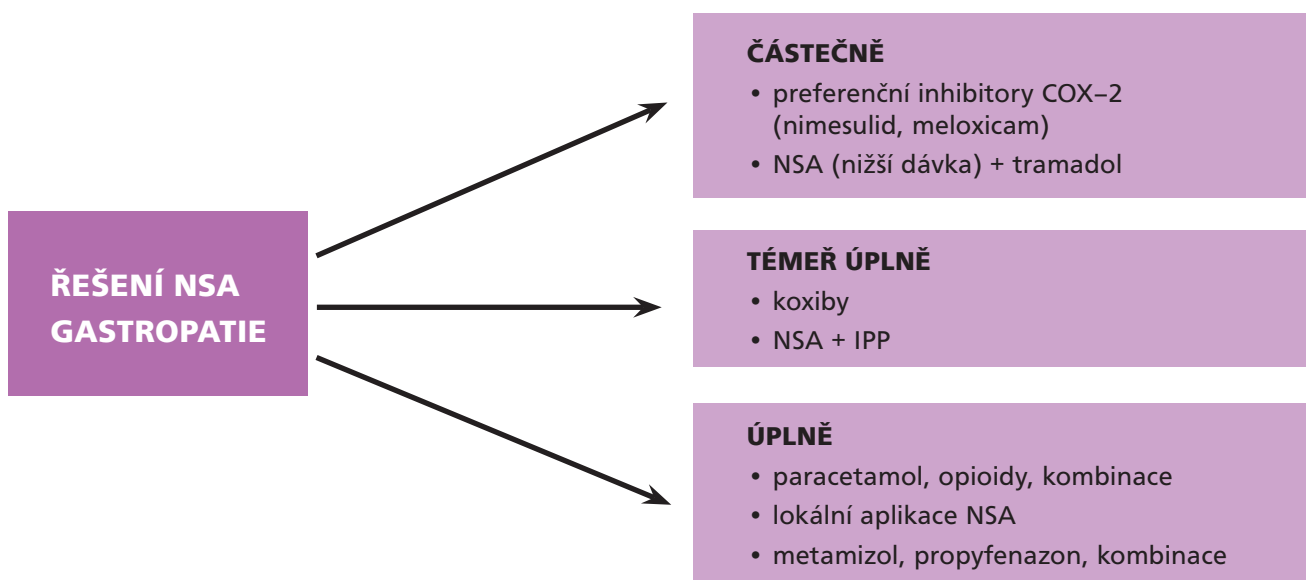
Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá počáteční dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)
Kodein	p. o.	30–60 min	4× 30	4× 60
Dihydrokodein	p. o.	2–3 h	2× 60	3× 120
Tramadol	p. o., p. r., i. v., i. m., s. c.	20–30 min	4× 50	3× 200

**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	poměrné dávky: p. o. : p. r. = 1 : 1 p. o. : s. c. = 2–3 : 1 p. o. : i. v. = 3 : 1
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	72 h	25 ug/h	Není stanovena	
Oxycodon s řízeným uvolňováním	p. o., p. r.	1–3 h	8–12 h	10 mg á 12 hod	Není stanovena	
Buprenorfin s rychlým uvolňováním	sublingv.	0,5–1 h	6 h	0,2 mg á 6 hod	0,4 mg á 6 hod	
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	
Silné opioidy, které nejsou vhodné k léčbě chronické nádorové bolesti nebo s jejichž užitím v této indikaci nejsou dostatečné zkušenosti						
Pethidin, Piritramid, Sufentanil, Remifentanil						

**NEJČASTĚJI POUŽÍVANÁ KOANALGETIKA**

Typ bolesti	Koanalgetika	Obvyklá denní dávka v mg
Neuropatické bolesti	Gabapentin	900–1800
	Pregabalin	150–600
	Carbamazepin	600–1600
	Fenytoin	300–500
	Amitriptylin	25–75
	Clomipramin	25–75
	Baclofen	20–100
Centrální bolesti, intrakraniální hypertenze, viscerální bolesti	Dexametazon	8–96
Bolesti kostních metastáz	Clodronát	1600
	Pamidronát	60–90 mg/3 týdny
Viscerální bolesti	Butylscopolamin	60–120
Muskuloskeletální bolest	Mesenoxalon Tolperison Tetrazepam	400 - 450 mg krátkodobě - max. týden při akutní exacerbaci



### INCIDENCE HOSPITALIZACÍ PRO HEPATOPATIE MEZI SOUČASNÝMI UŽIVATELI NSA

Traversa, G. et al. BMJ, 2003, Nov 1, 327 (7422), 18–22

NSA	expozice (pacientoroky)	počet případů	případy na 100 000 pacientoroků	riziko
nimesulid	48 294	17	35,2	1,9 (1,1–3,3)
<b>diclofenac</b>	<b>35 760</b>	<b>14</b>	<b>39,2</b>	<b>2,1 (1,2–3,8)</b>
piroxicam	22 051	5	22,7	1,2 (0,5–3,1)
ketoprofen	19 848	5	25,2	1,4 (0,6–3,4)
<b>ketorolac</b>	<b>5992</b>	<b>4</b>	<b>66,8</b>	<b>3,7 (1,3–10)</b>
naproxen	7833	2	25,5	1,4 (0,3–5,7)
<b>ibuprofen</b>	<b>4482</b>	<b>2</b>	<b>44,6</b>	<b>2,4 (0,6–10)</b>
celecoxib	6619	1	15,1	0,8 (0,1–6,6)

### PŘEVODY GENERICKÝCH NÁZVŮ

účinná látka	firemní název
mesenoxalon	Dimexol, Dorsiflex
tolperison	Mydocalm
tetrazepam	Myolastan
metamizol	Algifen, Novalgin
orfenadrin	Neodolpasse inf. sol. (infuzní roztok s diclofenacem, nehradí VZP, kategorie N, nutno žádat revizního lékaře o povolení úhrady)
klonazepam	Rivotril
karbamazepin	Biston, Tegretol, Timonil
biritramid	Dipidolor, sol.
gabapentin	Gabalept, Neurontin, Gabator, Apo-Gab

Tisk podpořen společností  
**ZENTIVA**



Doporučený postup byl vytvořen s podporou nadačního fondu Praktik

NADAČNÍ FOND  
**PRAKTIK**

**Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP**  
**Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře**

U Hranic 16, 100 00 Praha 10

e-mail: [svl@cls.cz](mailto:svl@cls.cz)

<http://www.svl.cz>

ISBN: 978-80-86998-23-7

ISBN 978-80-86998-23-7



© 2008 Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP