

Medicína

PRO PRAXI

A

2009

www.solen.cz

ISBN 978-80-87327-04-3

Repetitorium

Bolest

Med. Pro Praxi 2009; 6(suppl. A)

www.medicinapropraxi.cz

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Slovo úvodem

Bolest je jeden z prvních pocitů, se kterými se na světě setkáváme. Na jedné straně je našim ochráncem, který nás často jako první signál upozorňuje na závažná onemocnění nebo zranění, na druhé straně se chronická bolest může stát závažnou nemocí deptající tělo i ducha člověka. Není divu, že jedním z prvních úkolů kladených lidstvem na své lékaře, ranhojiče a šamany byl právě boj s bolestí. Prvními léky proti bolesti byly rostlinné výtažky a alkoholické nápoje. Nejstarší písemné poznatky o výrobě těchto léků pochází z Mezopotámie z období 3 000 až 2 000 roků před naším letopočtem. Tlumivé účinky výtažku z máku polního objevili Egypťané v roce 1 550 př. n. l., znalosti o tomto účinku měli i Řekové, kteří rozlišovali mezi vytlačovanou šťávou z makovic zvanou meconium a mléčnou šťávou zvanou opos (odtud název opium). Osobní lékař císaře Nerona vymyslel lék Theriak (z něho odvozeno dnešní slovo „dryják“), jehož základní složkou bylo právě opium. Lék se používal od léčby nespavosti, přes menstruační obtíže až k léčbě silné bolesti.

V období středověku převládá v léčbě bolesti názor, že bolest a utrpení jsou nutným průvodním jevem života a prostředkem vykoupení a že nikdo kromě boha nemá právo ji tišit. V 19. století se však objevuje v církvi nový pokrokovější názorový proud, který zastávali především katoličtí lékaři a jeptišky, kteří byli v bezprostředním kontaktu s trpícími v nemocnicích. Za pomoci tlaku široké katolické veřejnosti byli nakonec nuceni i církevní hodnostáři ustoupit snahám o aktivní přístup k tišení bolesti.

Moderní éru léčby chronické bolesti zahájil John J. Bonica, který v roce 1947 ve státě Illinois ve městě Tacoma zakládá „Pain Clinic“, tedy první ambulanci léčby bolesti. V roce 1953 vydává první ucelenou publikaci věnující se problematice léčby bolesti Management of Pain.

V současné době existuje v České republice více než 100 ambulancí bolesti, 4 multioborová centra léčby bolesti a mnoho dalších zařízení specializujících se na určitý konkrétní druh bolesti. K dispozici máme širokou škálu farmakologických i nefarmakologických léčebných možností, moderní invazivní techniky, desítky doporučených postupů. Tato veškerá opatření však selhávají bez vstřícného empatického přístupu k pacientovi, bez naší snahy pacienta pochopit a zejména uvěřit mu v jeho problémech a utrpení. Bohužel obyčejný lidský přístup k pacientovi a pochopení jeho individuálních potřeb je to, co se v dnešní výkonově zaměřené medicíně ztrácí. Proto věřme našim pacientům jejich bolest a pamatujme na slova klasika „S bolestí se dá žít ... zejména pokud se jedná o bolest někoho jiného ...“

Marek Hakl

MUDr. Marek Hakl, Ph.D.

Centrum pro léčbu bolesti, ARK, FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
marek.hakl@fnusa.cz

Repetitorium

Bolest

Med. Pro Praxi 2009; 6(suppl. A)

Vychází jako příloha časopisu Medicína pro praxi

Časopis je excerповán do Bibliographia Medica Českoslovac

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Zpracovala společnost SOLEN, s.r.o.,
vydavatel časopisu Medicína pro praxi

Adresa redakce: SOLEN, s.r.o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc,
www.solen.cz, e-mail: solen@solen.cz

Odpovědná redaktorka: Mgr. Hana Reichelová, reichelova@solen.cz

Grafická úprava a sazba: DTP Solen, spican@solen.cz

Obchodní oddělení: Michaela Königová, konigova@solen.cz

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena s přímým souhlasem redakce.

ISBN 978-80-87327-04-3

- 3 Marek Hakl
Slovo úvodem
- 6 prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.
Pokroky ve farmakoterapii bolesti
- 15 MUDr. Jiří Kozák
Nové názory na dlouhodobou léčbu opioidy
- 26 MUDr. Marek Hakl, Ph.D., MUDr. Radovan Hříb
Farmakologická léčba chronické nenádorové bolesti
- 33 MUDr. Ingrid Niedermayerová
Farmakologická léčba migrény a tenzní bolesti hlavy
- 41 MUDr. Ingrid Niedermayerová
Chronická denní bolest hlavy, diagnostika a léčba
- 49 prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.
Nové pohledy na léčbu hyperurikémie a dny
- 60 MUDr. Dana Vondráčková
Léčení chronické bolesti pomocí opioidních náplastových forem
- 73 MUDr. Dana Vondráčková
Neuropatické bolesti a jejich léčení u nemocných s nádorovým onemocněním

Pokroky ve farmakoterapii bolesti

prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Článek upozorňuje na některé možnosti zlepšení farmakoterapie bolesti uplatněním doporučených postupů léčby bolesti vypracovaných v ČR nebo v zahraničí v poslední době a respektováním aktualizovaných poznatků o rizicích analgetik. Jsou uvedeny poznámky a internetové odkazy k následujícím doporučeným postupům v plném znění: farmakoterapie akutní bolesti, farmakoterapie chronické nenádorové bolesti, farmakoterapie nádorové bolesti, bolesti hlavy, léčení akutní pooperační bolesti, doporučený postup EULAR (Evropské ligy proti revmatizmu) k léčení osteoartrózy a doporučení EFNS (Evropské federace neurologických společností) k farmakoterapii neuropatických bolestí. Zmíněna jsou některá nová analgetika uvedená na trh v ČR v poslední době. Druhá část článku se věnuje hodnocení rizik analgetik s poukazem na novější poznatky u nesteroidních antirevmatik, opioidů, paracetamolu a metamizolu. Jsou uvedeny internetové odkazy k nedávnému doporučení American Heart Association k používání nesteroidních antirevmatik a k některým materiálům IASP (Mezinárodní asociace pro studium bolesti) týkajícím se opioidních analgetik.

Klíčová slova: farmakoterapie bolesti, doporučené postupy, analgetika, nežádoucí účinky.

Advances in pharmacotherapy of pain

The paper draws attention to possibilities for improvements in pharmacotherapy of pain by making the best of guidelines and recommendations for treatment of pain elaborated in the Czech Republic and abroad in the last few years. There are given comments and links to several guidelines available in full length in the Internet: guidelines for pharmacotherapy of acute pain, chronic non-cancer pain, cancer pain, headache, post-operation pain, recommendations of EULAR for management of osteoarthritis and EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. New analgesics introduced in the Czech Republic recently are briefly mentioned. The second part of the article deals with risks of pharmacotherapy of pain with respect to recent findings on risks in the treatment with nonsteroid antiinflammatory drugs, opioids, paracetamol

and dipyrrone. There are given links to the statement of American Heart Association on use of nonsteroid antiinflammatory drugs and to some documents of IASP on effects and use of opioid analgesics.

Key words: pharmacotherapy of pain, guidelines, recommendations, analgesics, adverse reactions.

Med. Pro Praxi 2009; 6(suppl. A): A6–A14

Pokroky ve farmakoterapii bolesti se v posledních letech nedějí skoky, ale menšími kroky, jako například vypracováním doporučených postupů farmakoterapie bolesti, poznáním možností, jak poněkud zvýšit účinnost nebo snížit rizika farmakoterapie bolesti, zavedením nových léčiv s některými výhodami (delším účinkem, snadnější aplikací, levnějších apod). Pokud dokážeme využít tyto možnosti, můžeme i těmito kroky dosáhnout významné zlepšení farmakoterapie bolesti. Cílem této přehledové práce je upozornit na některé tyto možnosti.

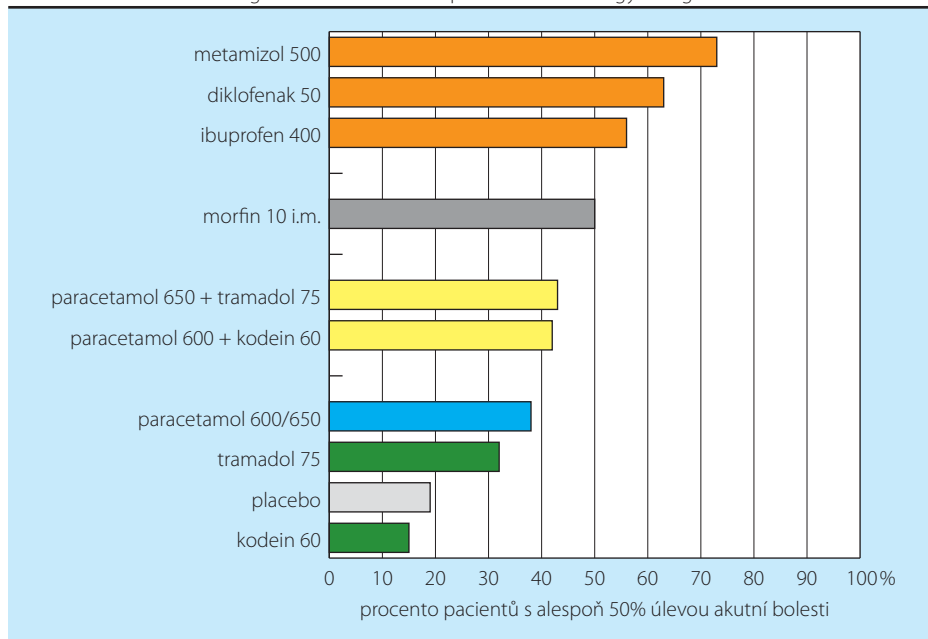
Farmakoterapie akutní bolesti

Doporučený postup farmakoterapie akutních bolestí (13) lze snadno získat na internetové stránce Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP (www.svl.cz). Tento postup vychází především z výsledků nezávislých metaanalýz účinnosti analgetik u akutních bolestí z hledisek medicíny založené na důkazech (z oxfordské ligy analgetik – (1)). Oxfordská liga analgetik svědčí pro to, že nejvyšší pravděpodobnost analgetického účinku mají u akutních bolestí kromě silných opioidů (např. morfinu) nesteroidní antirevmatika – antiflogistika (NSA), kombinace paracetamolu s opioidy podané ve vysokých (ale ještě přípustných) dávkách a metamizol (obrázek 1). Samotný paracetamol tlumil akutní

bolest s menší pravděpodobností než výše uvedená léčiva (obrázek 1). Nejhůře se v oxfordské lize analgetik umístily samotné slabé opioidy (tramadol, kodein – obrázek 1).

Při výběru analgetik se postupuje s ohledem na intenzitu bolesti a kontraindikace NSA. U akutních bolestí se uplatňuje postup „shora dolů“, tj. iniciálně se raději volí silnější a rychleji působící farmakoterapie. Mírné akutní bolesti si většinou pacienti léčí sami pomocí volně prodejných analgetik, k lékaři přicházejí obvykle se středními až silnými bolestmi. **Ustředně silných až silných akutních bolestí** volíme buď NSA (např. ibuprofen 400 mg nebo diklofenak 50 mg pro dosi), pokud nejsou kontraindikovány, nebo paracetamol v dostatečné dávce (1 000 mg pro dosi) samotný nebo v kombinaci s tramadolem (50–100 mg) nebo kodeinem (30–60 mg) – dávky zde uvedené jsou dávky per os pro dospělé. V zahraničí se často navrhuje začínat paracetamolem a při jeho nedostatečné účinnosti použít NSA (pokud je to možné), případně přidat slabé opioidy. Konkrétní volba závisí především na individuální účinnosti a snášenlivosti.

Mezi časté akutní bolesti patří **bolesti zad**. Problematice bolestí zad bylo u nás v poslední době věnováno několik publikací a v tisku je monografie (20). Jako adjuvantní léčiva přicházejí u bolestí zad někdy v úvahu centrální

Obrázek 1. Účinnost analgetik u akutní bolesti podle oxfordské ligy analgetik

myorelaxancia. Ta se však mají podávat pouze krátkodobě a v individuálně dostatečné dávce (pro značné rozdíly v dostupnosti po perorální aplikaci např. u tolperisonu, mefenoxalonu). S výhodou lze použít tetrazepam, který má téměř 100% biologickou dostupnost a dlouhý poločas (13–45 h), takže je možné podávat 1–2 tablety s maximem na noc. Centrální myorelaxancia působí často sedativně, jen po thiolkolchikosidu je ospalost vzácná. Při **velmi silných akutních bolestech zad** přichází v úvahu infuzní terapie nebo silné opioidy.

Další časté bolesti jsou **bolesti kloubů** při osteoartróze. Podle doporučení EULAR (18) je lékem první volby u osteoartrózy paracetamol. Pokud je úspěšný (což je asi u 40% pacientů), může se podávat dlouhodobě. Při neúspěchu

paracetamolu se přechází na nižší a dle vývoje i vyšší dávky NSA (pokud nejsou kontraindikovány, zejména pro gastrointestinální a kardiovaskulární rizika). Obvykle mají přednost NSA s krátkým poločasem, v případě kontinuální a noční bolesti pak NSA s delším poločasem. Podle doporučení EMEA by NSA měla být podávána v co nejnižších dávkách, po co nejkratší dobu. NSA a paracetamol je možné i kombinovat. Při nedostatečném účinku paracetamolu nebo NSA, případně jejich kombinace, je možné aplikovat opioidy (18).

Problematice diagnostiky a terapie **bolestí hlavy** se věnuje nedávno vypracovaný doporučený postup (15), který lze získat na internetové stránce Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP (www.svl.cz). Na základě výsledků metaanalýz randomizovaných kontrolovaných

klinických studií byla již také sestavena oxfordská liga antimigrenik. Nejvyšší pravděpodobnost tlumení bolesti u akutního záchvatu migrény měl sumatriptan 8 mg aplikovaný podkožně (NNT 2, byl účinný u 79 % léčených) a eletriptan 80 mg aplikovaný per os (NNT 2,6, účinný u 62 % léčených).

Rád také upozorňuji i na doporučený postup léčby **akutní pooperační bolesti** (23), zcela nedávno schválený výborem České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP. Je dostupný např. na internetové stránce Společnosti pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP (www.pain.cz).

Nová léčiva pro akutní bolest. Jsou to jednak kombinace paracetamolu s kodeinem (Ultracod tbl) nebo tramadolem (Zaldiar tbl) pro vnitřní (per os) užití, které mají vyšší pravděpodobnost analgetického účinku než jejich jednotlivé složky, pro což existují solidní důkazy typu EBM (medicíny založené na důkazech). Přitom jde o relativně šetrná analgetika bez rizik gastrointestinálního krvácení nebo cévních příhod, na rozdíl od NSA (viz dále). Optimální jednotlivou dávku u dospělých představují u těchto přípravků mnohdy spíše 2 tablety než 1 tableta (per os). Při 2 tabletách se sice aplikuje 1 000 mg paracetamolu, ale nemusíme se přitom příliš obávat hepatotoxicity. Ultracod (obsahující 500 mg paracetamolu a 30 mg kodeinu v 1 tabletě) má poněkud vyšší obsah paracetamolu než Korylan a tím i vyšší potenciální analgetickou účinnost, zejména při maximální dávce 2 tbl. Ultracod spolu se Zaldiarem (obsahujícím 37,5 mg tramadolu a 325 mg paracetamolu v 1 tbl) představují podle mého názoru přínosné obohacení tohoto typu relativně šetrných analgetik v ČR. Kombinace

paracetamolu s opioidy patří mezi nejčastěji předepisovaná analgetika v USA. U nás jsou popelkou mezi analgetiky, k čemuž přispívá setrávání našich lékových kategoriečních autorit v negativním postoji k úhradám tohoto typu léčiv. Důsledkem je vyšší spotřeba rizikovějších NSA v ČR, což je nežádoucí zejména u osob nad 65 let.

Novým injekčním analgetikem s dobrým analgetickým účinkem a velmi dobrou snášenlivostí je injekční paracetamol (Perfalgan) pro nitrožilní infuzi (1 g pro dosi při hmotnosti nad 33 kg, 0,5 g pro dosi při hmotnosti 10–33 kg). Pro svou účinnost a zejména šetrnost je výhodný zejména u pooperační bolesti. Injekční paracetamol již v některých zemích patří mezi často podávaná injekční analgetika u pooperační bolesti (v Belgii, Francii, Portugalsku, Švýcarsku a jinde).

Farmakoterapie chronické nenádorové bolesti

Také doporučený postup farmakoterapie chronické nenádorové bolesti (12) lze získat na internetové stránce Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP (www.svl.cz). V uvedeném doporučeném postupu je podrobněji probrán postup při používání opioidů u chronické nenádorové bolesti. Chronická bolest je častá. Podle nedávného rozsáhlého průzkumu v 15 evropských zemích u více než 46 tisíc respondentů se chronická bolest (6 měsíců nebo déle) vyskytovala asi u 19 % Evropanů (6). V ČR se vyskytovala chronická bolest (trvajíc déle než 3 měsíce) podle dřívějšího průzkumu u 36 % ze 324 respondentů (14).

Zvláštní a rychle se rozvíjející problematiku (jak v základním výzkumu, tak i v klinické terapii) představuje farmakoterapie neuropatické

bolesti. Zde se uplatňují některá starší i novější antidepresiva (např. amitriptylin, venlafaxin, duloxetin) nebo antiepileptika (např. karbamazepin, gabapentin, pregabalin). Podrobnější hodnocení pokroků farmakoterapie neuropatické bolesti lze nalézt např. v doporučeném postupu EFNS (European Federation of Neurological Societies – (5)). U neuropatické bolesti se někdy mohou uplatnit i opioidní analgetika, jak pro to svědčí výsledky metaanalýzy randomizovaných klinických studií.

Nová léčiva pro chronickou nenádorovou bolest: v posledních letech byl prokázán u neuropatické bolesti, zejména u diabetické neuropatie, příznivý účinek nového antiepileptika pregabalínu a antidepresiv duloxetinu a venlafaxinu. Tato léčiva jsou nyní i u nás na trhu (Lyrica, a např. Cymbalta, Effectin).

Objevila se další opioidní analgetika s prodlouženým účinkem, např. tramadol působící 24 h (Noax Uno) a několik nových silných opioidních analgetik vhodných pro léčbu chronické bolesti (viz dále u farmakoterapie nádorové bolesti).

Farmakoterapie nádorové bolesti

Doporučený postup farmakoterapie chronické nádorové bolesti (25) vychází ze třístupňového analgetického žebříčku SZO, který doporučoval používat v 1. stupni při mírné bolesti neopioidní analgetika, ve 2. stupni při střední bolesti přidat slabé opioidy a přejít ve 3. stupni na silné opioidy při silné bolesti. Slabé opioidy však mají podle oxfordské ligy analgetik podstatně menší pravděpodobnost analgetického efektu než neopioidní analgetika typu NSA. Přechod z neopioidních analgetik (1. stupeň žebříčku) na

samotné slabé opioidy by proto mohl znamenat spíš schod dolů než nahoru. V poslední době se objevují návrhy na úpravu tohoto žebříčku. Jedním z nich je podávat ve druhém stupni rovnou silné opioidy v nižších dávkách (9), druhým je vybírat opioidní analgetika od začátku podle síly bolesti (tento postup je popisován jako použití „analgetického výtahu“ do příslušného patra, ne tedy jako stoupání po žebříku). Další návrh doporučuje pětistupňový žebříček (ve 4. stupni je nutná rotace opioidů, v 5. stupni anesteziologické zákroky). Nedávný přehled nežádoucích účinků opioidů s praktickými radami, jak je zvládat, je k dispozici v plném znění na internetové stránce Mezinárodní společnosti pro studium bolesti (16).

Nová léčiva pro farmakoterapii nádorové bolesti: Nedávno byla paleta transdermálních forem (náplastí) opioidů obsahujících fentanyl nebo buprenorfin obohacena o několik generik v rezervoárové formě s plnou úhradou ze všeobecného zdravotního pojištění. Originální přípravky (Durogesic, Transtec) jsou k dispozici ve výhodnější matrixové formě.

Zajímavý je nový perorální přípravek Journista poskytující stálou hladinu hydromorfonu po 24 h díky systému OROS (Oral Osmotic System). OROS umožňuje plynulé vypuzování léčiva z tablety osmotickým tlakem nezávisle na příjmu potravy, pH, peristaltice a věku.

Rizika analgetik

Rizika NSA

Všeobecně je známé **riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků NSA**. Studie na tisícových souborech pacientů prokázaly, že riziko gastrointestinálního krvácení po NSA se zvyšuje

u starších osob, zejména po 75. roku (21). Toto riziko je dále zvyšováno současným podáváním kyseliny acetylsalicylové. Menší riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků NSA mají preferenční nebo selektivní inhibitory cyklooxygenázy 2 (COX-2). Ale i mezi NSA tlumícími COX-2 i COX-1 („konvenční“ neselektivní NSA) jsou rozdíly – relativní riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků je mnohem vyšší např. u piroxikamu nebo indomethacinu než u ibuprofenu. V případě nutnosti podávat NSA můžeme riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků prakticky odstranit současnou aplikací inhibitorů protonové pumpy, např. omeprazolu (22).

V posledních letech se do středu pozornosti dostalo **riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků NSA**, a to pro zvýšení relativního rizika kardiovaskulárních příhod (infarktu myokardu a cévních mozkových příhod) u selektivních inhibitorů COX-2. Z těchto důvodů došlo ke stažení selektivního inhibitoru COX-2 rofekoxibu z trhu. Novější důkladné studie však navíc ukazují, že zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků je i u „konvenčních“ neselektivních NSA. Toto riziko je vyšší u starších pacientů, zejména s kardiálním onemocněním. U starších pacientů bylo zjištěno vyšší riziko městnavého srdečního selhání po neselektivních NSA. Jejich podávání zdvojnásobilo riziko hospitalizace pro městnavé srdeční selhání a zvýšilo 10krát toto riziko u pacientů s předcházejícím kardiálním onemocněním. NSA mohla tak být příčinou 19% hospitalizací pro městnavé srdeční selhání.

Podle metaanalýzy publikované nedávno v Brit. Med. J. selektivní inhibitory COX-2 i vysoké dávky ibuprofenu mírně zvyšují riziko kardiovaskulárních příhod, zatímco vysoké dávky

naproxenu nikoliv (11). Podle nedávné studie u 1 671 pacientů parekoxib a valdekokib podávané po operaci aortokoronárního bypasu (CABG) zvyšovaly výskyt závažných kardiovaskulárních příhod (infarkty myokardu, zástavy srdce, ikty, plicní embolie) – (17). American Heart Association vydala loni v časopise Circulation varování před používáním NSA u kardiálně nemocných osob a doporučení jak postupovat: pokusit se bolest nejdříve zvládnout paracetamolem a při nutnosti použít NSA dát přednost naproxenu (4).

Renální rizika. COX-1 i COX-2 jsou konstitutivní enzymy v ledvinách; prostaglandiny nehrají asi tak významnou úlohu ve zdravých ledvinách, jako při zatížení ledvin poškozením, hypovolemií. Proto jsou asi rizika poškození ledvin u neselektivních i selektivních NSA podobná a zvýšená při onemocnění ledvin a u starších osob.

I když NSA zvyšují riziko závažných gastrointestinálních, kardiovaskulárních nebo renálních nežádoucích účinků, nebývá výskyt těchto nežádoucích účinků tak obvyklý, aby se s nimi museli lékaři setkávat často. Odhaduje se, že např. z 3 800 osob starších 65 let užívajících nesteroidní antirevmatika může být během roku asi 18 hospitalizováno pro krvácení do gastrointestinálního traktu, 10 pro akutní selhání ledvin a 22 pro srdeční selhání.

Pro tato rizika jsou NSA označovány **jako léčiva nevhodná ve stáří (Beersova kritéria)** (10). Ve farmakoterapii bolesti se u seniorů doporučuje přednostně paracetamol samotný nebo v kombinaci s opioidy a NSA zde raději nepodávat. V anglicky mluvících zemích je proto seniorům předepisován mnohem častěji paracetamol nebo paracetamol v kombinaci s opioidy než NSA, kdežto v ČR je tomu obráceně.

Rizika opioidů

Opioidy patří mezi nejbezpečnější analgetika. Zní to možná provokativně, opioidy přece mohou způsobit mnoho nežádoucích účinků. Naprostá většina z nich (zácpa, nauzea, zvracení, svědění atd.) však nepředstavuje závažné ohrožení zdraví nebo života. Některé z nich odezní samy, některé se dají potlačit jinými farmaky, některé se nedostaví po jiném opioidu (16). Až na útlum dýchání (málokdy nebezpečný při enterální nebo transdermální aplikaci) opioidy prakticky nezpůsobují život ohrožující nežádoucí účinky. Tím se liší od nesteroidních antirevmatik s jejich riziky gastrointestinálního krvácení a kardiovaskulárních příhod. Proto jsou opioidní analgetika spolu s paracetamolem považována za vhodnější a bezpečnější analgetika než nesteroidní antirevmatika, zejména u seniorů.

Během posledních desetiletí se snad už podařilo oslabit přehnaný strach z vyvolání závislosti při léčbě bolesti opioidy (opiofobie). Vznik závislosti při krátkodobé aplikaci opioidů u akutní bolesti prakticky nehrozí. Podmínkou vzniku závislosti je totiž dlouhodobá aplikace opioidu a současně spoluúčast dalších faktorů, zejména způsobu aplikace (umožňující velmi rychlý nástup účinku, případně občasnost aplikace, jak to bývá u začínajících toxikomanů), a vliv prostředí. Opatrnost je zapotřebí při dlouhodobém podávání opioidů u nenádorové bolesti (viz opatření v příslušných doporučených postupech). V USA dochází v posledních letech k častějšímu úniku předepisovaného oxykodonu mezi toxikomany.

Kromě všeobecně známého fenoménu tolerance se u opioidů může vyskytnout i opač-

ný fenomén – senzitivace a **hyperalgezie**. Hyperalgezie se dostavuje zejména u některých terminálně nemocných pacientů, mívá charakter neuropatické bolesti. Doporučuje se snížení dávky opioidu, rotace opioidu, případně aplikace subanestetické dávky ketaminu (3, 24).

Rizika paracetamolu

Mnozí lékaři a zejména farmaceuti mají **přehnané obavy z hepatotoxicity** terapeutických dávek paracetamolu. O tom, že paracetamol může při otravě (obvykle > 150 mg/kg, tj. více než desetinasobek jednotlivé maximální terapeutické dávky) působit hepatotoxicky, není pochyb, ale terapeutické dávky paracetamolu (tj. u dospělých maximálně 1 g pro dosi nejdříve po 4 h, maximálně 4 g denně, resp. 60 mg/kg denně u dětí) jsou považovány za bezpečné. Diskuze na toto téma ovšem pokračují i v poslední době. Prospektivní nebo zátěžové studie zjišťují mírné, přechodné zvýšení hodnot jaterních testů (ALT) u některých osob po chronické aplikaci nejvyšších terapeutických dávek paracetamolu (8, 26). Poškození jater po terapeutických dávkách u člověka je výjimečné a přichází v úvahu spíše při stavech s nízkými hladinami glutationu, jako např. u anorexie, při hepatitidě C, cirhóze jater, při AIDS. Proti očekávání a vžitým představám alkohol může mít spíše ochranný účinek při intoxikaci paracetamolem, protože tlumí jeho mikrosomální oxidaci (19).

V poslední době se objevují i zprávy o možných **kardiovaskulárních** rizicích paracetamolu. Podle rozsáhlé prospektivní studie u téměř 71 tisíc žen za období 12 let se u kuřaček mírně zvyšuje riziko infarktu myokardu nebo iktu nejen

po NSA, ale i po dlouhodobém užívání většího množství paracetamolu (7).

Rizika metamizolu

Zdá se, že se někdy **přeceňuje i riziko vzniku agranulocytózy po metamizolu** (v některých zemích se metamizol kvůli tomu nepoužívá, v jiných je metamizol naopak hlavním neopioidním analgetikem). Velmi vzácná agranulocytóza (maximálně asi 1 výskyt na několik tisíc předpisů, ale spíše až na několik desítek tisíc předpisů) po metamizolu bývá reverzibilní (pokud je ovšem včas rozpoznána a ošetřena – nejčastější klinické příznaky jsou horečka a faryngitida). Riziko úmrtí pro závažné nežádoucí účinky se u metamizolu odhaduje podobně nízké jako u paracetamolu (20–25 úmrtí u 100 milionů exponovaných osob) a asi 20× menší než u diklofenaku (2). Přesto by metamizol neměl být analgetikem první volby.

*Článek byl vypracován s podporou
výzkumného záměru MSM0021620816*

Literatura

1. Oxford league table of analgesics in acute pain. [on line] 2008. Dostupná z WWW: <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html>.
2. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998; 51: 1357–1365.
3. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia – A qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006; 104: 570–587.
4. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs an update for clinicians – A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115: 1634–1642 Dostupný také na WWW: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/115/12/1634>.
5. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmi T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P. EFNS guidelines on

pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 1153–1169. Dostupný také na WWW: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=10472&nbr=5495&ss=6&xl=999.

6. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 2006; 10: 287–333.
7. Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, Rimm EB, Willett WC, Fuchs CS. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006; 113: 1578–1587.
8. Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1219–1230.
9. Eisenberg E, Marinangeli F, Birkhahn J, Paladini A, Varrassi G. Time to modify the WHO analgesic ladder? *Pain Clinical Updates* 2005; 13: 1–4 Dostupný také na WWW: <http://www.iasp-pain.org/AM/AMTemplate.cfm?Section=Home&CONTENTID=2266&TEMPLATE=/CM/ContentDisplay.cfm>.
10. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults – Results of a US consensus panel of experts. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163: 2716–2724.
11. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *British Medical Journal* 2006; 332: 1302–1305.
12. Kozák J, Lejčko J, Kršiak M. Farmakoterapie chronické nenádorové bolesti. Doporučený postup. 2004. Dostupný také z WWW: http://www.svl.cz/Files/public/svl/Dp_2004/Farmakoterapie_Bolesti.pdf.
13. Kršiak M, Kozák J, Lejčko J, Skála B. Farmakoterapie akutní bolesti. Doporučený postup. 2004. Dostupný také z WWW: http://www.svl.cz/Files/public/svl/Dp_2004/Farmakoterapie_Bolesti.pdf.
14. Málek J, Příkazský V, Dáňová J, Kurzová A, Kozák J, Lengálová E. Výskyt bolesti v populaci České republiky – pilotní studie. *Bolest* 2003; 6: 113–122.
15. Marková J, Skála B, Koller O, Mastík J, Konšťacký S, Waberžinek G. Bolesti hlavy. Doporučený postup 2007. Dostupný také z WWW: http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4766/Version1/Bolesti-hlavy.pdf.
16. McNicol E. Opioid side effects. *Pain Clinical Updates* 2007; 15: 1–6 Dostupný také na WWW: <http://www.iasp-pain.org/AM/AMTemplate.cfm?Section=Home&TEMPLATE=/CM/ContentDisplay.cfm&CONTENTID=3852>.
17. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoefl A, Parlow JL, Boyce SW, Verburg KM. Complications of the CO-

- X-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *New England Journal of Medicine* 2005; 352: 1081–1091.
18. Pavelka K. Léčba bolesti u osteoartrózy. *Bolest* 2006; 9: 20. EULAR doporučený postup je dostupný na WWW: <http://ard.bmj.com/cgi/content/full/64/5/669>.
19. Prescott LF. Paracetamol, alcohol and the liver. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 49: 291–301.
20. Rokyta R. Bolest zad. Plzeň: Adéla – grafické studio 2008. v tisku.
21. Seager JM, Hawkey CJ. ABC of the upper gastrointestinal tract – Indigestion and non-steroidal antiinflammatory drugs. *British Medical Journal* 2001; 323: 1236–1239.
22. Seifert B, Dítě P, Bureš J, Pavelka K, Forejtová Š, Hep A, Jirásek V, Koudelka T, Lukáš K, Štolfa J, Vencovský J, Vojtíšková J. Rizika a prevence nežádoucích účinků nesteroidních anti-flogistik a kyseliny acetylsalicylové. Mezioborové konsenzuální doporučení pro praktické lékaře. *Prakt. Léč.* 2006; 86: 38–42.
23. Ševčík P, Málek J, Bejšovec D, Gabrhelík T, Křikava I, Lejčko J, Mach D, Mixa V, Vojtíšková M. Léčba akutní pooperační bolesti. Doporučený postup. 2008 Dostupný z WWW: http://www.pain.cz/file-content/Bolest_CSARIM_130308_1_.pdf.
24. Sláma O. Mírnění bolesti u umírajících nemocných. *Klin Farmakol Farm* 2007; 21: 59–61.
25. Sláma O, Vorlíček J, Ševčík P, Hák M, Doležal T. Farmakoterapie chronické nádorové bolesti. Doporučený postup 2004. Dostupný z WWW: http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_4766/Version1/Farmakoterapie-bolesti.pdf.
26. Watkins PB, Kaplowitz N, Slaterry JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily – A randomized controlled trial. *Jama-Journal of the American Medical Association* 2006; 296: 87–93.

prof. MUDr. Miloslav Kršiak, DrSc.

Ústav farmakologie, 3. LF UK

Ruská 87, 100 34 Praha 10

miloslav.krsiak@lf3.cuni.cz

Nové názory na dlouhodobou léčbu opioidy

MUDr. Jiří Kozák

Centrum pro léčení a výzkum bolestivých stavů při Klinice rehabilitace
2. LF UK a FN Motol, Praha

V posledních letech je stále větší snaha v rozvinutých zemích světa vytvářet standardizované postupy v léčbě opioidy. Stejný trend je prosazován i v naší republice. Přelomem ve způsobu podávání opioidů byl Frankfurtský konzensus, který se konal již v roce 1998.

Opioidy patří mezi potentní léky určené pro léčbu nejzávažnějších onemocnění a závažných bolestivých stavů, vzdor tomu jejich detailní použití v obvyklých i méně standardních situacích není vždy správné. V následujícím textu nastiňujeme základní termíny a pravidla užívání opioidů bez ohledu na etiologii onemocnění.

Klíčová slova: opioidy, průlomová bolest, incidentální bolest, nociceptivní bolest, neuropatická bolest, analgetický žebříček dle WHO.

Recent views on long-term opioid therapy

In recent years, there have been increasing efforts in developed countries to create standardized procedures in opioid therapy. A similar trend has been promoted in the Czech Republic. A breakthrough in the administration of opioids was the Frankfurt consensus which took place in 1998.

Opioids are potent drugs intended for the treatment of the most serious diseases and pain syndromes, however, their detailed use in common as well as less standard situations is not always correct. The present paper outlines the basic terms and principles of opioid use regardless of disease aetiology.

Key words: opioids, breakthrough pain, incidental pain, nociceptive pain, neuropathic pain, WHO analgesic ladder.

Med. Pro Praxi 2009; 6(suppl. A): A15–A24

Seznam zkratk

GIT – gastrointestinální trakt

IASP – International Association for the Study
of Pain

NSA – nesteroidní antirevmatika

OTFC – Oral Transmucosan Fentanyl Citrate

SZO – Světová zdravotnická organizace

TTS – transdermální terapeutický systém

Tabulka 1. Analgetický žebříček WHO

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

WHO – World Health Organization

Obecné schéma farmakoterapie bolesti dle Metodických pokynů farmakoterapie bolesti (3)

Klasickým a již 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.

WHO žebříček 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 naopak postup „shora dolů“, tj. iniciálně se raději volí silnější a rychleji působící farmakoterapie. Kromě toho WHO žebříček budí často dojem, že slabé opioidy jsou analgeticky silnější než neopioidní analgetika, což u akutních bolestí nepotvrdily (vlastně vyvrátily) meta-analýzy četných klinických studií (viz dále) (3, 10).

Přehled opioidních analgetik (upraveno dle Metodických pokynů pro farmakoterapii bolesti) (3)

Farmakologický účinek opioidních analgetik se rozvíjí obsazením opioidních receptorů. Nejvýznamnější je analgetický účinek, ale opioidy mají na lidský organizmus komplexní vliv.

U lidí se uplatňují tři druhy opioidních receptorů: μ , κ a δ , přičemž ještě mohou existovat jejich podtypy (např. μ_1 a μ_2). Opioidní analgetika se liší ve své afinitě a vnitřní aktivitě vůči těmto receptorům a 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 hematopoezu. 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, toxikománie) u pacientů bez anamnézy abuzu (alkohol, psychofarmaka, jiná závislost) je nízké. Každý pacient dlouhodobě léčený opioidy však musí být považován za fyzicky závislého. Tzn. při

Tabulka 2. Opioidy

Morfin s. c. (i. m.)	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p. o. ¹	30	60	90	120	150	180	240	300	600
TTS fentanyl µg/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. (Oxycontin)	20 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (90)	160 (120)	200 (150)	400
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 µg/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						

¹Platí 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).

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), kdy je nutno počítat s fyzickou závislostí novorozence (3).

Slabé opioidy

Ve srovnání se silnými opioidy mají sice slabší analgetický efekt, ale s jejich vedlejšími účinky (nevolnost, obštipace, ovlivnění kognitivních funkcí atd.) je nutno rovněž počítat. Farmakologicky jde o slabé μ , agonisty (tramadol, kodein, dihydrokodein) nebo smíšené agonisty-antagonisty s parciální aktivitou na μ a κ receptorech (pentazocin, butorfanol, nalbufin). Použití agonistů-antago-

nistů 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 nežádoucí účinky. 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.
- **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.
- **Dihydrokodein** – jeho analgetická účinnost je však po perorální aplikaci obdobná jako u samotného kodeinu. Maximální racionální dos. pro die – 360 mg.
- **Pentazocin, butorfanol a nalbufin** – jsou určeny pro akutní nebo krátkodobou bolest, nejsou vhodné pro chronickou bolest. Patří mezi tzv. smíšené agonisty-antagonisty (aktivují k receptory, ale antagonizují μ 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 μ receptorech a jsou určeny pro silné, neztížitelné bolesti, které nelze dostatečně zmírnit ne-

opioidními analgetiky nebo slabými opioidy. Maximální denní dávky silných opioidů nejsou určeny a nejsou limitovány stropovým efektem. Postup určují pravidla pro léčbu opioidy u chronické nenádorové bolesti. 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 TTS – 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 obstrukce.
- **Hydromorfon** – efektivní μ agonista, v p.o. formě, lze jej uplatnit obecně v rámci rotace opioidů. Na trhu je p.o. forma s 12 i 24hodinovým působením.
- **Oxykodon** – systém s řízeným uvolňováním, další silný opioid pro léčbu silné chronické nenádorové bolesti a v některých případech i bolesti akutní.
- **Buprenorfin** – z farmakologického hlediska se jedná o parciálního agonistu na μ receptorech a antagonistu na κ receptorech. Přesto je řazen do skupiny silných opioidů,

neboť vyšší dávky jsou ekvianalgetické jiným silným opioidům. Trvání účinku je 6–8 hodin (injekční a sublinguální forma). Preskripcí buprenorfinu je vázána na recepty s modrým pruhem. V transdermální formě (systém TDS) se aplikuje na 72 hodin, nověji se doporučuje i možnost využití na 96 hodin. Sublinguální 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 µg/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, 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. **Metadon**, opioid se specifickými vlastnostmi, je v ČR zatím určen jen

pro detoxifikační léčbu psychické závislosti na opioidy ve specializovaných centrech.

Ekvianalgetické dávky opioidů (3)

Základním porovnávacím parametrem je analgezie navozená 10 mg morfinu s.c. **Přepočtená 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.**

Pravidla při nasazování opioidní terapie

Opioidy jsou indikovány k použití u chronické bolesti z maligních i nemaligních příčin v závislosti na stupni bolesti, její intenzitě bez ohledu na její původ. Častou chybou je, že není uvažováno o etiopatogeneze bolesti, nejenom intenzita je určujícím faktorem v nasazení léčby, ale i základní rozlišení bolesti na bolest nociceptivní či neuropatickou (1).

Je známo, že u neuropatické bolesti velké intenzity je často indikován invazivní postup po neúspěchu jiné konzervativní terapie a je mnohdy úspěšnější než nasazení opioidů. Impulz k nasazení opioidů by měl vždy dát lékař s dlouhodobou zkušeností s léčením bolestivých stavů, neexistují však jasná pravidla, který druh opioidu nasadit v první linii (2). Rozhodnutí o nasazení opioidu je často ovlivňováno i restriktivními opatřeními při preskripci a jistě i úhradovou politikou. Odborník, který tuto léčbu nasazuje, musí často dlouhodobě sám zajišťovat lékařský předpis těchto poměrně drahých preparátů. V mezinárodně

uznávaných pravidlech, která hovoří o správné indikaci k nasazení opioidů je všeobecně propagováno, že neexistují absolutní kontraindikace (4) k opiátové léčbě s výjimkou alergie, přesto jsou v klinické praxi jen výjimečně nasazovány opioidy u pacientů se závislostí na drogách, u psychiatricky léčených pacientů a i u pacientů ve vyšším věku. U posledně zmíněné věkové skupiny musí být vždy zohledněna interní polymorbidita, alterace metabolismu a vylučování preparátu i interakce s chronickou medikací, která je u těchto pacientů pravidlem (4).

WHO analgetický žebříček byl donedávna všeobecně uznáván pro léčbu a postupné nasazování analgetické terapie u chronické bolesti bez ohledu na původ. V klinické praxi se ukazuje a potvrzují to i nová kritéria IASP z roku 2006 (4), že tento žebříček nemusí být ve všech případech dodržován. Velmi častá chyba je nasazení silných opioidů bez současného řešení možných GIT obtíží, resp. bez sledování nežádoucích GIT příznaků a podávání pomocných léků (laxancia, gastroprotektiva ...).

Poznámky k vlastní léčbě opioidy

Silné opioidy s depotním účinkem bychom neměli současně vzájemně kombinovat u chronické bolesti s výjimkou zcela hraničních bolestí u onkologických nemocných. Kombinace dlouhodobě působících preparátů neumožňuje správné hodnocení analgetického efektu ani případných nežádoucích účinků jednotlivých preparátů. Terapeutická snaha u chronické bolesti je co nejdelší působení preparátu po jednorázovém podání. U běžně dostupných depotních tablet či náplastí je to 12 až 72 hodin, což může být velmi komfortní pro pacienta, ale je potřeba počítat

s dlouhodobostí působení farmaka po jednorázové aplikaci. S tím může být spojeno riziko postupného rozvoje nežádoucích účinků např. u starších pacientů. Proto bychom měli zejména u rizikových skupin nasazovat nejprve krátkodobě působící opioid a dle odezvy pokračovat „dlouhodobým“ preparátem. Adikce či fyzická závislost jsou běžně používané termíny při terapii opioidy, méně známý je termín pseudoaddikce, což je zajímavý pojem zejména u chronicky nemocných. Jedná se o abúzus opioidů, který vzniká z obavy před vznikem nekontrolované bolesti, je tedy určitou formou psychické závislosti (5).

Velké opatrnosti při léčbě opioidy je třeba u psychiatricky nemocných pacientů nebo u běžně se vyskytující psychické alterace chronicky nemocných. Opioidy mají prokázáný vliv na zhoršování depresivní poruchy a kolísání hladin opioidů zhoršuje anxieta. Vždy je nutno s tímto vedlejším účinkem počítat, event. nasazovat správnou adjuvantní terapii (8). Dysforie se vyskytuje u 20 % pacientů zejména po pentazocinu a butorfanolu. Při rotaci opioidů (záměna jednoho opioidu za druhý pro vznik tolerance či nežádoucích účinků) je účinnější měnit aplikační cesty než typy opioidů (9). Ve většině případů chronické medikace opioidy dochází k ovlivnění kognitivních a mnestických funkcí. S touto skutečností je třeba počítat a vždy na to pacienta, kterému opioidy nasazujeme, upozornit. U starších pacientů potom určitý útlum může být přímo limitací jejich použití.

Vysazování opioidů

Setkáváme se s častým dogmatem pacientů v rámci klasických známek „opiofobie“, že tato forma medikace je na doživotí. To samozřejmě

často platí u onkologických pacientů, ale zdaleka to není pravidlem u bolestí neonkologického původu. Vlastní vysazování opioidů je indikováno při celkovém zlepšení stavu, zejména u neonkologických onemocněních, nejčastěji po nasazení jiné účinnější terapie – např. invazivních technik typu neuromodulací. Vysazování se má zásadně provádět pod dohledem lékaře a za stálé monitorace možných nežádoucích účinků – abstinčních příznaků (6). Otázka, která dosud není jasně zodpovězena, je rozdílnost abstinčních příznaků u pacientů, kterým se vysadí opioidy, či dokonce jejich plná absence, se kterou se občas setkáváme. Nejčastěji se tyto rozdílné odezvy na vysazení opioidů přičítají receptorové výbavě a celkové psychické pohodě či motivaci pacienta k přerušování opioidové léčby. Při vysazování opioidů je indikováno postupné snižování dávek v období ne kratším než týden, strategie je obdobná u náplastových i perorálních forem (6). U náplastových forem postupně snižujeme sílu náplastí a poslední náplast s nejnižší dávkou necháváme nalepenou déle než doporučených 72 hodin, abychom co nejšetrněji snížili koncentraci léčiva. I přes velkou opatrnost při vysazování opioidů se ojediněle setkáváme s abstinčními příznaky, jsou častější tam, kde medikaci přeruší sám pacient bez konzultace s lékařem (7). Při abstinčních příznacích používáme preparáty ze skupiny psychofarmak, a to zejména benzodiazepiny, neuroleptika a antidepresiva. Při malém efektu p.o. podání je indikovaná infuzní léčba s hospitalizací doplněná o psychologicko-psychiatrickou intervenci.

Průlomová bolest při léčbě opioidy

Průlomová bolest není dosud běžně rozpoznávána, správně hodnocena a léčena, její

výskyt se odhaduje u 50 % pacientů léčených opioidy (4).

Průlomová bolest je přechodné vzplanutí bolesti, které nasedá na jinak stabilní bolestivý model u pacienta léčeného opioidy. Průlomová bolest, v některých zemích též nazývaná bolest epizodická, je normálně silná ve své intenzitě, s rychlým nástupem a různě dlouhým trváním (průměrně 30 minut). Průlomová bolest je považována za negativní prognostický faktor. Nedávné sledování 1 095 pacientů s onkologickou bolestí z 24 zemí ukazuje, že průlomová bolest je spojena s vyšším skóre bolesti a působí na fyzickou aktivitu. Pacienti s nedostatečně léčenou průlomovou bolestí mají klesající fyzickou aktivitu, vyšší stupně anxiety a deprese, jsou méně spokojeni s opioidní léčbou, více navštěvují pohotovost a mají více neplánovaných ambulantních vyšetření (2).

Průlomová bolest může být výsledkem předvídatelné aktivity jako například chůze, sezení nebo kašle, nedostatečný efekt léku ke konci účinku dávky, to znamená dříve než je podána další analgetická dávka nebo často z nejasných příčin. Incidentální bolest, vyvolaná pohybem a často sdružená s metastázami do kostí nebo se zlomeninami, je dobře známým podtypem průlomové bolesti, limituje funkční aktivitu pacienta, který trpí tím, že se nemůže pohybovat bez bolesti. Incidentální bolest se dá ve většině případů předvídat, a proto je potenciálně preventivně léčitelná.

Bolest např. v dotýkané oblasti spojené s aloodynii může u pacientů s neuropatickou bolestí urychlit krizi. Potenciálně reverzibilní typ průlomové bolesti se často projeví během titrace opioidů předtím než je dosaženo vhodné stabilní dávky. Průlomová bolest s absencí její jasné příči-

ny může také znamenat poddávkování opioidů. Pokles účinku na konci dávky může být dobře zdokumentován, pokud mají pacienti a poskytovatelé léčebné péče diáře, které dokumentují období vzniku průlomové bolesti od předchozí dávky v naplánované medikaci.

Určení průlomové bolesti může být obtížné, zvláště u pacientů, u nichž se vyskytuje incidentální bolest, jež brání určitým pohybům, které mohou způsobovat bolest. Je důležité určit průlomovou bolest jako typ, který je odlišný od základní bolesti. Komplexní ohodnocení bolesti zahrnuje frekvenci a trvání každé epizody, její intenzitu a bolest urychlující faktory, předchozí a současné léčby základní (perzistující) bolesti a jejich účinnost. Zhodnocení bolesti má též zahrnovat související patofyziologii a etiologii bolestivého syndromu. Přizvání pacienta k hodnocení má nejvyšší důležitost v komunikaci mezi ním a týmem zdravotníků. Pokud jsou pacienti poučeni o bolesti, o tom, jak mají používat deník bolesti a komunikují se členy zdravotnického týmu, znamená to pro ně lepší úlevu od bolesti.

Léčení průlomové bolesti

Základem je optimalizovat základní analgezií „podle hodin“ při přiměřené titraci opioidů k získání co nejlepší rovnováhy mezi analgezií a nežádoucími účinky. Optimalizace může zahrnovat různé sekvence opioidů a přídatných analgetik s adjuvantní medikací. Opatrná titrace může zlepšit základní analgezií s omezením nežádoucích účinků. Nociceptivní bolest má tendenci dobře reagovat na opioidy a protizánětlivé léky, zatímco bolest neuropatická bude častěji vyžadovat adjuvantní analgetika.

Cílem léčby bolesti je individualizovat záchrannou medikaci v souladu s jejími mechanismy. Lékař má předepsat záchrannou současně se základní medikací a poučit pacienta kdy a jak jí má užívat (9). Cílem léčby bolesti je individualizace záchranné medikace pro každého jedince. Používaná záchranná medikace má mít jasný začátek efektu a přiměřenou účinnost a snadnou cestu poddání. Rychle se uvolňující orální morphin a oxycodon jsou hlavními součástmi farmakoterapie průlomové bolesti. Pokud je to možné, záchranné dávky mají být od stejného druhu opioidu jako je v základní medikaci, kterou pacient užívá podle hodin na základní bolest, abychom vyloučili nové nežádoucí účinky jiného druhu preparátu (4). V některých případech však vystačíme v záchranné medikaci se slabšími preparáty typu NSA, paracetamolu, metamizolu či tramadolu, které dostačují ke ztlumení průlomové bolesti.

Pro ambulantní pacienty nebo pacienty, kteří jsou v domácím prostředí, u kterých není praktický stálý přístup do žilního systému, je nejvhodnější pro záchrannou medikaci perorální přístup.

Podání opioidů přes nosní či ústní sliznici poskytuje neinvazivní mechanismus pro rychlejší absorpci léku a rychlejší nástup úlevy od bolesti ve srovnání s perorálním dávkováním. Lipofilní léky jako fentanyl, sufentanyl a metadon snadno překračují hematoencefalickou bariéru a jsou velmi vhodné pro podání přes tyto sliznice. Na druhé straně roztok morfinu s chitosanem (přírodní mukoadherens získaný z korýšů), se prokázal jako účinný při úlevě od průlomové nádorové bolesti, pokud je podán do nosu (4). Dýchací systém a ústa poskytují rozsáhlý systém

slizničních povrchů pro absorpci léku, umožňující medikamentům přímý vstup do systémové cirkulace, při překlenutí trávicího ústrojí prvním průchodem metabolismu játry. Perorální slizniční fentanyl citrát (OTFC) byl vyvinut k použití u epizodické bolesti u pacientů, kteří tolerují opioidy, například užívají kolem 60 mg/den perorálního morfinu, nebo ekvivalent této dávky. Ketamin má výhodnou účinnost, která je nezávislá na stupni tolerance opioidů, ačkoliv biologická dostupnost rozdílných forem ketaminu je různá.

Nové pohledy na analgetický žebříček dle SZO

SZO prosazovala třístupňový analgetický žebříček jako systém pro racionální použití analgetické medikace v léčení chronické bolesti. Krok I. specifikuje použití neopioidních analgetik pro mírnou bolest, krok II. doporučuje „slabé“ opioidy pro střední bolest a krok III. obsahuje „silné“ opioidy pro silnou bolest. Pokud je potřeba, adjuvantní léky či neopioidní analgetika mohou být vyžívána v každém kroku (1).

Třístupňový žebříček specifikuje léčbu dle intenzity bolesti. Žebříček si zachovává vysoký stupeň přizpůsobivosti tím, že doporučuje lékové kategorie spíše než určité léky, což umožňuje klinikům pracovat v rámci pravidel a omezení používaných v jejich vlastních zemích. Tato flexibilita je zvláště užitečná v zemích, kde jsou „slabé“ opioidy snadněji dostupné než ty „silné“.

Je jasné, že metody SZO byly významným přínosem pro léčbu bolesti v celém světě. Při aplikaci těchto analgetických pravidel dosáhne úlevy od bolesti většina pacientů s chronickou bolestí.

Třístupňový analgetický žebříček je tedy úspěšný v léčbě postupně progredující bolesti,

ale je účinný v léčbě bolesti, která je od počátku krutá? Je účelné v těchto případech použití klasického třístupňového žebříčku? Jestliže k nám přichází nový pacient s počátečním rozvojem nedávno vzniklé zničující bolesti, měli bychom postupovat žebříčkem krok za krokem, nebo začít okamžitou léčbou „silnými“ opioidy?

Odpověď na tyto otázky je jasná těm, kteří běžně léčí chronickou bolest. Pro méně zkušené kliniky nicméně může být přiměřený postup méně pochopitelný a nevyhnutelné řešení spočívající v nasazení „silných“ opioidů v první linii odmítnuto při použití medikace I. a II. stupně dle klasického doporučení SZO. Aby byla vyloučena tato potenciálně matoucí interpretace žebříčku, měla by být zdůrazňována potřeba vybrat sílu opioidního analgetika v souladu se stupněm bolesti. Tento postup je popisován jako použití „analgetického výtahu“ do příslušného patra, ne tedy jako stoupání „po žebříku“ (4).

Pacienti s rychle vzniklou neztížitelnou bolestí, kteří začali na „silných“ opioidech, mají významně lepší úlevu od bolesti než ti, kteří byli léčeni podle doporučených postupů (žebříčku) SZO (4).

Tyto nové pohledy vzbuzují i otázku, jestli druhý analgetický stupeň dle SZO představuje optimální léčebný postup, nebo má-li být modifikován tak, aby se postupovalo přímo od nesteroidních antirevmatik (NSA) k silným opioidům při konfrontaci s neztížitelnou bolestí.

Klinická potřeba „slabých opioidů“ (nebo medikace II. stupně) v léčbě neztížitelné bolesti byla oficiálně zpochybněna. Nedávný systematický přehled šesti studií, které srovnávaly účinnost léku ze skupiny NSA proti slabému opioidu neukázaly kvalitativní převahu slabých

opiooidů nad NSA, nežádoucí účinky byly buď srovnatelné nebo častější u pacientů léčených opioidy (2).

Závěr

Léčba opioidy se neustále vyvíjí. Dřívější indikace k jejich použití pouze u akutní a nádorové bolesti již neplatí. Opioidy se mají indikovat na základě posouzení intenzity bolesti bez ohledu na její etiopatogenezi, tedy u bolesti onkologického i neonkologického původu. U bolestí onkologického původu je jejich indikace snadnější. S největšími obtížemi se při rozhodování o jejich nasazení setkáváme u dlouhodobých neztížitelných bolestí neonkologického původu. Proto je velmi důležité upřesnit některá základní pravidla, poučky při indikaci a používání těchto preparátů. V článku komentujeme důležité pojmy jako průlomová bolest a pravidla používání analgetického žebříčku, která doznala v poslední době určitých změn, zejména v pohledu na nasazení silných opiooidů. Zdůrazňujeme důležitost individuálního přístupu při nasazování a léčbě opioidy i důkladné seznámení odborníka s pacientovými obtížemi a etiopatogenezí onemoc-

nění, jinak není možné správně indikovat ani vést opioidní terapii.

Literatura

1. American Pain Society. Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. 5th ed. Glenview IL: American Pain Society, 2003.
2. APS Congress, 20.–23. 3. 2003. American Pain Society, Chicago, USA.
3. Doležal T, Hakl M, Kozák J et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti UPDATE Bolest 2006; Suppl 9: 7–25.
4. Eisenberg K, et al. Time to Modify the WHO Analgesic Ladder? In: Pain Clinical Updates IASP, Volume XIII., No. 5; 2007.
5. Cherny NI, Portenoy RK. In: Wall PD, Melzack R (Eds). Textbook of Pain, 4th ed. London: Churchill Livingstone, 1999, pp 1479–1522.
6. McQuay H. Lancet 1999; 353: 2229–2232.
7. Mercadante S, et al. Support Care Cancer 2001; 9: 205–206.
8. Morita T, et al. J. Pain Symptoms Management 2005; 30: 96–103.
9. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. Cochrane Database Syst. Rev 2006; 4.
10. Rokyta R, Kršiak M, Kozák J. Bolest 2006; 100–167.

MUDr. Jiří Kozák

Centrum pro léčení a výzkum bolestivých stavů
při Klinice rehabilitace 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
j.kozak@lfmotol.cuni.cz

Farmakologická léčba chronické nenádorové bolesti

MUDr. Marek Hakl, Ph.D., MUDr. Radovan Hřib

Centrum pro léčbu bolesti, Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN u sv. Anny v Brně

Článek udává obecný přehled o možnostech léčby chronické nenádorové bolesti (CHNNB). Obsahově vychází z metodických pokynů kolektivu autorů, které byly odsouhlaseny výbory řady odborných společností. Strategie léčby CHNNB je obdobná jako při léčbě bolesti onkologické, vychází z třístupňového žebříčku WHO. Článek obsahuje základní dělení bolesti, měření její intenzity, jsou popsány základní terapeutické možnosti léčby. Velká pozornost je věnována léčbě bolesti silnými opioidy, strategií zahajování léčby, řešením nejčastějších nežádoucích účinků a důvodům přerušení léčby opioidy.

Klíčová slova: chronická, nenádorová, bolest, léčba, opioidy.

Chronic non-cancer pain treatment

The article reports on a common overview of the possibilities of chronic non-cancer pain treatment (CHNCPT). It follows recommended methods by a team of authors, which were agreed by boards of many expert societies. The strategy of CHNCPT treatment is similar to the oncological pain treatment and comes out from the WHO three-level scale. The article contains the basic classification of pain, its intensity measurement and there are described common therapeutical treatment possibilities. A close attention is paid to pain relief by strong opioids, the treatment strategy, problems with the most frequent undesirable effects and reasons for interruption of opioids treatment.

Key words: chronic, non-cancer, pain, treatment, opioids.

Med. Pro Praxi 2009; 6(suppl. A): A26–A32

Úvod

Bolest patří mezi jeden z prvních vjemů, se kterými se člověk ve svém životě setkává a který ho doprovází po celou dobu jeho existence. Základní funkce bolesti je obranná, tj. chránit organismus před poškozením. Z tohoto předpokladu vychází i základní definice bolesti: „Bolest je nepříjemný senzorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či potencionálním poškozením tkání, nebo je popisována výrazy takového poškození. Bolest je vždy subjektivní“.

Úvod

V některých případech však bolest tuto svoji základní obrannou funkci ztrácí a svoji intenzitou a délkou trvání se může sama stávat nemocí. Při nedostatečné léčbě vede chronická bolest k výraznému snížení kvality života, narušení sociálních vazeb a někdy až k rozvratu osobnosti a suicidiálnímu chování. Vzhledem k názorové roztržiténosti na léčbu chronické nenádorové bolesti (CHNNB) byla vytvořena pracovní skupina tvořená odborníky různých specializací, jejímž cílem bylo vytvořit jednotné Metodické pokyny pro léčbu CHNNB. Výsledek jejich práce byl formulován v 16stránkovém dokumentu a odsouhlasen výbory podílejících se odborných společností (Společnost pro studium a léčbu bolesti, Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Česká onkologická společnost, Společnost všeobecného lékařství, Česká společnost pro experimentální a klinickou farmakologii a toxikologii). Následující článek byl vytvořen zestručněním obsahu těchto metodických pokynů.

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.

Chronická bolest

Syndrom chronické nenádorové bolesti (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. 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.

Chronická bolest

Terapeutické postupy v léčbě chronické bolesti:

- | | |
|------------------------------|----------------------------------|
| 1. Farmakoterapie | 4. Sociální podpora |
| 2. Rehabilitační postupy | 5. Postupy alternativní medicíny |
| 3. Psychoterapeutické metody | 6. Invazivní analgetické metody |

Cíl léčby CHNNB:

- | | |
|------------------------------|---|
| 1. Dosažení úlevy od bolesti | 2. Zvýšení funkční kapacity a zlepšení kvality života |
|------------------------------|---|

Hodnocení bolesti:

Standardem je hodnocení intenzity bolesti dle vizuálně 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 vedlejších účinků, denních aktivit a kvality spánku.

Obecné schéma farmakoterapie bolesti

Mezi základní vodítka pro racionálně vedenou farmakoterapii nenádorové bolesti patří třístupeňový analgetický žebříček SZO, původně koncipovaný pro nádorovou bolest. Analgetický žebříček používá dvě základní skupiny analgetik – neopioidní (1. stupeň) a opioidní analgetika (2. a 3. stupeň). Podle třístupeňového žebříčku SZO se u mírných bolestí (VAS 0–4) doporučuje začínat s analgetiky 1. stupně. Pokud to nestačí (středně silná bolest VAS 4–7), mají se přidat slabá opioidní analgetika, a pokud ani to nestačí (silná bolest VAS 7–10), mají se slabé opioidy vyměnit za silné. Dále se počítá s uplatněním tzv. adjuvantních analgetik (koanalgetika), které mohou tlumit některé typy bolesti a pomocných léků, určených k léčbě vedlejších účinků analgetik.

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 na místě parenterální podání analgetika, event. i opioidu. Jinak má jednoznačnou přednost **neinvazivní podáváníí** analgetik – p.o., transdermálně, rektálně.
- Analgetika se podávají podle časového plánu a předcházejí se tak rozvoji bolesti.

Obecné zásady farmakoterapie bolesti

- Analgetika titrujeme proti bolesti a používá se nejnižší analgeticky efektivní dávka.
- Kombinace neopioidních a opioidních analgetik má aditivní účinek a při kombinaci s paracetamolem až synergní účinek. Aditivní efekt má i kombinace analgetik s adjuvantními analgetiky a paracetamolu s NSA. Zásadně se nekombinují jednotlivá NSA (zvýšení 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 na místě pacienta vybavit záchrannou medikací k řešení průlomové a incidentální bolesti.
- Prospěšnost analgetické léčby by měla zřetelně převyšovat její vedlejší projevy.

Kritéria pro zahájení léčby opioidy

1. Léčba opioidy je indikovaná 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 provedeným ambulantně. Prediktivní hodnota negativního výsledku i. v. testu je dobrá, pozitivního výsledku testu je nízká. Jako přínosnější pro určení citlivosti chronické bolesti na opioidy se ukazuje pomalá p. o. titrace např. morfinem IR.
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.

Kritéria pro zahájení léčby opioidy

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 léčení 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 0–100; např. z 80 na 60), 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.

Praktické poznámky k dlouhodobé léčbě opioidy u CHNNB**Volba opioidu**

Přednost mají μ 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).

Volba opioidu

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 pe-tidin (Dolsin – psychomimetické účinky, toxické metabolity) a pentazocin (Fortral).

Praktické poznámky k dlouhodobé léčbě opioidy u CHNNB

Zahájení léčby

Zásadně titrujeme od nejnižších dávek, např. rychle se uvolňující morfin (např. Sevredol či morfin magistraliter) 5 mg po 6–12 hod, morfin SR 10 mg a 12 hod, fentanyl TTS 25 µg/h, buprenorfin TDS 35 µg/h 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. Cerucal 3 × 1 tbl. či Torecan 2 × 1 tbl. 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. Neuvážené zahájení léčby neadekvátně vysokou dávkou je pro pacienta nebezpečné a může diskreditovat jeho cílový analgetický efekt.

Udržování léčby

Neexistuje maximální dávka opioidu. Optimální denní dávka je taková, při které je dosaženo uspokojivé analgezie při minimu vedlejších účinků opioidů (terapeutická odezva na opioidy – opioid responsiveness). I zdnlivě 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 ekvivalenční dávky (viz tabulka ekvivalenčních dávek opioidů doporučená 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 (bezprostředně se uvolňující morfin – Sevredol nebo některá z rozepsaných forem morfinu připraveného magistraliter), vhodný opioid jiného typu (tramadol), analgetikum z prvního stupně analgetického žebříčku nebo v některých případech, dle charakteru bolesti i adjuvantní analgetikum (antikonzulzivum – např. clonazepam).

Záchranná analgetická léčba

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).

Praktické poznámky k dlouhodobé léčbě opioidy u CHNNB**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 (Catapresan 2×0,150 mg), β-lytika (Trimepranol 2×5 mg), neuroleptika (Tiapridal), trankvilizéry a antidepresiva. 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 (1).

Závěr

Léčba chronické bolesti je složitým problémem s nutností jejího komplexního řešení. Doporučené postupy mají ujednotit základní strategii její léčby a zdůraznit roli adjuvantní a silné opioidní medikace, která je v indikovaných případech nenahraditelná a její odpírání z obavy před vznikem fyzické nebo psychické závislosti je neopodstatněné.

Literatura

1. Doležal T, Hakl M, Kozák J, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti. Farmakoterapie 2006; 3: 287–296.

MUDr. Marek Hakl, Ph.D.

Centrum pro léčbu bolesti,
Anesteziologicko-resuscitační klinika,
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
marek.hakl@fnusa.cz

Farmakologická léčba migrény a tenzní bolesti hlavy

MUDr. Ingrid Niedermayerová

Neurologická ambulance Quattromedica Brno

Neurologická klinika FN Brno

V terapii migrény se v současnosti uplatňuje tzv. stratifikovaná léčba. U lehkých záchvatů podáváme analgetika a antirevmatika perorálně, u středně těžkých aplikujeme tyto léky parenterálně, přidáváme antiemetika. Specifická antimigrenika tzv. triptany jsou indikována u středně těžkých a těžkých záchvatů. Při nárůstu frekvence či nedostatečném efektu akutní léčby nasazujeme profylaxi ze skupiny betablokátorů, antiepileptik či antidepresiva. Tenzní bolest hlavy léčíme jednoduchými analgetiky, v případě nárůstu frekvence podáváme profylakticky např. antidepresiva a doplňujeme nefarmakologickými metodami.

Klíčová slova: bolest hlavy, migréna, akutní léčba, profylaxe, analgetika, triptany, tenzní bolest hlavy.

Pharmacological treatment of migraine and tension headache

Currently, the so-called stratified treatment is used in migraine therapy. In mild attacks, analgesics and antirheumatics are given orally while in moderate attacks these medications are administered parenterally and coupled with antiemetics. Specific antimigraine drugs (triptans) are indicated in moderate and severe attacks. When the attacks increase in frequency or acute treatment fails to show sufficient effect, prophylaxis by means of beta blockers, antiepileptics or antidepressants is used. Tension headache is treated with simple analgesics, in the case of increased frequency antidepressants can be given as prophylaxis and supplemented by nonpharmacological methods.

Key words: headache, migraine, acute treatment, prophylaxis, analgesics, triptans, tension headache.

Med. Pro Praxi 2009; 6(suppl. A): A33–A40

Úvod

Bolest hlavy (BH) patří mezi nejčastější neurologická onemocnění. Většina lidí ji prožila alespoň jednou v životě, někteří jí trpí pravidelně.

Dle mezinárodní klasifikace IHS z r. 2003 dělíme BH na primární a sekundární (16). Nejznámější primární BH je migréna, jejíž prevalence je u žen 18 % a u mužů 6 %. Nejčastějším typem

primárních cefalgii je tenzní bolest hlavy (TTH), jejíž prevalence je u žen dokonce 88 % a u mužů 69 % (14). Ostatní primární BH hlavy jsou méně frekventní. Cílem sdělení je léčba nejběžnějších primárních BH – tj. migrény a TTH.

Migréna

Velmi častou primární bolestí hlavy, s níž se setkává běžně v ordinaci každý praktický lékař, je migréna. Její prevalence v celé populaci v ČR je 12 %, přičemž ženy jsou postiženy 2–3× častěji.

Jedná se o akutně vzniklou, převážně unilaterální, pulzující a středně či silně intenzivní bolest hlavy, která je provázena fotofobií, fonofobií a nauzeou či zvracením a trvá od 4 do 72 hodin.

Asi u jedné pětiny záchvatů je přítomna v úvodu aura, trvající od 5 do 60 min. Aura se projevuje různými ložiskovými příznaky. Nejčastěji se jedná o zrakové (skotomy, scintilace), méně často pak senzitivní (parestázie končetin), motorické (parézy končetin) příznaky či afázi.

Pokud přesahuje frekvence bolestí více než 15 dnů v měsíci, hovoříme o tzv. chronické migréně. Závažnou komplikací je migrenózní status, trvá-li migréna déle než 72 hodin, nebo migrenózní infarkt, jestliže přetrvávají symptomy aury déle než 60 min. a na CT či MRI mozku je prokázána korelující ischemie (17).

Terapie migrény

1. nemedikamentózní – klid, profylaktické odstranění spouštěcích faktorů (úprava životosprávy, spánkového režimu, stravovacích návyků)
2. medikamentózní
 - a) akutní léčba jednotlivých záchvatů
 - nespecifická (analgetika)

- specifická (antimigrenika)
- b) léčba profylaktická

Akutní léčba

Při volbě léku pro akutní záchvat využijeme nejlépe tzv. stratifikovanou léčbu (16). Znamená to, že stanovíme intenzitu záchvatu buď empiricky, lépe však za použití standardizovaného dotazníku, např. MIDAS. Méně vhodné je začínat léčbu jednoduchým analgetikem, a pokud lék nezabere, podat kombinovaná analgetika nebo opioidy a teprve následně triptany (tzv. léčba krok za krokem) (18).

Pro léčbu lehké migrény použijeme běžná nekombinovaná analgetika nebo nesteroidní antiflogistika (tabulka 1) (4, 12, 15). Kombinovaná analgetika, zejména s obsahem kodeinu, nepreferujeme pro možnost vzniku závislosti a chronické denní BH.

U středně těžké a těžké migrény preferujeme specifická antimigrenika. V současné době využíváme pouze tzv. selektivní antimigrenika, jedná se o tzv. triptany (5,6 a tabulka 3). Jejich předchůdcem bylo neselektivní antimigrenikum dihydroergotamin, podávané v injekcích, ve sprayi nebo v čípcích. V současné době již tento lék není na trhu, avšak stále ještě jsou u některých kolegů oblíbené magistraliter připravené ergotaminové čípký. Podávání těchto preparátů se nedoporučuje pro nebezpečí návyku a vznik tzv. ergotaminové bolesti hlavy (13).

V případech zvracení přidáváme antiemetika např. metoklopramid (Degan supp, tbl, inj.) nebo thiethylperazin (Torecan supp, tbl, inj.). U pacientů, kteří mají kontraindikace podání triptanů nebo netolerují tuto léčbu, aplikujeme nesteroidní antiflogistika v čípcích (indometacin

Tabulka 1. Analgetika a antirevmatika v léčbě migrény

Substance	Firemní název	Dávka
1. Volba		
ASA	Anopyrin, Godasal, Acylpyrin, Aspirin	500–1 000 mg
Paracetamol	Paralen, Panadol, Mexalen, Medipyrin	500–1 000 mg
Ibuprofen	Brufen, Dolgit, Ibalgin, Nurofen	600–800 mg
Diclofenac	Almiral, Apo-diclo, Diclofenac, Dolmina, Monoflam, Myogit, Olfen, Veral	50–100 mg
Naproxen	Nalgesin S	500–1 000 mg
2. Volba		
Nimesulid	Aulin, Coxtral, Mesulid, Nimesil	100 mg
Kys. tolfenamová	Migea rapid (v r. 2008 se přestala dovážet)	100–200 mg
Metamizol	Novalgin, Algifen	1 000 mg

100 mg, diclofenac 50–100 mg) nebo v injekcích (diclofenac 75 mg, metamizol 1000 mg), event. podáme kombinované preparáty Migraeflux N orange tbl. (dimenhydrinat 12,5 mg a paracetamol 500 mg). Podávání opioidů v léčbě migrény nedoporučujeme.

Triptany jsou selektivními antagonisty 5-HT_{1B/D} a všechny mají stejný mechanismus působení. Jednotlivé druhy se pak liší farmakokinetickým profilem a způsobem metabolizace, z čehož vyplývají určité odlišnosti v jejich použití (8).

Léčbu začínáme obvykle tabletovou formou triptanů. U lehčích či středních záchvatů můžeme zvolit naratriptan či frovatriptan, které jsou velmi dobře snášeny. Pacientům se středně těžkými či těžkými záchvaty podáváme některý z následujících, u nás dostupných triptanů, tj. sumatriptan, eletriptan či zolmitriptan. Eletriptan je účinný u záchvatů s rychlým rozvojem.

U menstruační migrény či záchvatů s pozvolným začátkem využijeme frovatriptan, protože má dlouhý biologický poločas.

U osob s nauzeou jsou vhodné rychle rozpustné tablety (Rosemig Sprintab), v případě zvracení nosní spray (Imigran spray, Zomig spray se v r. 2007 přestal dovážet) nebo u těžkého záchvatu injekční forma sumatriptanu (Imigran inj.). Spray i injekce jsou preskripčně omezeny na odbornost neurologa. V případě nedostatečného účinku triptanu je možné zkombinovat lék s antiemetikem či NSAID (naproxen) (2), (tabulka 2).

Pacienty s migrénou s aurou je nutno upozornit, aby triptan užíli až po odeznění příznaků aury. U osob s vyšší frekvencí migrény nedoporučujeme užít triptan více než 10 dní za měsíc, neboť hrozí vznik lékově navozené bolesti hlavy (17).

Triptany jsou kontraindikovány u pacientů s těžší nebo špatně kompenzovanou arteriální hypertenzí, ICHS, ischemickou mozkovou příhodou v anamnéze, Raynaudovým syndromem, v těhotenství, při laktaci, u těžších onemocnění jater a ledvin a u osob nad 65 let (8).

Skupina specifických antimigrenik bude pravděpodobně brzy rozšířena o nový lék – telcagepant, který působí jako antagonist

Tabulka 2. Přehled triptanů

Název	Firemní název	Jednotlivá dávka p. o.	Komentář
Sumatriptan	Imigran, Cinie, Rosemig, Rosemig Sprintab, Sumigra a další generika	50 a 100 mg	nejvíce užívaný triptan – tzv. zlatý standard má všechny lékové formy. PrO na spray a inj.
Eletriptan	Relpax	40 a 80 mg	nejúčinnější triptan, dávka 80 mg nejvíce NÚ
Zolmitriptan	Zomig	2,5 a 5 mg	rychle rozpustné tbl. ani spray se t. č. nedovází
Naratriptan	Naramig	2,5 mg	lehké a střední záchvaty, velmi málo NÚ
Frovatriptan	Fromen	2,5 mg	nejmenší rekurence bolesti, velmi málo NÚ, menstruační migréna
Rizatriptan	Maxalt	5 a 10 mg	pro vysoký doplatek se téměř nepředepisuje
Almotriptan		12,5 mg	v ČR není registrován

Zkratky: PrO – preskripční omezení, NÚ – nežádoucí účinky

calcitonin gene-related peptidu a ve studiích vykazuje výborné výsledky s menším výskytem vedlejších projevů než u triptanů (7).

Specifický postup vyžaduje léčba migrenózního statu, která obvykle probíhá za hospitalizace.

Profylaktická léčba

Tuto léčbu zahajujeme u pacientů, kteří trpí více než 3 atakami migrény měsíčně a jejichž jednotlivé záchvaty trvají déle než 48 hodin, dále pokud je přítomna aura omezující kvalitu života nebo jestliže je neúčinná akutní terapie a hrozí riziko nadužívání akutní medikace s rozvojem lékově navozené bolesti hlavy.

Strategie profylaktické léčby

Začínáme vždy nízkou dávkou a postupně zvyšujeme do účinné dávky. Léčba trvá obvykle 6 měsíců, v některých případech až 1 rok. Účinnost je možné hodnotit nejdříve za 4 týdny. Za úspěšnou profylaxi považujeme redukcí počtu záchvatů o 50%. Preparát volíme i s ohle-

dem na komorbiditu pacienta (deprese, arteriální hypertenze, epilepsie, poruchy spánku) (11).

Doporučení EFNS týkající se profylaktické léčby migrény zohledňuje účinnost a výsledky provedených studií (5).

Léky první volby

Antiepileptika

- kyselina valproová a valproáty 300–1 000 mg denně v 1–2 dávkách, obvyklá dávka je 500 mg na večer. Lék je dobře tolerovaný, nevýhodou je váhový přírůstek.
- topiramat 2 × 50 mg denně. Léčba má vysokou účinnost, nevýhodou je pomalá titrace a u části osob vedlejší účinky. Preskripce je omezena na odbornost neurologa.

Betablokátory

- metoprolol 50–200 mg 1× denně. Je nutné pomalé zvyšování dávky vzhledem k možnému snížení TK. Ostatní u nás dostupné betablokátory mají nižší účinnost.

Blokátory kalciových kanálů

- flunarizin 5–10 mg 1× denně. Ostatní léky z této skupiny mají výrazně nižší účinnost.

Léky druhé volby**Antidepresiva**

- amitriptylin 25 mg se užívá obvykle 1 příp. 2 tbl na noc. Výhodně lze lék využít u osob se současnou poruchou spánku, nevýhodou jsou vedlejší účinky. Antidepresiva ze skupiny SSRI jsou v profylaxi migrény méně účinná.

Nesteroidní antiflogistika

- naproxen 250–500 mg tbl 2×1 je vhodný k epizodické profylaxi migrény. Léčbu začínáme 1 den před očekávanými menses a podáváme po dobu krvácení.

Léky třetí volby

- Lisinopril 10–20 mg 1× denně – dobře snášený (9).
- Gabapentin 3×300 mg denně – preskripce vázaná na odbornost neurologie.
- Extrakty z *Ginkgo biloba* např. Tanakan tbl. 3×1
- Magnesium – tbl. Magnesii lactici 0,5 mg tbl. 3×1 až 3×2

V r. 2006 zjistil Opavský a spol., že v profylaktické léčbě nasazované neurology u souboru 495 pacientů s migrénou již převládají léky první volby ze skupiny antiepileptik (valproát a topiramát) (10). Tento trend je obdobný, jaký je v posledních letech zaznamenáván v USA i EU (3).

Tenzní bolest hlavy

Je to záchvatovitá, oboustranná, tupá, tlaková, svíravá bolest mírné až střední intenzity,

často spojena s únavou. U některých pacientů je patrná ztuhlost šíjových krčních a trapézových svalů. Fotofobie a fonofobie se nevyskytují. Doprovodnými příznaky jsou deprese a anxieta, zejména u chronických stavů. Spouštěcím faktorem bývá stres či jeho očekávání. Délka ataky je zpravidla od 30 minut do 7 dní (17).

Akutní léčba (18)

- jednoduchá analgetika a antirevmatika (tabulka 1). Je nutno varovat před častým užíváním analgetik, při spotřebě větší než 15 dní v měsíci hrozí lékově navozená bolest hlavy.
- myorelaxancia – baclofen 10 mg tbl. 2×1, tetrazepam (Myolastan tbl. 1×1 večer), tizanidin (Sirdalud) 2–8 mg dle tolerance.
- anxiolytika – benzodiazepiny (Neurol 0,25 mg 2×1)
- lokálně obstríky bolestivých bodů

Profylaktická léčba

Názory na profylaktickou léčbu nejsou zcela jednotné. Nejčastěji je doporučováno nasazení tricyklického antidepresiva amitriptylinu 50 až 100 mg denně dle tolerance. Vzhledem k častým vedlejším účinkům amitriptylinu podáváme u osob s výraznou depresivní symptomatikou antidepresiva ze skupiny SSRI (citalopram, sertralin, paroxetin), i když jejich vlastní analgetický efekt je nižší, nebo volíme léky ze skupiny SNRI (venlafaxin, milnacipran) s dobře vyjádřeným analgetickým účinkem (1).

Další možností je podávání magnézia.

V případě kombinace tenzní bolesti s migrénou je možné použít profylakticky betablokátory či valproáty.

Léčbu vždy doplňujeme nefarmakologickými metodami – relaxace, psychoterapie, cvičení k uvolnění šíjového svalstva.

Shrnutí zásad terapie bolestí hlavy

1. Stanovení správné diagnózy, především rozlišení migrény od tenzní bolesti hlavy.
2. V případě migrény stanovit intenzitu bolesti, využít tzv stratifikovanou léčbu.
3. U lehké migrény použijeme analgetika a antirevmatika, lépe jednoduchá než kombinovaná. U středně těžké a u těžké migrény využíváme triptany. V případě nauzey a zvracení podat antiemetika, parenterální formu analgetik či triptanů. Při nedostatečné efektivitě léčby je možno zkombinovat triptan s analgetikem.
4. Při nárůstu frekvence, intenzity či nedostatečném efektu akutní medikace nasazujeme profylaxi.
5. U tenzních bolestí v akutní léčbě použijeme běžná analgetika či antirevmatika, v profylaxi začínáme antidepresivy.
6. Vždy je nutno pacienty upozornit na riziko, že zvýšená spotřeba analgetik vede k rozvoji lékově navozené BH.

Literatura

1. Češková E. Duálně působící antidepresiva. *Remedia* 2006; 16: 594–597.
2. Diener H. Established treatment strategies for varying clinical situations. The 13th Congress of the IHS 2007, Stockholm, Sweden.
3. Dočekal P, Keller O, Marková J, Opavský J. Bolesti hlavy. In: Rokyta R, Kršiak M, Kozák J (Eds). *Bolest*. Praha: Tigris, 2006: 461–476.
4. Doležal T, Slíva J. Nimesulidum. *Remedia* 2004; 14: 2–10.
5. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 560–572.

6. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001; 358: 1668–1675.
7. Ho TW, Ferrari M, Dodick DW, et al. Acute antimigraine efficacy and tolerability of novel oral CGRP antagonist MK-0974, a phase III clinical trial versus placebo and zolmitriptan. European Headache and Migraine Trust International Congress 2008, London, UK.
8. Mastík J. Speciřická léčba migrény. *Interní Med*. 2007; 4: 188–191.
9. Niedermayerová I, Mastík J. Lisinopril je účinný v profylaxi migrény. *Practicus*. 2007; 5–6: 200–203.
10. Opavský J, Doležil D, Mastík J, Marková J, Grünermelová M, Niedermayerová I, Rejda J, Dočekal P, Opavská H. Comparison between migraine treatment by headache specialists and primary care physicians in the Czech republic. *Cephalgia*. 2007; 27: 652–653.
11. Peatfield P, Dodick DW. *Headaches*. Oxford: Fine Print, 2002: 176–201.
12. Rainsford KD. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyklo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. 2006; 14: 120–137.
13. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headaches in a general population. *J Clin Epidemiol*. 1991; 44: 1147–1157.
14. Relja G, Granato A, Antonello RD, Zorzon M. Headache Induced by Chronic Substance Use: Analysis of Medication Overused and Minimum Dose Required to Induce Headache. *Headache* 2004; 44: 148–153.
15. Slíva J, Doležal T, Kršiak M. *Přehled analgetik*. Praha: Tigris, 2004.
16. Stratified Care vs Step Care Strategies for migraine. The Disability in Strategies of care (DISC) Study: Randomised Trial. *JAMA*. 2000; 284: 2599–2605.
17. The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition, *Cephalgia* 2003; 24(Suppl 1/24): 1–160.
18. Waberžinek G. *Bolesti hlavy*. Praha: Triton, 2000: 66–116.

MUDr. Ingrid Niedermayerová

Neurologická ambulance QUATTROMEDICA
Kounicova 26, 602 00 Brno
ingrid.niedermayerova@quattromedica.cz

Chronická denní bolest hlavy, diagnostika a léčba

MUDr. Ingrid Niedermayerová

Neurologická ambulance Quattromedica Brno

Neurologická klinika FN Brno

Chronická denní bolest hlavy (CDH) tvoří heterogenní skupinu, zahrnující jednak primární a jednak sekundární bolesti hlavy (BH), způsobené různými organickými příčinami. Primární CHD vzniká chronifikací migrény, tenzní BH či cluster headache. Často se sdružuje s nadužíváním analgetik nebo jiné akutní medikace, s depresí a anxiétou. Léčba je závislá na základním typu BH a přítomných komplikacích. Těžší stavy je nutno řešit za hospitalizace.

Klíčová slova: bolest hlavy, chronická denní bolest hlavy, abusus medikace, triptany, analgetika, ergotamin, deprese.

Chronic daily headache, diagnosis and treatment

Chronic daily headache (CDH) represents a heterogeneous group including both primary and secondary headaches resulting from various organic causes. Primary CDH results from chronification of migraine, tension headache or cluster headache. It is often associated with overuse of analgesics or other acute medications, or with depression and anxiety. Treatment depends on the underlying type of headache and present complications. Serious conditions require hospitalization.

Key words: headache, chronic daily headache, medication abuse, triptans, analgesics, ergotamine, depression.

Med. Pro Praxi 2009; 6(suppl. A): A41–A48

Úvod

Bolest hlavy patří mezi nejčastější zdravotní problémy civilizovaných lidí. Někteří zažijí BH jen několikrát v životě, ovšem řada osob si stěžuje na pravidelné bolesti, a pokud jejich frekvence přesáhne již více než 15 dní v měsíci po dobu 3 následujících měsíců, hovoříme o tzv. CDH. Většinou se jedná o primární BH,

které nejsou podmíněny žádným organickým onemocněním. Populační studie ukazují, že 4–5 % osob v Evropě, USA a Asii trpí CDH (9). Nejčastějším typem BH, který vede k CDH, je tenzní bolest hlavy. Pacienti v tomto případě často nadužívají analgetika, což má významný vliv na vznik či přetrvávání vzorce bolesti. Současně se přidávají i komplikace psychiatrické

Tabulka 1. Rozdělení CDH

Primární CDH		Sekundární CDH
Záchvat trvající déle než 4 hod:	Záchvat trvající méně než 4 hod:	BH vyvolaná nadužíváním léků – doprovází řadu primárních CDH
Chronická migréna	Chronický cluster headache	Potraumatické BH (chronický subdurální hematom)
Chronická tenzní bolest hlavy	Chronická paroxyzmální hemikránie	BH na podkladě cévních onemocnění mozku (arteriovenózní malformace)
Hemicrania continua	Hypnické bolesti hlavy	BH na podkladě nevasculárních onemocnění (chronické infekce, hydrocefalus, neoplazmata)
Nové denní trvalé BH		BH na pokladě onemocnění krční páteře

a výsledkem je CDH, která je komplexem několika různých chorob. Řešení této problematiky představuje významný medicínský i socioekonomický problém.

Obecná charakteristika

Klasifikace BH, kterou vypracovala IHS (International Headache Society) v r. 2004, ale ani klasifikace předchozí z r. 1988 nezahrnují samostatnou kapitolu CDH. Zaměřují se na popis jednotlivých typů BH, které mohou zahrnovat i chronický průběh (11).

CDH je charakterizována výskytem bolesti minimálně 15 dní v měsíci s trváním minimálně 3 měsíce. V průběhu jednoho dne může bolest trvat do 4 hod. nebo déle než 4 hodiny (10).

Podle etiologie se dělí CDH na primární a sekundární (tabulka 1)

Patofyziologie primární CDH

V patofyziologii bolesti hraje významnou roli ncl. caudalis (NC) trigeminového komplexu, které přijímá nociceptivní impulzy z cév hlavy a perikraniálních svalů, stejně tak i inhibiční a facilitační impulzy. Neurony v NC mohou být senzitivizovány jako důsledek intenzivní neuronální stimulace. Při chro-

nifikaci bolesti dochází k tomu, že aktivace nociceptorů nastává i při absenci bolestivých stimulů.

Mechanismy, které vedou k procesu chronifikace bolesti, jsou:

- 1. Periferní mechanismy** se zřejmě uplatňují cestou chronického neurogenního zánětu. Aktivace trigeminu je doprovázena uvolněním vasoaktivních neuropeptidů z nervových zakončení (calcitonin gene-related peptid –CGRP, substance P, neurokinin A). Tyto mediátory pak vedou k aktivaci mastocytů, senzitivizaci nervových zakončení, extravazaci tekutiny do perivaskulárního prostoru podél cév dury.
- 2. Centrální senzitivizace** je podmíněna zvýšením spontánních výbojů, zvýšenou reaktivitou na periferní noxy a zvětšeným receptivním polem nociceptivních neuronů.
- 3. Snížení modulace bolesti.** V rostroventromediální oblasti míchy jsou tzv. off-buňky, které inhibují nocicepci, a tzv. on-buňky, které mají na vnímání bolesti účinek facilitační. Např. vysazení opioidů vede ke zvýšené aktivitě on-buněk a snížené aktivitě off-buněk a podporuje nocicepci. Podobný mechanismus se vyskytuje i u lékově navozených BH.

- 4. Spontánní centrální aktivace bolesti.** Migrénózní BH může být analogem nízkourovňové elektrické stimulace, a proto se může uplatnit tzv. kindling (tj. nízkourovňová elektrická stimulace, která indukuje komplex neurochemických a anatomických změn).
- 5. Emoční mechanismy** redukují endogenní antinocicepci.

Všechny uvedené mechanismy se kombinují. Dlouhodobá potenciace nociceptivních neuronů a snížení aktivity antinocicepčního systému může být příčinou CDH. Senzitizace neuronů trigeminového NC vede k tomu, že stimuly, které jsou normálně nebolestivé, se stávají stimuly bolestivými (10).

Diagnostika a diferenciální diagnostika CDH

Při vyšetření pacienta s bolestí hlavy klademe důraz na podrobnou anamnézu. Při popisu přesných obtíží využíváme dotazník pro nemocné s bolestmi hlavy, který systematicky hodnotí charakter bolesti (12). K objektivizaci intenzity a prevalence bolesti slouží záznamové diáře pacienta.

Pokud pacient přichází s BH, která se objevila poprvé v životě, nebo dochází-li k narůstání frekvence bolestí, měl by být důkladně prošetřen z hlediska možné sekundární příčiny cefalee. Základními vyšetřeními jsou CT mozku event. MRI mozku, dále pak laboratorní vyšetření (biochemie séra, krevní obraz, likvor), vyšetření krevního tlaku, EEG, ORL a oční případně i zubní vyšetření.

Podezření na sekundární bolest hlavy vzniká tehdy, jestliže má pacient tyto příznaky: teploty nebo předchozí proběhlý infekc, abnormální neurologický nále (hemiparéza, diplopie, ataxie), snížení zrakové ostrosti či dokonce ztrátu vizu,

epileptické záchvaty, přetrvávající nebo narůstající zvracení, anamnézu maligního onemocnění (karcinom prsu, plic, melanom, Grawitzův tumor ledviny), endokrinní poruchy či arteriální hypertenzi.

Nejvýznamnější typy primární CDH (1, 11) Chronická migréna (CM)

Jedná se převážně unilaterální, pulzující a obvykle středně silně intenzivní BH, doprovázenou fotofobií, fonofobií a nauzeou event. zvracením, která se vyskytuje s frekvencí více než 15 dní v měsíci po dobu 3 měsíců. CM vzniká nejčastěji u žen (až 90%), které trpí od mládí především migrénou bez aury. Proces transformace migrény do CM se vyznačuje tím, že stoupá frekvence záchvatů a naopak klesá výskyt a intenzita doprovodných příznaků, jako je fotofobie, fonofobie a nauzea. Prevalence CM je 1–2%.

Chronická tenzní bolest hlavy (CTTH)

Je to oboustranná, tupá, tlaková, svíravá BH, která je mírné nebo střední intenzity a nezhoršuje se fyzickou aktivitou. Vyskytuje se 15 a více dní v měsíci po dobu více než 3 měsíců. Může být přítomna mírná nauzea, fotofobie a fonofobie. Vyvíjí se z epizodické tenzní BH. Doprovodnými příznaky jsou anxieta a deprese. Prevalence je 2–2,5%, tedy mírně vyšší než u CM. V některých případech nelze dobře odlišit CM od CTTH, neboť i u CTTH může být přítomna mírná nauzea a oba typy se mohou vyskytovat současně.

Hemicrania continua

Je to vzácná striktně unilaterální indometacin responzivní BH. Je trvalá, střední intenzity, denně se vyskytující, nemá epizody bez bolesti

Tabulka 2. Dávky akutní medikace vedoucí k nadužívání

lék	frekvence užití
Ergotamin	0,5 mg rektálně nebo 1 mg p. o. 2 a více/týden
Acetylosalicylová kys. (ASA)	1 000 mg více než 5 dní/týden
Analgetika kombinovaná	více než 3 tbl. denně, více než 3 dny/týden
Opioidy	více než 1 tbl. denně, více než 2 dny/týden
Triptany	více než 3 dny/týden

a trvá minimálně 3 měsíce. Je doprovázena alespoň jedním vegetativním příznakem unilaterálně ke straně bolesti (lakrimace, konjunktivální injekce, nazální kongesce, rinorea, mióza, ptóza).

Nové denní trvalé BH

Jedná se o denní BH s relativně rychlým začátkem (rozvoj v průběhu 3 dnů), která není remitentní. Bolest je typicky tlaková, oboustranná, mírné nebo střední intenzity, může být provázena jedním z následujících příznaků – fotofobií, fonofobií nebo mírnou nauzeou. Není přítomna anamnéza epizodické tenzní BH nebo migrény se zvyšující se frekvencí. Pacienti jsou celkově mladší, než ti, kteří trpí CM.

BH vyvolaná nadužíváním léků

Pacienti s CDH často nadužívají akutní medikaci, tj. analgetika, opioidy, ergotamin či triptany. Nadužívání medikace vede u disponovaných osob ke vzniku lékově indukované „rebound“ BH, která vyvolává další a vyšší spotřebu akutní medikace, což má za následek závislost na symptomatické medikaci. Lékový abúzus navíc vede k refrakternosti BH na profylaktickou léčbu. Vysazení akutní medikace způsobuje rozvoj abstinenčních příznaků a období zvýšené BH. Teprve po 2 měsících od vysazení medikace nabývá BH svých původních charakteristik. Nejčastějším typem BH, který

je asociován s nadužíváním analgetik, je CTTH a CM. Ženy jsou postiženy 3,5x častěji než muži. Nadužívání akutní léčby má také nefrotoxický a hepatotoxický efekt. Klinický obraz BH z nadužívání analgetik má charakter buď migrény like BH nebo tenzní bolesti like BH, která trvá více než 15 dní v měsíci. Jako nadužívání léků hodnotíme stav, kdy pacient užívá akutní medikaci 10 a více dní v měsíci a obvykle 2–3 dny v týdnu.

Přesné dávky, které vedou k nadužívání léků, nejsou dosud stanoveny dvojité slepými studiemi, avšak některé literární zdroje uvádí údaje shrnuté v tabulce 2 (8).

Psychiatrická komorbidita

Všechny typy primárních CDH, ale i lékově navozené BH jsou až v 80–90% doprovázeny psychiatrickými komplikacemi. Nejčastějšími poruchami jsou: anxieta, deprese, panická porucha a bipolární onemocnění (7).

V diferenciální diagnostice je nutno odlišit i bolesti hlavy spojené s psychiatrickými diagnózami, jak je uvádí nová klasifikace IHS z r. 2004 v kapitole 12 (11, tabulka 3).

Tabulka 3. Bolesti hlavy spojené s psychiatrickými diagnózami

12.1 BH v souvislosti se somatoformní poruchou
12.2 BH v souvislosti s psychotickou poruchou

Léčba CDH

- léčba základního typu BH
- léčba psychiatrických komplikací
- řešení abúzu akutní medikace

Léčba CDH dle základního typu BH

Akutní farmakoterapie odpovídá léčbě akutních záchvatů jednotlivých typů BH. Množství medikace však musí být striktně limitováno, aby nedošlo k lékovému abúzu. Riziko „rebound“ BH je menší u dihydergotaminu a triptanů než u analgetik, opioidů a ergotaminu. Profylaktickou terapii zahajujeme co nejdříve a postupně navyšujeme dávky (5). Je však nutné upozornit, že efekt nastupuje nejdříve za 3–6 týdnů od nasazení. Při výběru léků preferujeme monoterapii (tabulka 4).

Krátce působící NSAID jako je ibuprofen nebo ASA mohou způsobit „rebound“ BH, a proto by mělo být jejich užití limitováno.

Z nefarmakologických přístupů je důležitá edukace a motivace pacienta či sledování efektu léčby v záznamových diářích.

Léčba psychiatrických komplikací

U pacientů s psychiatrickou komorbiditou podáváme nejčastěji antidepresiva. Využíváme analgetického efektu tricyklik (amitriptylin), pokud je v popředí anxieta, deprese či panická porucha volíme antidepresiva se skupiny SSRI či SNRI (tabulka 4).

Léčba BH vyvolané nadužíváním medikace

Ambulantní léčba je možná u vysoce motivovaných osob, kde není abúzus barbiturátů či trankvilizérů. Hospitalizaci volíme, jestliže se

Tabulka 4. Přehled profylaktických léků

Betablokátory	metoprolol*
	propranolol*
Antiepileptika	valproát*
	topiramát*
	Gabapentin
Blokátory kalciových kanálů	flunarizin*
	Verapamil
	Cinarizin
Antidepresiva	SSRI fluoxetin citalopram sertralin
	SNRI venlafaxin milnacipran
	tricyklická – amitriptylin
	tizanidine (9)
NSAID	Naproxen
	Indometacin
	Kyselina tolfenamová
	Ketoprofen

*Dle doporučení EFNS jsou to léky první volby v profylaxi migrény, jejichž efekt byl potvrzen studii typu A (2).

lže ambulantní léčba, dále u osob s vysokým skóre deprese, s abúzem trankvilizérů, kodeinu a barbiturátů a rovněž při přítomnosti rizikových faktorů, mezi něž patří nestabilní angina pectoris, diabetes mellitus, recentní TIA, renální selhání, hypertenze, věk nad 65 let.

Můžeme uplatnit dva přístupy. Buď postupně snižovat nadužívanou medikaci a nahrazovat ji NSAID s prodlouženým účinkem, anebo přerušit nadužívání léku náhle a nahradit jej přechodným lékem tj. NSAID či triptany a steroidy (9). Současně nasazujeme profylaktickou medikaci. Po vya-

zení nadužívané akutní medikace nastává tzv. vymývací perioda, která trvá 3–8 týdnů. V tomto období jsou přítomny vysazovací příznaky (nauzea, vomitus, agitovanost, poruchy spánku) a většinou plně nefunguje akutní a profylaktická léčba. Ke zmírnění těchto příznaků lze podat malou dávku neuroleptika (3, 10).

Nasazení profylaktické léčby doporučují některá pracoviště až po detoxikaci, výsledky jiných studií však ukazují, že časné podání profylaxe vede z dlouhodobého hlediska k lepším výsledkům (4).

Po úspěšné detoxikační léčbě dochází u 30–45 % pacientů v průběhu 3–4 let k relapsu BH vyvolané nadužíváním medikace. Relaps nastává sice častěji u osob s nadužíváním analgetik a ergotaminu než triptanů, avšak vzhledem k lepší dostupnosti triptanů pacientů nadužívajících triptany stále přibývá. V závislosti na typu bolesti je relaps častější u tenzní BH než u migrény (5).

Závěr

CDH představuje složitou problematiku v léčbě BH. Platí to zejména pro stavy spojené s nadužíváním akutní medikace. Může to souviset i nedostatečnou znalostí tohoto typu BH ze strany pacientů, ale i lékařů.

Literatura

1. Bigal EB, Tepper ST, Sheftell FD, Rapoport AM, Lipton RB. Chronic Daily Headache: Correlation Between the 2004 and the 1988 International Headache Society Diagnostic Criteria. *Headache* 2004; 44: 684–691.

2. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 560–572.

3. Grazi L, Andrasik F, Amico D, Usai S, Kass S, Bussone G. Disability in Chronic Migraine patients With Medication Overuse: Treatment Effects at 1-Year Follow-up. *Headache* 2004; 44: 678–683.

4. Hagen K, Albrechtsen C, Vilming ST, Salvesen R, Gronning M, et al. Management of medication overuse headache: 1-year randomized open-label trial. *Cephalalgia* 2009; 2: 221–232.

5. Katsarava Z, Muessig, Dzaglidze A, Fritsche G, Diener HC. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia* 2004; 25: 12–15.

6. Mastík J. Migréna – nová mezinárodní klasifikace a moderní léčebné postupy. *Neurol pro praxi* 2004; 2: 79–83.

7. Marková J. Komorbidita migrény. *Neurol pro praxi* 2005; 5: 248–250.

8. Relja G, Granato A, Antonello RD, Zorzon M. Headache Induced by Chronic Substance Use: Analysis of Medication Overused and Minimum Dose Required to Induce Headache. *Headache* 2004; 44: 148–153.

9. Saper JR, Dodick D, Gladstone JP. Management of Chronic Daily Headache: Challenges in Clinical Practice. *Headache* 2005; 45(Suppl 1): 74–85.

10. Silberstein DS, Lipton BR, Dalessio JD. *Wolff's Headache and Other Head Pain*. New York: Oxford University Press 2001: 247–282.

11. The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004; 24(Suppl 1): 1–160.

12. Waberžinek G. *Bolesti hlavy*. Praha: Triton, 2000: 156–162.

MUDr. Ingrid Niedermayerová

Neurologická ambulance QUATTROMEDICA

Kounicova 26, 602 00 Brno

ingrid.niedermayerova@quattromedica.cz

Nové pohledy na léčbu hyperurikémie a dny

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Revmatologický ústav

V úvodu práce se autor zabývá problémem časně a správné diagnostiky dnové artritidy. Definitivní diagnostika dny je při průkazu krystalů natrium urátu v polarizačním mikroskopu v kloubním punktátu. Pokud není krystalografická analýza z různých důvodů provedena, je nutné kombinovat klinická kritéria. V tomto smyslu je vhodné použít nově publikovaná „Doporučení EULAR pro diagnostiku dny“. Cílem léčby je ukončit co nejdříve dnavý záchvat, odstranit depozit urátu normalizací urikémie, prevence dalších atak, prevence a reverze komplikací a asociovaných onemocnění. Při akutním záchvatu aplikujeme chlad, ihned zahajujeme protizánětlivou léčbu (čas je důležitější než výběr léku) a aplikujeme buď nesteroidní antirevmatika (NSA), kolchicin či kortikosteroidy. NSA jsou účinná, a to i při opožděném podávání, jejich efekt však nemá diagnostickou cenu. Používáme vyšší dávky NSA na začátku onemocnění, u rizikových pacientů aplikujeme účinný gastroprotektivní princip (inhibitory protonové pumpy + NSA nebo koxiby). Z koxibů 2. generace má indikaci dny etorikoxib. Kolchicin se používá při diagnostické nejistotě, nebo při nemožnosti podávání NSA. U mono- či oligoartritidy lze užít i. a. kortikosteroidy, při polyartritidě pak kortikosteroidy i systémově (30–60 mg prednisonu denně jako úvodní dávka). Ke korekci hyperurikémie se používají nefarmakologické (dieta, úprava životního režimu) i farmakologické postupy. Prakticky jediným lékem dostupným na našem trhu je v současnosti inhibitor xanthinoxidázy allopurinol. Ve stadiu zkoušení je nový nepurinový inhibitor xanthinoxidázy, který je selektivnější – febuxostat. Ve fázi III. klinického zkoušení je PEG – urikáza, která je při korekci hyperurikémie velmi účinná, problémem zůstává její antigenicita a také cena.

Klíčová slova: hyperurikémie, dna, allopurinol.

New insights in treatment of hyperuricemia and gout

In introductory part discusses author problems of early and accurate diagnosis of gouty arthritis. The definitive diagnosis is confirmed by findings of natrium – urate crystals in polarized microscopy in synovial effusion. If material for crystal analysis is not available, diagnosis could be done by combination of clinical criteria. Recently published EULAR Recommendations for diagnosis of gouty arthritis can be applied with advantage. The main

aim of the therapy of acute gouty arthritis is the termination of the acute attack, elimination of sodium urate crystals deposits, prevention of future attacks, prevention or reversal of complications and associated features of gout. The treatment of acute gouty arthritis we start with application of local ice and immediately start with antiinflammatory therapy (time more important than choice of drug) and we apply either nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAIDs), colchicin or corticosteroids. NSAIDs are effective also when used with some delay after start of the attack, but their efficacy has no diagnostic value. We use higher initial doses of NSAIDs with later reduction, but we introduce concomitantly effective gastroprotective principle (PPI inhibitors + nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors) for patients with higher risk for NSAIDs induced gastropathy. From COX-2 inhibitors of 2nd generation, has etoricoxib indication of gout, after successful study. Colchicine is preferred for patients in whom the diagnosis of gout is not confirmed, eventually by patients, where NSAIDs are contraindicated. In patients with mono- oligoarthritis, i. e. corticosteroids can be applied and for patients with polyarthritis, systemic steroids with initial dose of 30–60 mg of prednisone or its equivalent can be used. For the control of hyperuricemia both nonpharmacologic (regime, diet) and pharmacologic modalities should be used. Only available drug on Czech market at present time is inhibitor of xanthine oxidase allopurinol. In the phase of clinical testing of phase III is new nonpurine inhibitor of xanthine oxidase febuxostat. Another drug also in phase III of clinical studies is PEG uricase, which is very effective, but there are problems with immunogenicity, induction of gout attacks and cost.

Key words: hyperuricemia, gout, allopurinol.

Med. Pro Praxi 2009; 6(suppl. A): A49–A59

Terapie dny

Dnavá artritida patří mezi **zánětlivá revmatická onemocnění**, a protože příčinou artritických projevů jsou krystaly natrium urátu, hovoříme také o **krystaly indukovaných onemocněních**. *Conditio sine qua non* dny je zvýšení hladiny kyseliny močové, tzv. hyperurikémie, a proto dnu řadíme i do širšího kontextu **metabolických – kostně-kloubních onemocnění**.

Výskyt dny kolísá od 0,2–1 % a některé zdroje uvádějí i zvyšující se výskyt v souvislosti s měněními se dietetickými faktory, stárnutím populace

a dalšími faktory (3). V patogenezi primární dny se uplatňují jak faktory genetické, tak i faktory zevního prostředí. Příčiny vedoucí k hyperurikémii a dně jsou uvedeny v tabulce 1. V nedávno dokončených epidemiologických studiích ve Velké Británii byla probírána silná souvislost rizika vzniku dny s příjmem alkoholu (12), masa a mořských plodů (13), zatímco vysoký příjem mléčných výrobků snižoval riziko vzniku dny. Při dně se často vyskytují i tzv. asociovaná onemocnění, mezi která řadíme hypertenzi, obezitu, dyslipidémii a ischemickou chorobu srdeční (IČHS) (22), nověji se pak hovoří o vztahu k metabolickému syndromu (23). Vztah

hyperurikémie k ICHS je numericky v podstatě jasný, nicméně předcházející analýzy spíše vinily právě asociovaná onemocnění než hyperurikémii samotnou. Některé novější práce ukazují na fakt, že hyperurikémie může být i závažným rizikovým faktorem ICHS (15). Základním předpokladem časně léčby dny je především přesná diagnóza a určení ev. asociovaných onemocnění.

Absolutním průkazem dnové artritidy je potvrzení přítomnosti krystalů natrium urátu v polarizačním mikroskopu (ev. jinou sofistikovanější metodou). Nejčastěji se materiál získává při punkci oteklého kolenního kloubu. (Pozn. autora: v Česku není krystalografická analýza dostatečně provozována, přestože jde o spolehlivé, nenáročné a levné vyšetření). Pokud nemáme k dispozici materiál pro krystalografickou analýzu, je možné užít klinická kritéria dle ACR, kdy přitom při 6 kritériích je senzitivita a specifita kritérií kolem 90 % (tabulka 2) (24). Evropská liga proti revmatizmu navrhla „Doporučení pro diagnostiku dny“, které bylo vypracováno skupinou expertů a které je uspořádáno do 10 doporučujících bodů (26) (tabulka 3).

Obecně ale myslíme na dnu u každé:

- akutní artritidy,
- recidivující artritidy,
- oligoartritidy, zvláště dolních končetin u mužů středního věku,
- při zarudnutí kloubů,
- při přítomnosti artritických projevů a urolitiázy,
- při artritidě a metabolickém syndromu.

V klinickém obrazu dny se rozeznávají tato základní období:

- období asymptomatické hyperurikémie
- akutní dnavý záchvat

- interkritické období
- chronická tofózní dna.

Terapeutické strategie se v jednotlivých obdobích liší.

Období asymptomatické hyperurikémie

Pacient má hyperurikémii, ale bez klinické manifestace (artritidy či nefropatie). Většina autorů doporučuje hyperurikémii medikamentózně neléčit a pacientovi pouze doporučit dietní opatření. Výjimku tvoří pacienti, kteří mají urikémii opakovaně vyšší než 540 $\mu\text{mol/l}$, kde je již riziko artritidy i litiázy vyšší a kde se doporučuje podat léky na snížení urikémie. Pokud se potvrdí experimentální data ze zvířecích modelů v humánní medicíně, které ukazují vliv hyperurikémie na epitelální dysfunkci, je možné, že pohled na asymptomatickou hyperurikémii bude změněn.

Akutní dnavá artritida

Akutní dnavá artritida (záchvat) je vysoce zánětlivá akutní reakce, která vzniká na kloubní depozita natrium urátu (obrázek 1). Akutní zánětlivý proces je zprostředkován mechanismy vrozené imunity, když dochází k reakci mezi exprimovanými proteiny na krystalu a zánětlivými buňkami, respektive receptory na jejich povrchu (TLR2, TLR4) a různými mediátory ze skupiny cytokinů a chemokinů (např. IL-8a CXC) (8).

Když uvážíme výše zmíněný mechanismus vzniku akutní dnové artritidy, je logické, že je nutné zvážit intenzivní protizánětlivou léčbu. V podstatě máme tyto alternativy: nesteroidní antirevmatika, kolchicin a kortikosteroidy.

Tabulka 1. Příčiny hyperurikémie

Nadprodukce kyseliny močové	
Genetické příčiny	<ul style="list-style-type: none"> ■ enzymatické defekty ■ HGPRT deficience (Lesch-Nyhanův syndrom) ■ zvýšená aktivita syntázy fosforibosyl/transferázy ■ deficience fruktóza – 1 fosfát aldolázy
Získané příčiny	<ul style="list-style-type: none"> ■ dieta s vysokým obsahem purinů ■ hypertriglyceridemie ■ konzumace alkoholu ■ myeloproliferativní onemocnění ■ lymfoproliferativní onemocnění ■ chemoterapie ■ psoriáza
Snížené vylučování kyseliny močové	
Genetické příčiny	<ul style="list-style-type: none"> ■ polycystické ledviny ■ Downův syndrom
Získané příčiny	<ul style="list-style-type: none"> ■ hypertenze, chronické selhání ledvin (jakékoliv etiologie) ■ léky: cyklosporin, thiazidy, furosemid (a další tricyklická diuretika), ethanbutol, pyrazinamid ■ intoxikace olovem ■ pooperační dehydratace a lačnění ■ toxemie v těhotenství

Dnavý záchvat má být léčen co nejdříve a rychlost zavedení léčby může být i důležitější než výběr preparátu.

Nesteroidní antirevmatika

Nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou dnes nejvíce užívanou alternativou léčby dny. V podstatě se dá užít jakékoliv NSA, celosvětově nejvíce se stále užívá indometacin a diklofenak. Výhodná mohou být NSA s rychlým nástupem účinku. V indikaci dny používáme NSA odlišně než v jiných indikacích v revmatologii. Jde o akutní bolest

a intenzita zánětu a bolesti je nejvyšší na samém začátku. Proto začínáme hned vysokými (maximálními) dávkami, které postupně redukuje (tabulka 4). Odpověď na NSA nemá diagnostický význam, a proto NSA používáme především u pacientů s etablovanou diagnózou. NSA jsou účinná i při opožděném zahájení léčby akutní dny.

NSA mohou vyvolávat řadu nežádoucích účinků, zvláště v oblasti gastrointestinální, ale i kardiovaskulární a další (14, 5). Proto musíme před zahájením léčby NSA zvažovat i rizikové faktory např. NSA indukované gastropatie a v případě jejich

Tabulka 2. ACR kritéria pro klasifikaci dny (Wallace et al. 1977) (24)

■ přítomnost krystalů natrium urátu v synoviálním výpotku	
■ průkaz tofu obsahujícího natrium urát (průkaz chemicky nebo v polarizačním mikroskopu)	
■ přítomnost 6 z 12 klinických kritérií	
Klinická kritéria pro akutní dnu	
1. Maximum zánětu 1 den	2. Unilaterální postižení tarsu
3. Více než 1 ataka	4. Suspektní tofus
5. Monoartritida	6. Hyperurikémie
7. Zarudnutí	8. Asymetrický otok
9. Bolest a otok 1. MTP	10. Subkortikální cysty, žádné eroze
11. Unilaterální postižení 1. MTP	12. Negativní kultivace výpotku
Splněno 6 a více kritérií	SENZITIVITA 87,6 %
	SPECIFICITA 97,2 %

Tabulka 3. EULAR Doporučení pro diagnostiku dny

1. Při akutní atace je rychlý rozvoj závažné bolesti, palpační citlivosti a zarudnutí, který dosahuje maxima za 6–12 hodin vysoce podezřelým z dnavého zánětu, i když není zcela specifický pro dnu.
2. Klinická prezentace dny ve formě recidivující podagyry je relativně přesná pro diagnózu, ale není definitivní bez nálezu krystalů.
3. Demonstrace krystalů natrium urátu ve výpotku či v tofu umožňují definitivní diagnózu dny.
4. Rutinní vyšetřování synoviální tekutiny na krystaly natrium urátu je doporučováno u všech vzorků synoviální tekutiny u pacientů, kde zatím nebyla stanovena diagnóza.
5. Identifikace krystalů z asymptomatických kloubů v intermitentním období může pomoci k diagnóze.
6. Dna a sepse mohou koincidovat, takže Gramovo barvení a kultivace synoviální tekutiny by měly být v suspektních případech provedeny, i když krystaly natrium urátu byly již identifikovány.
7. Hyperurikémie je sice nejdůležitějším rizikovým faktorem pro dnu, ale nález hyperurikémie není potvrzující ani vylučující faktor, protože řada lidí má hyperurikémii bez přítomné artritidy a obecně část atak vznikne při normální urikémii.
8. Renální vylučování kyseliny močové by mělo být provedeno u vybraných pacientů, zvláště u těch s rodinnou anamnézou začátku dny v mladém věku do 25 let nebo s ledvinovými kameny.
9. Ačkoliv mohou být rentgenogramy užitečné v diferenciální diagnóze a mohou ukazovat znaky typické pro chronickou dnu, nejsou příliš užitečné pro potvrzení diagnózy dny v akutním stadiu.
10. Rizikové faktory pro dnu a asociovaná onemocnění by měly být vyhodnoceny včetně rysů metabolického syndromu (obezita, hyperglykémie, hyperinzulinémie, hypertenze).

přítomnosti zavést účinnou gastroprotektivní strategii – buď COX-2 selektivní lék nebo neselektivní NSA v kombinaci s inhibítorem protonové pumpy.

Z koxibů byl u akutní dny testován etorikoxib, který byl v dávce 120 mg stejně účinný jako 150 mg indometacinu při lepší GIT snášenlivosti (18). Je

však nutné akceptovat, že současně podaný aspirin v malé dávce lepší GIT bezpečnostní profil zhoršuje (19). Nutné je zvažovat i možné zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků po koxibech (20), i když některé práce ukazují, že toto riziko je zvýšené i po neselektivních NSA (6). V každém případě by podávání NSA mělo být i dle doporučení EMEA časově omezené, což lze ve většině případů u dnové artritidy dodržet.

Kolchicin

Kolchicin je alkaloid z ocúnu, jehož terapeutická účinnost u dny je známa přes 2000 let. Zásadním mechanismem účinku kolchicinu je schopnost blokovat mikrotubulární systém mikrotubulů v neutrofilech a ostatních zánětlivých buňkách, což vede ke snížení fagocytózy a transportu krystalů natrium urátu do lysozómů (9). Nověji byl prokázán inhibiční efekt kolchicinu na aktivaci NALP3 kapsázy 1 a tím tvorby IL-1 (16).

Navržených schémat podávání je celá řada. Nejčastěji se doporučuje podat 1 mg kolchicinu p. o., a pak ve 2hodinových intervalech do maximální dávky 5–6 mg za prvních 24 hodin. Druhou alternativou je podání menších

dávek tzv. 3–4x 0,5 mg první den. Kolchicin je účinný a podstatné úlevy od bolesti a potlačení zánětu je dosaženo u 75 % pacientů za 48 hodin (1). Kolchicin by se měl podávat jednak v případech s nejasnou diagnózou, protože pozitivní odpověď na kolchicin má diagnostickou cenu, dále pak u pacientů s kontraindikacemi NSA. Nejlepší efekt má kolchicin při časném podání na začátku záchvatu.

Limitujícím faktorem použití kolchicinu je jeho gastrointestinální toxicita – nauzea, zvracení, ale především často výrazné průjemy. Kolchicin má velmi malé terapeutické okénko a v době nástupu účinku má již většina pacientů nežádoucí účinky.

Dříve doporučované intravenózní podávání 2 mg kolchicinu je již opuštěno, protože byly popisovány i fatální celkové reakce (dřeňové útlumy) a těžké lokální nekrózy při ne striktní intravenózní aplikaci.

Kolchicin se dnes více než k vlastní léčbě akutního záchvatu užívá k profylaxi záchvatu u pacientů, kteří měli četnou frekvenci záchvatů. Podává se 0,5–1 mg denně po dobu 2–3 měsíců, zvláště při zahajování hypourikemické léčby.

Tabulka 4. NSA v léčbě dny

NSA	Iniciální (1–2 dny)	Po částečné úlevě (2–4 dny)	Po odeznění bolesti (5 dnů – do odeznění)
Indometacin	4 × 50 mg	3 × 50 mg	1–3 × 25 mg
Diclofenac	3 × 50–75 mg	3 × 25 mg	1–2 × 25 mg
Ibuprofen	3 × 800 mg	3 × 600 mg	1–3 × 400 mg
Naproxen	2 × 500 mg	2 × 250 mg	1 × 250 mg
Rofecoxib	1 × 50 mg	1 × 25 mg	1 × 12,5–25 mg
Celecoxib	2 × 400 mg	1 × 200 mg	1 × 100–200 mg
Etoricoxib	1 × 120 mg	1 × 90 mg	1 × 60 mg

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy (KS) se používají v léčbě dny od roku 1952 a to ve formě systémového podávání i lokální aplikace, nicméně kontrolované studie provedeny nebyly.

Při systémovém podávání se doporučuje iniciační dávka 40–60 mg prednisonu denně 3 dny, pak redukce každé 3 dny o 10–15 mg až do vysazení (26). Je také možné užít 100–150 mg methylprednisonu první nebo maximálně i druhý den (25).

Kortikosteroidy se používají zřídka a to především u pacientů s kontraindikacemi podávání NSA. Nejsou vhodné u pacientů s hyperglykemií. Někteří autoři kortikosteroidy nedoporučují, protože po jejich vysazení vznikají často další záchvaty v rámci tzv. rebound fenoménů.

Lokální použití kortikosteroidů ve formě intraartikulární aplikace např. triamcinolonu acetonidu, kdy dochází k výraznému potlačení zánětu do 48 hodin (10). Intraartikulární aplikace KS je indikována především u pacientů s mono či oligoartikulární formou dny. Před aplikací musíme jednoznačně diferenciatně diagnosticky vyloučit septickou artritidu.

Chronická tofózní dna

Korekce hyperurikémie

Korekce hyperurikémie se provádí u pacientů s intermitentní formou dny v interkritickém období, u pacientů s chronickou tofózní dnou je indikováno trvale.

Ke korekci hyperurikémie je možné užít nefarmakologické způsoby, ke kterým počítáme korekci životního stylu a dietní opatření a dále pak farmakologické prostředky (tabulky 5, 6). Zvyšující se BMI zvyšuje hladinu kyseliny mo-

Obrázek 1. Akutní dnavá artritida (záchvat)



čové a riziko vzniku záchvatu. Naopak redukce váhy snižuje hladiny kyseliny močové (9). Proto je u obézních doporučena redukce váhy.

Asociace dny s příjmem potravin bohatých na puriny, především maso je známa dlouho. Nicméně byla znovu potvrzena v novější již výše zmíněné práci Choie (13). Dříve zvláště zakazované vnitřnosti se dnes obecně konzumují méně, zajímavý je naopak vysoce rizikový faktor požívání určitého „módního“ pokrmu, tzv. mořských plodů. Dřívější dietní doporučení nedoporučovala potraviny rostlinného původu (např. luštěniny), ale Choiova práce jejich rizikovitost nepotvrdila (13). Vysoce rizikovým faktorem zůstává alkohol, kde stupeň rizika je závislý na denní dávce alkoholu, a proto abstinence je nutná. Zcela nevhodný je silný alkohol (likéry), což bylo známé, ve výše zmíněné studii pak bylo rizikovým faktorem pití piva (více než 2 půllitry denně) a překvapivě nižším rizikovým faktorem bylo pití vína (obrázek 2 – je v podobě pyramidy doporučené dietní schéma – dle Saaga).

Všem pacientům je také doporučováno pravidelné cvičení, které rovněž snižuje urikémii a především ovlivňuje příznivě tzv. asociovaná onemocnění u dny.

U každého pacienta s hyperurikémií je také nutné vyhodnotit současně používané léky. Nejčastěji hyperurikémií vyvolávají diuretika, malé dávky aspirinu (< 300 mg ASA denně) užívaného k prevenci ICHS (7) a dále cyklosporin a takrolimus používané v transplantologii. V některých případech vzniku refrakterní dny je vhodné uvažovat i o změně preparátu.

Farmakoterapie hyperurikémie

V klinické praxi se používají buď léky blokující xanthinoxidázu – tzv. allopurinol, nebo léky potencující vylučování kyseliny močové ledvinami – urikosurika. Při volbě mezi oběma skupinami je jednoduché pravidlo – urikosurika jsou kontraindikována při jakémkoliv postižení ledvin.

Nejčastěji se používá allopurinol, který je kompetitivním inhibitorem xanthinoxidázy, a aplikuje se v dávkách 200–800 mg denně. U většiny pacientů je účinný a dobře tolerovatelný. Asi 10 % pacientů však allopurinol netoleruje, u 2 % vznikají kožní raše. Hypersenzitivní syndrom je vzácný, ale může být i fatální (tabulka 7) (2). Bohužel v současné době je allopurinol jediným preparátem, který snižuje hladinu kyseliny močové na našem trhu.

Novým inhibitorem xanthinoxidázy je febuxostat, který má non-purinový charakter a který je více selektivní pro xanthinoxidázu. Z pacientů, kteří užívali 120 mg febuxostatu denně, docílilo hladin nižších než 6 mg/dL 99 % pacientů (4). Registrace febuxostatu se očekává v příštím roce.

Urikosurika zvyšují vylučování kyseliny močové ledvinami především u tzv. „underexkretorů“ (normální vylučování 1,8–3,6 mol/24 hod). Řadíme mezi ně benzbromaron, probenecid

a sulfinpyrazon. Dají se aplikovat u nemocných bez nefropatie a s normální funkcí ledvin. Je nutné zajistit účinnou dialýzu a zkontrolovat, zda-li nemocní nemají kyselou moč, kterou je nutné alkalizovat (Alkalit). Někteří autoři urikosurika s poukazem na jejich potenciální vliv na ledviny (litiázu) zcela odmítají. Na druhé straně jde o léčbu jednak bezpečnou, levnou, a alternativu při netoleranci allopurinolu.

Zcela novým principem je používání urikáz. Urikáza (urát oxidáza) katalyzuje oxidaci kyseliny močové na více rozpustný allantoin. Ačkoliv je urikáza přítomna u většiny savců, lidé tento enzym nemají. Proto se již před 40 lety začaly zkoušet nativní urikázy a později byla vyvinuta stejnou společností biosyntetická rekombinantní urikáza tzv. rasburikáza (11). Rasburikáza je chválena v USA i v Evropě pouze pro iniciační fázi léčby hyperurikémie k prevenci syndromu lýzy tumoru na začátku chemoterapie. Problémem léčby rasburikázou jsou nejen anafylaktické reakce, methemoglobinémie, teplota a neuropatie, ale i vznik protilátek proti rasburikáze v 7–14 %. Nová urikáza z *Candida utilis*, která je pegylovaná (PEG) má delší poločas a nižší antigenitu. Byla podávána v rámci zkoušené fáze II. a III. nemocným s chronickou tofózní dnou (21). Pacienti dostávali infuze se 4 mg PEG urikázy každé 2–4 týdny. Efekt léčby byl vynikající, k dramatickému poklesu urikémie docházelo velmi rychle. Nebyly zaznamenány žádné anafylaktické reakce, nicméně počet nežádoucích účinků byl významný, zvláště vznik akutního dnavého záchvatu (až v 80 %). Proto bude nutné vždy dávat profylakticky kolchicinu. Během krátké dny docházelo k rychlé resoluci tofů. Protizánětlivá léčba ve fázi chronické artritidy

Tabulka 5. Možné způsoby korekce hyperurikémie

I. Nefarmakologické	■ redukce váhy
	■ dieta s omezením purinů
	■ omezení příjmu alkoholu
	■ větší fyzická aktivita
	■ omezení léků interferujících s vylučováním urátů (diuretika, malé dávky ASA, cyklosporin)
II. Farmakologické	■ urikostatika – allopurinol, febuxostat
	■ urikázy

Tabulka 6. Farmakoterapie hyperurikémie

Urikostatika	■ inhibice xanthioxidázy
	■ allopurinol
	■ febuxostat**
Urikosurika	■ probenecid
	■ sulpinpyrazon
	■ benzofurany
Urikázy	■ rasburikáza*
	■ pegylované urikázy (pegylázy)* PEG 20

*u dny v klinickém zkoušení

**v registračním řízení

spočívá v aplikaci NSA a eventuálně přechodně i kortikosteroidů. Při nasedajících záchvatech akutní dny postupujeme jako u akutní dny.

léků používaných v léčbě hyperurikémie se testuje febuxostat a PEG urikázy.

Závěr

Byly učiněny významné pokroky v pochopení patogeneze dnové artritidy a v její terapii.

Cílem léčby musí být rychlé ukončení záňetu a přijmutí preventivních opatření k dalšímu zánětům – tzn. normalizace urikémie u vyplavení depozit urátů. U chronické dny je nutné udržovat normální urikémii, kontinuálně aplikovat protizánětlivé dávky NSA, či kortikosteroidy a někdy i malé profylaktické dávky kolchicinu. Z nových

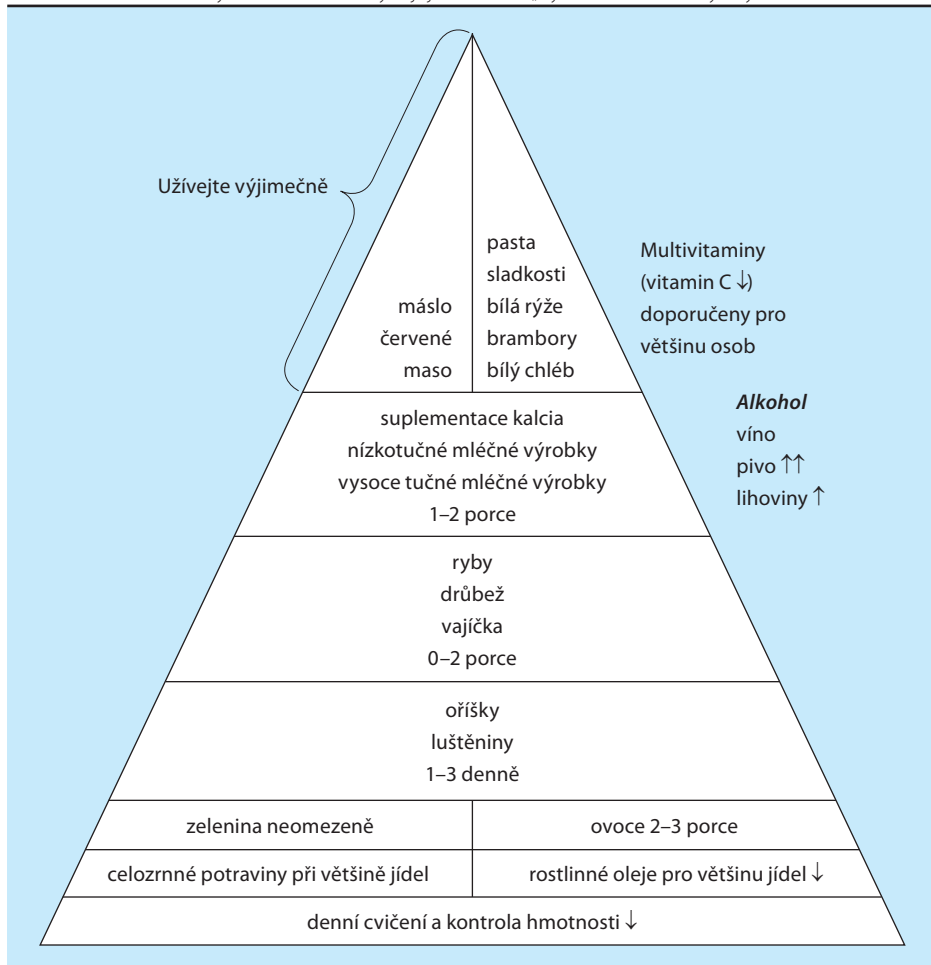
Literatura

1. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, et al. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust. N Z J Med* 1987; 17: 301–304.
2. Arellano F, Sacristen JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 337–343.
3. Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, et al. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J Rheumatol* 2002; 29: 2403–2406.
4. Becker MA, Schumacher HR, Wortman RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthinoxidase. A twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial

Tabulka 7. Závažné problémy při léčbě allopurinolem

- raš asi u 2% pacientů
- další intolerance – do 10% pacientů (hepatotoxicita, GIT intolerance, CNS)
- hypersenzitivní syndrom na allopurinol < 1/1 000 pacientů, ale až 20% fatálních reakcí
- prodloužená renální eliminace aktivního metabolitního oxypurinolu vyžaduje redukci dávky u ledvinových onemocnění s poškozenou renální funkcí
- kontraindikováno u pacientů s azathioprinem a 6-merkaptopurinom

examining safety and efficacy in patients with gout. Arthritis Rheum 2005; 52: 916–923.

Obrázek 2. Dietní vlivy a rizikové faktory a jejich vliv na „Pyramidu zdravé výživy“

5. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–1102.
6. Cannon DC, Curtis SP, Garret A, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with OA and RA in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long Term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* 2006; 368: 1771–1781.
7. Caspi D, Lubart E, Graff E, et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 103–108.
8. Cronstein BN, Terkeltaub R. The inflammatory process of gout and its treatment. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(Suppl 1): S 3.
9. Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996; 334: 445–451.
10. Fernandez C, Noguera R, Gonzales JA, et al. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. *J Rheumatol* 1999; 26: 2285–2286.
11. Goldman S. Rasburicase: potential role in managing tumor lysis in patients with hematological malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3: 89–93.
12. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004; 363: 1227–1281.
13. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine – rich foods, dairy and protein intake, and risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004; 350: 1093–1103.
14. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6: 489–504.
15. Madsen TE, Mullestein JB, Carlquist JF. Serum uric acid independently predicts mortality in patients with significant, angiographically defined coronary disease. *Am J Nephrology* 2005; 25: 45–49.
16. Martinon F, Petrilis V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP 3 inflammasome. *Nature* 2006.
17. Pascual E, Sinera F. Therapeutic advances in gout. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 122–127.
18. Schumacher HR, Boice JA, Daikh DI, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002; 324: 1482–1482.
19. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity of drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomised, controlled trial. *J Am Med Assoc* 2000; 284: 1247–1249.
20. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1099–1104.
21. Sundry JS, Becker MA, Baraf HSB, et al. A phase II. study of multiple doses of intravenous polyethylene glycol (PEG) – uricase in patients with hyperuricemia and refractory gout. *Arthritis Rheum* 2005; 52: S679.
22. Torumm M, Yardim S, Simsek B, et al. Serum uric acid levels in cardiovascular diseases. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23: 25–29.
23. Yoo WT, Sung KCH, Skin HS, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J* 2005; 69: 928–933.
24. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 895–900.
25. Werhen D, Gabay C, Vischer TL. Corticosteroid therapy for the treatment of acute attacks of crystal – induced arthritis: an effective alternative to NSAIDs. *Rev Rheum Engl Ed* 1996; 63: 248–254.
26. Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I. Diagnosis: Report of task force of the ESCISIT. *Ann Rheum Dis* 2006; doi: 10.1136/ard.2006.055251.

prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

Revmatologický ústav

Na Slupi 4, 128 50 Praha 2

pavelka@revma.cz

Léčení chronické bolesti pomocí opioidních náplastových forem

MUDr. Dana Vondráčková

Klinické centrum léčby bolesti FN Na Bulovce, Praha

Opioidní terapie chronické bolesti nenádorového původu je stále ve větší oblibě. Nejvhodnější jsou formy opioidů, které udrží dostatečně dlouho účinnou hladinu. Běžně dostupné jsou perorální formy opioidů s postupným uvolňováním účinné látky. Jejich doba působení je většinou 12 hodin, u některých forem i 24 hodin. Transdermální formy jsou relativně nový způsob použití opioidů a oproti perorálnímu podání mají výhodu v držení hladiny až 72 hodin. Transport přes kůži vyžaduje, aby byly splněny určité podmínky a těmto podmínkám vyhovuje fentanyl a buprenorfin. Klinické použití obou léčivých přípravků bylo ověřeno v mnoha studiích, kde byly také popsány nežádoucí účinky, které se během léčby objevily. Volbu nejvhodnějšího opioidu určují jeho vlastnosti, charakter bolesti a individuální vnímavost pacienta. V poslední době čím dál častěji hraje roli ve výběru i ekonomická efektivnost.

Klíčová slova: transdermální aplikace, opioidy, chronická nenádorová bolest, neuropatická bolest, fentanyl, buprenorfin.

Treating chronic pain with an opioid patch

Opioid therapy for chronic pain of noncancerous origin is becoming increasingly popular. The most suitable opioid formulations are those that maintain an effective level for a sufficient period of time. Oral sustained-release opioid formulations are routinely available. Mostly, their duration of action is 12 hours with some formulations acting for as long as 24 hours. Transdermal formulations are a relatively new form of opioid use and they, unlike oral formulations, maintain their level for up to 72 hours. Transport across the skin requires specific conditions to be met and the agents complying with the conditions include fentanyl and buprenorphine. The clinical use of both medications has been tested in numerous studies that also reported adverse effects which occurred during therapy. The most appropriate opioid drug is selected based on its properties, the character of pain, and the individual patient's susceptibility. Recently, cost-effectiveness has become a major factor in the selection.

Key words: transdermal administration, opioids, chronic noncancer pain, neuropathic pain, fentanyl, buprenorphine.

Med. Pro Praxi 2009; 6(suppl. A): A60–A72

Úvod

Podávání léků přes kůži formou náplasti je moderní terapeutický přístup k léčení chronických poruch a nemocí. Jsou známy např. hormonální náplasti pro substituci v klimakteriu. Nitrátové a skopolaminové náplasti patří mezi

první náplastové formy. Nikotinové náplasti jsou běžně dostupné pro odvykání kouření pro snížení abstinčních příznaků.

Náplast zajišťuje vyrovnanou plazmatickou hladinu léku bez kolísání, bez zatížení zažívacího traktu, bez nutnosti několikrát denně brát léky.

Tyto vlastnosti jsou velmi výhodné pro léčení chronické bolesti a sortiment opioidů byl rozšířen o transdermální formu s dlouhodobým systémovým účinkem. Správné užívání náplasti umožňuje komfortní terapii chronické nádorové i nenádorové bolesti. Účinnost jedné náplasti většinou trvá 3 dny. Na druhou stranu však neuvážené použití, dokonce bez dobré znalosti účinku, nežádoucích účinků a způsobu aplikace může přinášet řadu komplikací. Dochází k paradoxní situaci, kdy lékař by nedal morfin pacientovi s krutou bolestí ze strachu před vznikem závislosti a útlumu dýchání, ale bez obav nalepí náplast se silným opioidem, který má mnohonásobně vyšší účinnost než morfin. Někteří lékaři si neuvědomují, že náhlé odnětí náplasti může vyvolat velmi nepříjemné a někdy i nebezpečné příznaky z náhlého vysazení léku, nesprávně označované jako abstinenční syndrom. Jedná se však o zcela jinou příčinu, než jak ji známe u drogové nebo i lékové závislosti. Tam jde o psychickou závislost.

Léčba opioidy není jednoduchá, zvláště u nenádorové bolesti. Než se lékař rozhodne k této léčbě, měl by se dokonale seznámit s lékem, jeho působením, nežádoucími účinky a u náplastí s obtížnější regulací dávky. Je třeba počítat s individuálními potřebami pacientů a záludnostmi chronických bolestivých stavů. Pacient indikovaný k opioidní terapii je spolupracující, ukázněný a hlavně motivovaný. Nedostatečné zlepšení funkcí může být důvodem přerušení této léčby. Cílem článku je seznámit s opioidy v náplastové formě, jejich přednostmi i úskalími při léčbě chronické bolesti.

Historie přenosu léků kůží

Poprvé byl náplastovou formou podáván v roce 1980 skopolamin.

Později byla náplastová forma použita pro glyceryl trinitrát, lék s extrémně krátkou eliminační dobou (okolo 3 minut), jako jediná možnost udržení jeho vyrovnané hladiny.

Lokální působení léku je známé z náplasti Capsicole, kde účinnou lokálně analgetickou látkou je capsaicin. Několik let je na trhu diklofenak v náplasti s lokální účinností 12 hodin, vhodný pro myoskeletální bolesti. Stále větší oblibě, zatím jen v zahraničí, se těší lidokainové (lokální anestetikum) náplasti s lokálním působením a velmi dobrou účinností zejména u neuropatické bolesti. Farmakologické vlastnosti naposledy jmenovaných látek však umožňují působení jen v místě aplikace. Tím se liší od transdermálních systémů, které lokálně nepůsobí vůbec, ale mají systémovou účinnost.

Léčebné náplasti se systémovým účinkem jsou známé z podávání hormonů (estradiol) pro substituční terapii. Transdermální způsob podávání léků má budoucnost u řady nemocí, kde právě kontinuální aplikace může zlepšit léčebné výsledky, protože zaručuje dlouhodobě stálou hladinu léku např. u hypertenze, Parkinsonovy choroby atd.

Náplasti s transdermálním přenosem opioidu (fentanyl a buprenorfinu) jsou velkým pokrokem pro léčení velmi silné chronické bolesti. Mají systémovou účinnost, bez lokálního efektu.

Proč používat náplastové formy?

Po podání běžné tablety léku dochází k relativně rychlému nástupu účinku s prudkým vzestupem hladiny, s následným relativně rychlým poklesem plazmatické hladiny léku. Ještě patrnější je tento efekt u injekcí. Pokud chceme udržet vyrovnanou hladinu a kontinuální léčebný efekt, je nutné dávku často opakovat, několikrát denně

a také v noci. Perorální léky s prodlouženým účinkem mají pomalejší nástup účinku a dokáží udržet vyrovnanou hladinu několik hodin, proto se mohou podávat v delších časových intervalech (12–24 hod.). Ještě lepšího efektu je dosaženo vstřebávacím kůží, proto jsou výhodné náplastové formy, které poskytují většinou 3denní, ale také až 7denní vyrovnanou hladinu podávaného léku.

Transdermální přenos léku také obchází prvotní pasáž játry.

Pro pacienty s obtížným polykáním, s nádory v oblasti hlavy a krku a pro pacienty s nádory trávicího traktu provázené nauzeou a zvracením byl perorální příjem opioidů nemožný, byli odkázáni pouze na injekční formy (i.v., s.c., spinálně). Transdermální systém přinesl pro tyto pacienty novou kvalitu života. Jednoznačné výhody má transdermální léková forma u závažných chronických bolestivých stavů spojených s překážkami perorálního příjmu. Transdermálním přenosem je také sníženo přímé působení opioidu na střevní opioidní receptory, a proto je nižší riziko výskytu zácpy, která je při užívání opioidů běžným nežádoucím účinkem. Náplastové formy poskytují dlouhodobou úlevu od bolesti bez opakovaného denního užívání analgetik. Stabilní hladina analgetika je rovněž prevencí nadužívání a vzniku závislosti.

V neposlední řadě je tento způsob léčeni preferován pacienty jako pohodlný, nezatěžující dennodenním užíváním analgetik, bez větších bolestivých vzplanutí.

Podmínky pro transdermální přenos

Látka, kterou chceme podat transdermálně, musí projít vrstvami kůže do kapilární a lymfatické sítě uložené v podkoží. Zásadní je průnik vrstvami rohovějících buněk, které jsou proloženy vrstvou

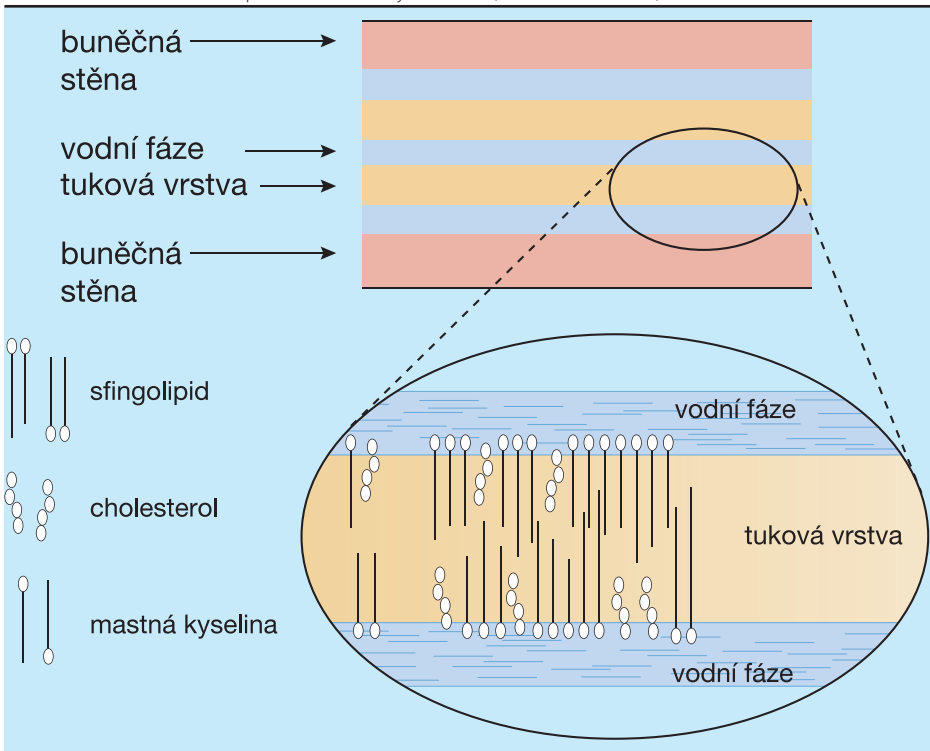
vodní a lipofilní (obrázek 1). Nejpravděpodobnější je meandrovitý průnik látky mezi rohovějícími buňkami přes lipofilní vrstvu (1). Procházet mohou jen liposolubní látky s malou molární hmotností. Množství pronikající látky za 24 hodin je závislé na fyzikálních zákonech, kde hraje důležitou roli koeficient permeability. Těmto podmínkám vyhovují dva opioidy, buprenorfin a fentanyl. Naopak morfin je hydrofilní, má větší molární hmotnost než oba jmenované opioidy, a proto proniká kůží tisíckrát pomaleji než fentanyl. Pro transdermální přenos je tedy nevhodný.

Pro transport kůží jsou důležité i lokální podmínky. Roli hrají individuální rozdíly, místní kapilární průtok a teplota (zvýšení teploty vede k rychlejšímu uvolňování a transportu). Rychleji proniká látka poraněnou kůží (stačí mikrotraumata po oholení).

Transdermální aplikace léků

Náplast, ze které se uvolňuje účinná látka, je konstruována v zásadě dvojím způsobem (obrázek 2). První typ je rezervoárový, kde je látka v gelovém médiu v rezervoáru krytém permeabilní membránou a adhezivní folií. Tento typ se dnes u náplastí s opioidy neužívá. Druhým typem je matricový systém, kde je účinná látka rozptýlená v adhezivní vrstvě. Originální i generické náplastové opioidy na našem trhu jsou připraveny tímto způsobem. U některých systémů je účinná vrstva ještě chráněná separační folií. Před použitím je třeba vždy odstranit nepropustnou krycí, ochrannou vrstvu.

Od těchto systémů se liší zatím nejmodernější způsob transdermálního přenosu, iontoforetický systém. Ve dvou hydrogelových rezervoárech je opioid a stlačením terče se systém aktivuje pomocí LED diody. Systém je adhezivní vrstvou připevněn

Obrázek 1. Intercelulární prostor v rohovějí vrstvě (stratum corneum)

na kůži. Na rozdíl od předchozích typů se tento typ hodí pro akutní bolest, díky bezprostřednímu uvolňování kontrolovaného množství účinné látky. Je určen hlavně pro pooperační bolest a funguje jako pacientem kontrolovaná analgezie. Opioidem je fentanyl, který dobře prostupuje kůží.

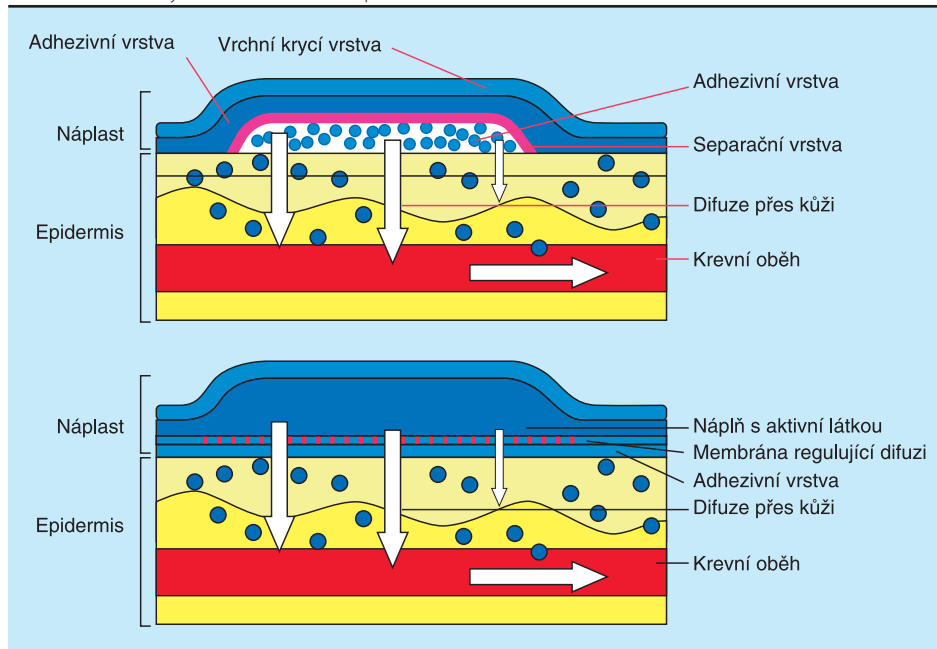
Silné opioidy

Opioidy jsou syntetické nebo polosyntetické látky podobné opiu, extraktu z nezralých makovic. Opium bylo již před mnoha staletími použito pro tlumení bolesti.

Opioidy obsazují a agonisticky působí na μ receptorech v centrálním nervovém systému.

Kromě μ receptorů **jsou významnější** ještě kapa a delta (κ , δ) receptory. Působení na nich **není** zatím dostatečně objasněné. Fentanyl, morfin, hydromorfon a oxykodon jsou opioidy s plným agonistickým působením na μ receptorech, oxykodon ještě agonisticky na kapa receptorech. Velmi pravděpodobně obsazují různé podskupiny μ receptorů nebo se mírně liší farmakokinetickými vlastnostmi. Proto je možné silné opioidy vzájemně zaměňovat při takzvané rotaci opioidů pro nepříjemné nežádoucí účinky, nebo nedostatečný analgetický efekt.

Buprenorfin byl doposud označován jako parciální agonista μ receptorů pro menší vnitřní aktivitu

Obrázek 2. Druhy transdermálních náplastí

na μ receptoru. Friedrichs et al. prezentovali v roce 2003 studii (2), ve které prokazují, že se chová jako plný agonista. To znamená, že má obdobný efekt jako ostatní silné opioidy. Stropový efekt nebyl v klinice prokázán pro analgetické působení (zvyšování dávky nad určitou hladinu nevede ke zvýšení efektu), ale jen pro útlum na dechové centrum. Proto je buprenorfin dnes počítán mezi silné opioidy, je možné ho s ostatními střídat. Působí také jako antagonist na kappa receptech.

Transdermální terapeutický systém s fentanylem (TDS)

Fentanyl je používán více než 30 let v anestezii a intenzivní medicíně. Je metabolizován v játrech a inaktivní metabolity jsou eliminovány

ledvinami. Méně než 10% je eliminováno v nezměněné podobě.

Transdermálně aplikovaný fentanyl byl vyvinut pro nádorovou bolest, pro třetí stupeň WHO žebříčku. Fentanyl má při intravenózním podání velmi krátkou účinnost a je užíván v urgentní medicíně a anestezii. Má velmi dobré distribuční vlastnosti, redistribuce do extravazálního prostoru trvá 30–60 min. a to díky jeho lipofilitě, proto také proniká velmi dobře do mozku. Fentanyl proniká tisíckrát rychleji kůží než morfin. V kůži a podkoží nejsou receptory, na které by se vázal, díky tomu nemá lokální analgetický účinek. Ustálená plazmatická hladina je dosažena postupně během nejméně 24 hodin, proto fentanylová náplast není určena pro akutní

krátce trvající bolesti. Obtížná možnost ovládnání systému při měnící se pooperační nebo jiné akutní bolesti nedává optimální podmínky pro vyváženou analgezii v této indikaci.

Indikace: Fentanyl je určen pro léčení chronických bolestí nádorového i nenádorového původu, které nelze tlumit jinými terapeutickými postupy v rámci komplexní terapie. Cílem každé opioidní léčby je obnova funkcí díky snížení intenzity bolesti. Náplasti jsou upřednostňovány tam, kde jsou nějaké překážky v perorální terapii opioidy. Hlavní předností TDS fentanylu je nižší výskyt nežádoucích účinků, hlavně menší ovlivnění motility střeva a následné zácpy. Ve studiích je také popisovaná nižší sedace, zlepšení spánku a méně častá nauzea nebo zvracení ve srovnání s morfinem. Indikace opioidní terapie chronické **nenádorové** bolesti je mnohem komplikovanější než u nádorové a předpokládá zhodnocení biopsychosociálního aspektu chronického bolestivého stavu (3). Transdermální systém, tedy i fentanyl, je přednostně indikován u pacientů se zácpou, nauzeou, zvracením, poruchami polykání a gastrointestinálními obtížemi.

Nežádoucí účinky se neliší od jiných opioidů. Patří k nim zácpa, nauzea, zvracení, sedativní efekt a deprese dechového centra. Avšak zácpa a nauzea nebo zvracení bývají u fentanylu méně časté nebo mírnější než u jiných opioidů. Tyto vlastnosti jsou ve velké míře závislé na dávce. Jsou více vyjádřené u seniorů. Dalším nežádoucím účinkem pozorovaným u fentanylu je výskyt myoklonu. Tento symptom je považován za důsledek neurotoxicity opioidu. Nejčastěji se vyskytuje kromě fentanylu u morfinu. Han (4) popisuje myoklonus jako příznak související

s odnětím opioidní terapie (fentanylu). Incidence myoklonu se pohybuje od 2,7 do 87 %. Kromě morfinu, byl popsán ještě u hydromorfonu, metadonu, petidinu a hydrokodonu. Kromě vysoké dávky se může na jeho vzniku podílet i dlouhá doba terapie opioidy.

U náplasti se může navíc objevit lokální reakce na kůži pod náplastí. Sedace, nauzea a zvracení se vyskytují hlavně na začátku léčby zejména u pacientů, kteří dosud silně opioidy nedostávali. Je třeba pacienta na nežádoucí účinky upozornit. Při jejich výskytu je možné snížit dávku, potom pomalu zvyšovat do dosažení účinné hladiny a nastupu tolerance k vedlejším účinkům. Při výraznějších obtížích a dobré analgetické účinnosti je vhodné podávat antiemetika a prokinetika, které je možné použít i preventivně (domperidon, metoklopramid). Výskyt nežádoucích účinků, hlavně z gastrointestinálního traktu, je nižší než u morfinu. Zejména zácpa je výrazně menší. Tam, kde obstipační problémy jsou již před léčbou opioidy, je indikované podat transdermální fentanyl v první volbě.

Snížený výskyt zácpy u fentanylu je dán formou podání a vlastním menším obstipačním efektem ve srovnání s jinými opioidy, jak bylo prokázáno v klinice i experimentu (5).

Způsob použití

V roce 1995 publikoval Payne (6) pravidla pro klinické použití transdermálního fentanylu. Zpočátku se doporučovalo zahájit terapii transdermálním fentanylem jen za hospitalizace. V roce 1998 byla schválena aplikace TTS fentanylu i pro nehospitalizované pacienty a v roce 1999 také pro chronickou nenádorovou bolest. V té době byly opioidy pro nádorovou bolest užívány rutinně již 20 let (nikoliv však u nás).

Původní reservoárové náplasti byly v poslední době zcela nahrazeny matricovou formou. Systém nemá kontrolní membránu a fentanyl se uvolňuje přímo z matrice přes adhezivní vrstvu.

Náplast se lepí na horní polovinu těla na neporušenou kůži. Vyměňuje se po 72 hodinách. Po odstranění se uvolňuje dalších 12–17 hod. ještě 50 % účinné látky. S tím je třeba počítat při výměně za perorální formu a první dávku perorálního opioidu podat přibližně 12 hod po odlepení. Při přechodu z perorálního na transdermální se první náplast lepí současně s podáním poslední perorální dávky.

Při přechodu z jednoho opioidu na druhý podáváme dávku o 1/5–1/3 nižší oproti původní dávce, podle tabulky ekvivalentních dávek (tabulka 1). Terapie silným opioidem musí být vždy zahájena nejnižší dávkou a ta se zvyšuje podle odpovědi pacienta. Plný účinek se projeví až po druhém nalepení náplasti, tedy po šesti dnech. Rychlá eskalace dávky může způsobit útlum celkový nebo útlum dechového centra z kumulace dávky.

Po dobu léčby transdermálním opioidem je nutné, aby pacient měl k dispozici tzv. rescue (záchrannou) medikaci pro průlomové bolesti, které vznikají v průběhu i velmi dobře nastavené kontinuální terapie. Nejčastěji se užívá morfin, buď v tabletách, nebo magistraliter v kapkách nebo čípcích (jiné druhy opioidů s bezprostředním uvolňováním v perorální formě nejsou u nás k dispozici). Rychlé uvolňování a eliminace léku zabrání kumulaci záchranného léku, které by nastalo při užití retardovaných forem. Opakovaná potřeba a zvyšování záchranné medikace může být projevem nedostatečné dávky nebo nárůs-

tu tolerance k TDS fentanylu. Jako záchranné medikace může být použito i neopioidní analgetikum, nebo slabý opioid (tramadol v kapkách nebo kapslích).

V současné době je k dispozici fentanylová náplast s nízkým dávkováním 12 µg, takže už není nutné stříhat náplast při pomalé eskalaci dávky. Zejména pro nenádorovou chronickou bolest seniorů je možnost nízkého dávkování velmi důležitá.

Pravidelné sledování pacienta je nezbytné.

Výsledky některých klinických studií

Donner pozoroval u 9 % pacientů s transdermálním (TDS) fentanylem v pooperačním období depresi dechového centra (7).

Fentanyl TDS pro nenádorové bolesti byl studován od roku 1986. Velmi dobrý efekt byl prokázán u pacientů s osteoporózou, s bolestmi dolních zad, kteří byli převedeni z jiného opioidu. Nežádoucí účinky byly popisovány hlavně v období titrace dávky. U neuropatické bolesti ze 48 pacientů mělo uspokojivou odpověď 30 pacientů.

U pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním v delirantním stavu, v důsledku vysokých dávek morfinu, došlo po jeho výměně za fentanylovou náplast k úpravě stavu v 86 %. Zlepšilo se nejen delirium, ale také kontrola bolesti (8). Delirium je častá komplikace terminálně nemocných pacientů. Příčiny jsou mnohočetné a jednou z nich může být terapie opioidy. Léčení spočívá mimo jiné v rotaci na jiný opioid, většinou metadon, oxykodon nebo fentanyl a snížení dávky opioidu.

Ve většině případů je fentanylová náplast ponechána 72 hodin, ale někteří pacienti, s bo-

Tabulka 1. Srovnání buprenorfinu s fentanylem a morfinem

morfin	fentanyl		buprenorfin	
45–90 mg	25 µ	0,6 mg	35 µ	0,8 mg
91–150 mg	50 µ	1,2 mg	52,5 µ	1,2 mg
151–210 mg	75 µ	1,8 mg	70*–105 µ	1,6*–2,4 mg
211–270 mg	100 µ	2,4 mg	105*–140 µ	2,4*–3,6 mg

Upraveno podle: Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti (13), Likar R. Practice of transdermal pain therapy (1),

*ekvivalenční dávky podle studie Sittl (12) jsou 1 : 1 fentanyl, buprenorfin.

lestí nádorového původu, musí náplast měnit po 48 hodinách, aby byl dosažen uspokojivý efekt. V roce 2001 Radbruch (9) uveřejnil výsledky rozsáhlé postmarketingové studie s 1 005 pacienty (jen 11 mělo nenádorovou bolest, ostatní měli bolest při nádorovém onemocnění), kteří byli převedeni na TDS fentanyl. Pro nežádoucí účinky přerušilo léčbu pouze 5 % pacientů a 10 % mělo nedostatečnou úlevu od bolesti. To svědčí o dobré účinnosti a velmi nízkém výskytu nežádoucích účinků.

Radbruch (9) také popsal depresi dechového centra v souvislosti s předávkováním fentanylem. Z tohoto hlediska je rizikové renální a hepatální selhávání, které může být příčinou kumulace léku.

Erytém a svědění v místě aplikace se vyskytuje v různé frekvenci od 0,9–7 % u pacientů léčených TDS fentanylem (9). Han (4) udává až 41 % pacientů, ale s mírnou nebo střední intenzitou kožních projevů. Ve stejné studii Han referuje, že dvojnásobný počet pacientů přerušilo léčení pro nežádoucí účinky ve srovnání s morfinem. Přesto 65 % pacientů s nenádorovou bolestí preferuje fentanylové náplasti proti morfinu s pomalým uvolňováním (28 %). Lepší úleva od bolesti, vyšší kvalita života a menší zácpa jsou hlavní důvody spokojenosti pacientů (4).

Asi u 10 % pacientů je popisován syndrom z odnětí nebo abstinenci příznaky prvních 24–48 hodin po převedení z jiného opioidu na fentanyl. Projevují se tachykardií, křečemi v břiše, nauzeou, průjmem, profuzním pocením, agitovaností. Ripamonti (10) popisuje podobné příznaky po dlouhodobějším užívání fentanylové náplasti u nádorové bolesti a to 24–60 hodin po nalepení náplasti. Tyto příznaky vedly k nutnosti zkrátit interval výměny náplasti a později přejít na metadon (u nás není registrován pro léčení bolesti), což odstranilo abstinenci příznaky i zlepšilo analgetickou účinnost. Sami jsme měli u několika pacientů podobnou zkušenost (nepublikováno). Protože metadon nemáme k dispozici, bylo nutno vyzkoušet několik opioidů, než jsme dosáhli kýženého efektu.

Transdermální terapeutický systém s buprenorfinem

Buprenorfin je ve většině učebnic uváděn jako parciální agonista μ receptorů. In vitro vykazuje vysokou afinitu a menší vnitřní aktivitu na μ receptorech. Poslední studie ukazují, že parciální aktivita je jen pro depresivní účinek na dechové centrum, nikoli pro analgetický efekt. Je antagonistou k α a δ opioidním receptorům. Od ostatních

silných opioidů se liší některými vlastnostmi. Pomalu disociuje z receptoru, proto déle působí. Transdermální forma je navázána na přilnavou matici s textilním povrchem. Vyznačuje se velkou přilnavostí.

Buprenorfin působí na nociceptivní, zánětlivou i neuropatickou bolest (11).

Díky pomalé disociaci z receptoru má jen malé nebo žádné příznaky z odnětí a protrahovaný nástup účinku i délku působení. Tato vlastnost buprenorfinu je předností v substituční terapii při odvykání z drogové závislosti.

Buprenorfin má velmi dobrou biologickou dostupnost v sublinguální aplikaci, na rozdíl od orálního podání. Jeho vysoce lipofilní vlastnosti umožňují stejně jako u fentanylu transdermální podání.

Buprenorfin je tedy druhým opioidem, který je adjustován v náplasti má firemní název Transtec®. Je v distribuci v dávce 35, 52,5 a 70 µg. Obsah účinné látky v náplasti je 20, 30 a 40 mg. To znamená, že denní dávka je 0,8, 1,26 a 1,68 mg. Ekvipotentní poměr morfinu k buprenorfinu je běžně uváděn 1 : 75, ale Sittl (12) na základě srovnávací retrospektivní studie navrhuje vhodnější poměr 1 : 100 až 1 : 115, tedy stejný jako pro fentanyl.

Srovnání s fentanylem a morfinem viz konverzní tabulka 1.

Indikace: Buprenorfin působí na všechny typy bolesti, nádorové i nenádorové. Byl prokázán efekt u myoskeletálních bolestí i neuropatií. V rozsáhlé studii (14) mělo zpočátku uspokojivou úlevu od bolesti jen 6% pacientů, ale při další kontrole se postupně zvyšoval analgetický efekt až na 80% ve finálním hodnocení při dosažení účinné hladiny. Na rozdíl od jiných opioidů

se u buprenorfinu rozvíjí tolerance velmi pomalu. Pomalé uvolňování z receptoru dovoluje prodloužení působení náplasti, takže je možné ji měnit 2x týdně ve fixní dny (tabulka 3).

Buprenorfin zlepšuje spánek, který není rušen bolestí.

Eliminace buprenorfinu není ovlivněna funkcí ledvin, osvědčuje se proto i u pacientů se sníženou renální funkcí. Buprenorfin je vylučován nezměněn převážně stolicí (70%) a v konjugované formě močí (20%). Je sice metabolizován v játrech enzymem CYP 3A4, ale jen malá část (asi 10%).

Je dobře snášen i staršími pacienty, kteří mají často renální funkce hraniční. Je bez komplikací užíván u pacientů v dialyzačním programu. Ve srovnání s fentanylem, vzniká tolerance mnohem méně často. Nebyla prokázána zkřížená tolerance s ostatními opioidy. Zácpa a sexuální dysfunkce se vyskytují méně často, než u ostatních opioidů (15).

Buprenorfin je kompatibilní pro rotaci se všemi silnými opioidy při jejich nedostatečném efektu nebo nežádoucích účincích.

Indikace a pravidla viz fentanyl.

Transdermální buprenorfin je nevhodný pro léčení akutní a pooperační bolesti pro relativně dlouhou dobu nástupu účinku i pomalou eliminaci. Je prakticky nemožné okamžitě reagovat dávkou na aktuální změny bolesti, podobně jako u fentanylu.

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky (graf 1) jsou stejné jako u všech opioidů a vyskytují se hlavně v počátku léčby. Patří k nim nauzea a zvracení, které se mohou vyskytovat v mírně zvýšené míře, dále závratě, únava, zácpa. Podle 3 klinických studií se vyskytla nauzea v 16,7%, zvracení 9,3% a zácpa v 5,3% (n =

Tabulka 2. Ekvivalentní dávky opioidů

účinná látka	mg/den	mg/den	mg/den	mg/den	mg/den
tramadol p.o. SR	100–200	200–400	500–600		
tramadol s.c., i.m., i.v.	100	200–300			
dihydrokodein	120	180–240	320		
buprenorfin TDS		0,6–0,8 (35 µg)	1,2 (52,5 µg)	1,6–1,8 (70 µg)	
buprenorfin s.l.	0,2–0,4	0,6	1,2	1,8	2,4–3,6
oxykodon	20	40	60	80–120	120–160
morfin p.o.SR	30	60	120	200	300
morfin s.c.	X.20	20–40	30–60	60–80	80–100
hydromorfon	4	8	16	32	48
fentanyl TDS		0,6 (25 µg)	1,2 (50 µg)	1,8 (75 µg)	2,4 (100 µg)

údaje v závorkách u TDS označují množství látky za hod a zároveň označení náplasti
 SR – slow releas, p.o. – perorální, s.c. – subkutánní, i.m. – intramuskulární, s.l. – sublinguální,
 TDS – transdermální systém

Tabulka 3. Výměna náplasti s buprenorfinem v algoritmu 96 hod.

ráno	Pondělí	Úterý	Středa	Čtvrtek	Pátek	Sobota	Neděle
večer	Čtvrtek	Pátek	Sobota	Neděle	Pondělí	Úterý	Středa

Příklad: Pacient nalepí v pondělí ráno a mění ve čtvrtek večer to opakuje stále po dobu aplikací v určené fixní dny. Pro pacienta je tento způsob snadno zapamatovatelný.

445). Lokální vedlejší účinky zahrnují svědění, otok, erytém. Ve většině případů v podobných studiích byly příznaky většinou mírné, středně silné a jen v menším procentu případů silné.

Nežádoucím účinkům je třeba předcházet a pokud se vyskytnou, tak je léčit. Pro nevolnost je vhodný metoklopramid a prokinetika, protože buprenorfin zpomaluje evakuaci žaludku.

Při kožních obtížích je doporučeno minimálně 12 hod. před aplikací náplasti místo, kde bude náplast promastit lipobází. Kožní obtíže se tím výrazně zmírní. Místo se však nesmí promastit bezprostředně před aplikací. Byla by ovlivněna účinnost i přilnavost náplasti.

Použití

Způsob použití je stejný jako u fentanylu. Tzn. nejvhodnější doba nalepení je ráno, volí se co nejnižší dávka, případně je možné snížit dávku rozstřížením náplasti.

Přestože se buprenorfin pomalu uvolňuje z receptoru a tudíž abstinenci příznaky vznikají zřídka, je třeba s nimi počítat po dlouhodobém použití buprenorfinových náplasti. Projevují se obvyklými příznaky: třesem, neklidem, agitovaností, záškuby, gastrointestinálními příznaky. Vysazování všech opioidů se musí provádět velmi zvolna, za stálé kontroly a případné psychické problémy, křeče a třes řešit na příklad malými dávkami haloperidolu.

V terapeutických dávkách je možné kombinovat buprenorfin s jinými silnými opioidy bez snížení analgetického efektu. Jako záchrannou medikaci je možné použít rychle působící morfin. Teoreticky i Subutex[®], což je sublinguální buprenorfin používaný pro substituci při léčbě drogové závislosti. Ale pozor! jedna tableta obsahuje nejnižší dávku 0,4 mg. Původně byl na českém trhu Temgesic[®], kde sublinguální tableta obsahovala jen 0,2 mg. Sublinguální buprenorfin působí až 8 hodin, což odporuje požadavkům na záchrannou medikaci. Opakované užití by mohlo vést ke kumulaci a následném předávkování.

Je žádoucí zahajovat léčbu co nejnižšími dávkami. I když SPC přímo neuvádí dělení náplasti, tak technologie fixace účinné látky toto teoreticky připouští bez rizika změněného účinku. V odborné literatuře jsou již o tomto způsobu zmínky. Dělení náplasti je vhodné hlavně u starších pacientů. Sami máme velmi dobré zkušenosti s buprenorfinem u neuropatické bolesti u starých lidí, kde postačuje 1/2 dokonce i 1/3 nejmenší náplasti 35 μ (nepublikované údaje). Dávkování není třeba měnit při snížené jaterní funkci, ale pacienti je třeba sledovat.

Interakce transdermálních systémů

Stejně jako u jiných opioidů je účinek buprenorfinu i fentanylu potencován kombinací s benzodiazepiny a může dojít k těžkému útlumu i útlumu dýchání nebo deliriu. Efekt naloxonu u buprenorfinu, antidota opioidů (antagonista μ receptorů), je příliš krátkodobý v důsledku pomalého uvolňování buprenorfinu z recepturu (16), takže při výskytu deprese dechového centra je třeba podávat naloxon opakovaně, nejlépe v infuzi. U fentanylu je odbourávání z receptoru

relativně rychlé, ale je nutné počítat stejně jako u buprenorfinu s přetrváváním účinku při transdermální aplikaci.

Účinek zvyšuje alkohol, hypnotika, trankvilizéry, fenothiaziny a antihistaminika.

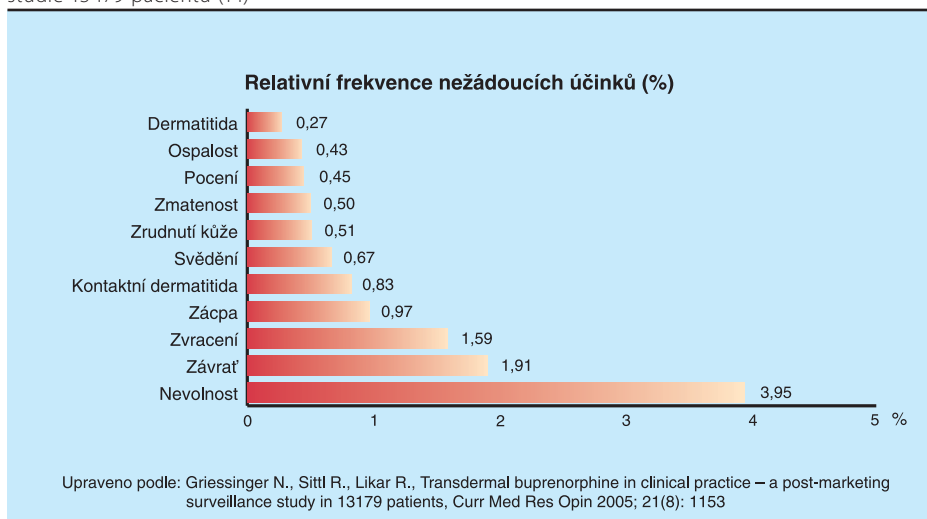
Kontraindikací je alergie na účinnou látku nebo některou pomocnou látku. Relativní kontraindikací je závislost na omamných látkách a alkoholu a probíhající odvykávací léčba. Dále je buprenorfin i fentanyl kontraindikován při stavěch, kdy je porušeno nebo ohroženo dechové centrum, při podávání inhibitorů MAO, u pacientů s myasthenia gravis a při deliriu tremens. Uvedené kontraindikace platí pro všechny opioidy.

Fentanyl je induktorem CYP3A4 a z toho důvodu mohou vznikat četné interakce s léky metabolizovanými stejnou cestou.

Pravidla léčby TDS fentanylem a buprenorfinem

- Zahájit co nejnižší dávkou, zvláště u starších pacientů.
- Titrovat dávku do efektu. Převodní koeficient buprenorfinu i fentanylu je přibližně 1 : 100. Převod z ostatních opioidů podle převodních tabulek (tabulka 1) a dávku snížit o 1/5–1/3.
- Náplast měnit, v pravidelnou dobu po 72 hodinách u fentanylu a 2x týdně u buprenorfinu (tabulka 3).
- Fentanyl je vhodné lepit na horní polovinu těla, buprenorfin kamkoliv.
- Předcházet nežádoucím (vedlejšími) účinkům.
- Pacienta upozornit na možnost výskytu nežádoucích účinků.
- Nežádoucí účinky tlumit adjuvantní terapií.

Graf 1. Relativní frekvence nežádoucích účinků (%). Upraveno podle Griessinger N, Sittl R, Likar R studie 13 179 pacientů (14)



- Demonstrovat pacientovi práci s náplastí, nejlépe první náplast nalepit v ambulanci.
- Při každé návštěvě zkontrolovat správné použití náplasti.
- Předepsat analgetikum pro průlomovou bolest (morfin s rychlým účinkem, tramadol, neopioidní analgetika).
- Přerušování opioidní terapie musí být pozvolné, aby se předešlo příznakům z odnětí.
- Pacient musí být pravidelně sledován nejlépe jedním lékařem, nebo alespoň na jednom pracovišti.

Společnost pro studium a léčbu bolesti (SSLB) ČLS JEP doporučuje vybavit pacienta léčeného pro chronickou nenádorovou bolest kalendářem pro sledování intenzity bolesti a legitimací pacienta léčeného opioidy. SSLB doporučuje před zahájením léčby opioidy podepsat

pacientem „Smlouvu o léčení bolesti opioidy“, aby si byl vědom možných rizik, spojených s jejich použitím v léčení chronické bolesti. Souhlas obsahuje též podmínky, za kterých může být léčba přerušena (Vondráčková 2008). Rovněž je zde upozornění na možné riziko spojené s řízením motorového vozidla.

Závěr

V současné době jsou na trhu dva silné opioidy v náplastové aplikační formě. Fentanyl originální (Durogesic®) i generický je v ambulantní praxi užíván praktickými lékaři i specialisty u nádorové i nenádorové bolesti. Buprenorfin (Transtec®) je druhým náplastovým opioidem v matricové vazbě. Je výhodný nízkým výskytem tolerance na léčbu a možností jeho výměny v delším časovém intervalu (2x týdně). Oba léky jsou velmi komfortním prostředkem pro léčení chronické nádorové a zvláště

nenádorové bolesti. Pacienti až v 90 % oceňují pohodlí a spokojenost s tlumením bolesti. Repertoár opioidů se na našem trhu významně rozšířil a dává tak možnost vybrat optimální a individuálně nejpříjemnější léčení chronické bolesti, takzvaně ušité na míru podle všech pravidel léčby chronické nádorové i nenádorové bolesti. Všechny silné opioidy: morfin, oxykodon, hydromorfon, fentanyl a buprenorfin se mohou vzájemně zaměňovat při nedostatečném analgetickém efektu nebo netoleranci vedlejších účinků. Při volbě léku musí být rozhodující prospěch pacienta, tedy výběr léku podle nejlepší snášenlivosti a účinnosti. V neposlední řadě jde i o ekonomické hledisko. Zvláště v nemocničním režimu je velmi obtížné používat drahé náplastové formy. Přesto jsou situace, kdy je jejich použití nenahraditelné, jinak by musely být použity injekční formy, nevhodné pro léčení jakékoliv chronické bolesti (výjimku tvoří kontinuální s.c. aplikace morfinu u nádorových bolestí).

Není asi účelné hledat, který z transdermálních forem opioidů je lepší. V mnoha studiích byla jednoznačně prokázána účinnost obou léků a každý má své výhody. Podmínkou účelného používání je dobrá znalost mechanismu účinku, vlastností a nežádoucích účinků obou léků, správná diagnostika bolesti a znalost pravidel platných pro léčení nenádorové bolesti, zvláště pečlivé zvážení indikace opioidní terapie. Jen tak se můžeme vyhnout komplikacím, neúčelné terapii a nakonec i mrhání i tak nedostatečnými prostředky ve zdravotnictví.

Literatura

1. Likar R. In: Likar R. Practice of transdermal pain therapy. Bremen: UNI-MED 2005: 160 s.
2. Friderichs E, Kögel B, Christov T. Interaction of buprenorfin with other μ agonists. Prague: EFIC 2003.

3. Lejčko J, Machart S, et al. Dlouhodobá léčba opioidy u chronické nenádorové bolesti. *Bolest* 2003; 3: 146–154.
4. Han A, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001; 322: 1–7.
5. Megens AA, et al. Comparison of the analgesic and intestinal effects of fentanyl and morphine in rats. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15(4): 253–258.
6. Payne R, Chandler S. Guidelines for the clinical use of transdermal fentanyl; *Anti-Cancer Drugs* 2003; 6(Suppl 3): 50–53.
7. Donner B, Zenz M, et al. Fentanyl – TTS for postoperative pain therapy. A new alternative? *Anaesthesist* 1993; 42: 309–315.
8. Morita T, Takigawa CH, et al. Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: an open-label trial. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30(1): 96–103.
9. Radbruch L, Sabatovski R, et al. Transdermal fentanyl for the management of cancer pain- a survey of 1005 patients. *Palliative Medicine* 2001; 15: 309–321.
10. Ripamonti C, Campa T, De Cono F. Withdrawal symptoms during chronic transdermal fentanyl administration managed with oral methadone. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27(3): 191–195.
11. Budd K. Buprenorfin – A – review. *Evidence based medicine in practice* 2002: 1–3.
12. Sittl R, Nuiten M, Paulsen Nautrup BP Changes in the prescribed daily doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine during treatment of patients with cancer a noncancer pain in Germany: results of a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2005; 27(7): 1022–1031.
13. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest* 2004; 7(Suppl 1): 1–20.
14. Griessinger N, Sittl R, Likar R. Transdermal buprenorfin in clinical practice a postmarketing surveillance study in 13 179 patients. *Curr Med res Opin* 2005; 201(8): 1147–1156.
15. Davis MP. Buprenorphine in cancer pain. *Support Cancer* 2005; 13(11): 878–887.
16. Gal TJ Naloxon reversal of buprenorphine-induced respiration depression. *Clin Pharm Ther* 1989; 45(1): 66–71.

MUDr. Dana Vondráčková

*Klinické centrum léčby bolesti
a Centrum následné ošetrovatelské péče FN Na Bulovce
Subkatedra Paliativní medicíny a léčby bolesti IPVZ
Budínova 2, 180 81 Praha 8
dana.vondrackova@fnb.cz*

Neuropatické bolesti a jejich léčení u nemocných s nádorovým onemocněním

MUDr. Dana Vondráčková

Klinické centrum léčby bolesti

a Centrum následné ošetrovatelské péče FN Na Bulovce, Praha

Subkatedra paliativní medicíny a léčby bolesti IPVZ, Praha

Bolest je častou komplikací nádorového onemocnění. Její původ a klinické příznaky přesahují do mnoha odborností. Jejich léčení však většinou zůstává na bedrech onkologů, algeziologů a praktických lékařů. Tam však bývá nejednou problém v preskripci relativně drahých opioidů. Základem analgetického postupu je farmakoterapie podle žebříčku WHO (8). Některé bolesti však mají svoje specifika. K těm patří neuropatické bolesti. Provází mnoho stavů způsobených nádorem, léčením i následky onemocnění. Pro léčení nádorové bolesti platí stejná pravidla jako pro nenádorové, ale diagnostika může být komplikovanější a léčení omezeno celkovým stavem pacienta. Kvalita života je určujícím momentem.

K základním prostředkům patří antikonvulziva, antidepresiva a opioidy. Terapie je vždy pečlivě individualizovaná. Cílem je maximální úleva od bolesti při zachované kvalitě života, jakou dovoluje základní onemocnění.

Klíčová slova: neuropatická bolest, nádorové onemocnění, antikonvulziva, antidepresiva.

Neuropathic pain and its treatment in patients with cancer disease

Pain is a frequent complication of a cancer disease. Its origin and clinical signs overlap into numerous specialties. However, the treatment mostly rests on the shoulders of oncologists, pain therapists, and GPs. Unfortunately, they may face the problem of prescribing relatively expensive opioids. The cornerstone of the analgesic process is pharmacotherapy using the WHO analgesic ladder (8) – Meuser T, 2001 (2). Certain pains, however, tend to be specific, which is the case for neuropathic pains. They accompany a number of conditions related to a tumour, treatment, or disease and treatment effects. The treatment for cancer-related pain follows the same rules as that for noncancer pain but diagnosing may be more complex and treatment limited by the general condition of the patient. Quality of life is the determining factor.

The principal agents include anticonvulsants, antidepressants, and opioids. The therapy is always strictly individualized. The aim is maximum pain relief while preserving the quality of life allowed by the underlying disease.

Key words: neuropathic pain, cancer disease, anticonvulsants, antidepressants.

Med. Pro Praxi 2009; 6(suppl. A): A73–A78

Použité zkratky

CNS – centrální nervový systém

CTPET – pozitronová emisní počítačová tomografie

GABA – gama amino-máselná kyselina

KRBS – komplexní regionální bolestivý syndrom

NMDA – N-metyl D-aspartát

RTG – rentgen

TCA – tricyklická antidepresiva

WHO – Světová Zdravotnická Organizace (SZO)

NNT – Number Needed to Treat

Úvod

Dělení nádorové bolesti je možné z několika úhlů. Z patofyziologického hlediska je bolest dělena na nocicepční, neuropatickou, smíšenou a také psychogenní, ale ta poslední bývá u nádorových onemocnění vzácnější i když podíl psychiky nelze přehlížet. Neuropatická bolest u nádorových onemocnění je významným symptomem, ale bývá léčebným problémem. Správná diagnostika je důležitá pro volbu léčby. Ta musí být účinná a pokud možno provázená minimem nežádoucích účinků, aby její léčení nezhoršovalo kvalitu života (3).

Neuropatická bolest se může vyskytovat akutně nebo chronicky v průběhu nádorového onemocnění, ale i po jeho léčení nebo vy-
léčení, jako následek terapie (polyneuropatie,

plexopatie, fantómová bolest) nebo v důsledku infekce např. herpes zoster jako postherpetická neuralgie.

Klinické projevy

Neuropatická bolest je podle klasifikace IASP definovaná jako bolest vyvolaná primární lézí nebo dysfunkcí nervového systému.

Klinické obrazy neuropatické bolesti jsou velmi pestré, neexistují dva pacienti, kteří by měli stejný soubor příznaků. I zde platí, že mysl je velmi pevně spojena s tělem a že mysl významně moduluje vnímání bolesti. Neuropatické bolesti mají charakter kontinuální nebo epizodický, s neuralgickými vystřelujícími záchvaty, křečemi, parestéziemi. Projevují se pálením, poruchou citlivosti ve smyslu hypo-, hyper až alodynií a mohou být provázené vegetativními lokálními příznaky, otokem, poruchami prokrvení.

- **Hyperestézie** je zvýšená citlivost na stimulaci, obvykle taktilní.
- **Hyperalgezie** je zvýšené vnímání bolestivého podnětu.
- **Hypestézie** je snížená citlivost na stimulaci, obvykle taktilní.
- **Hypalgezie** je snížené vnímání bolestivého podnětu.
- **Alodynie** je bolestivé vnímání podnětu, který normálně bolest nevyvolává, např. lehký dotek, závan vzduchu.

Neuropatická bolest vzniká dysfunkcí nervového systému, příkladem jsou diabetická neuropatie, centrální bolestivé syndromy, trigeminální bolest, postherpetická neuralgie, KRBS.

Příčiny a lokalizace

U nádorových bolestí vznikají neuropatické bolesti nejčastěji kompresí nebo infiltrací nervových struktur, postižením CNS nebo periferních nervových struktur následkem chemoterapie, radioterapie, diagnostickými nebo chirurgickými zákroky. Sekundárně může být neuropatická bolest vyvolána infekcí, krvácením, zlomeninami (5).

Sekundární neuropatické bolesti vyvolané infekcí jsou postherpetické neuralgie, které se objevují u imunologicky kompromitovaných pacientů, jakými jsou onkologičtí pacienti. Nemocní jsou oslabeni jak nádorem samotným, tak chemo- nebo radioterapií. Bolest je lokalizovaná v dermatomech, často postihuje oblast trigeminu, nejčastěji první větve při oftalmické formě herpes zoster.

Bolesti v oblasti kraniálních nervů mohou být způsobeny metastatickým postižením baze lební, leptomeningeálními metastázami a nádory hlavy a krku.

Mononeuropatie a polyneuropatie vznikají cí v souvislosti s nádorovým onemocněním:

Neuralgie interkostálních nervů vznikají při metastatickém postižení žeber, nebo prorůstání nádoru do stěny hrudní.

Invaze do ischiadického nervu vzniká při přímém postižení ischiadiku nebo u piriformního syndromu. Klinické vyšetření včetně palpace nervu a vyšetření stěny rekta a vaginy pomůže diagnostikovat syndrom a odlišit od jiných příčin.

Radikulopatie se projevuje bolestí v dermatomu zadních, senzoričných kořenů míšních. Unilaterální je většinou v cervikální a lumbální oblasti a bilaterální v torakální. Nejčastější příčinou jsou epidurálně se šířící nádorové hmoty nebo leptomeningeální metastázy.

Bolest se zhoršuje kašlem, kýčáním, vleže i ve vzpřímené poloze. Progrese onemocnění může vést k útlaku míchy, proto je třeba urgentně diagnostikovat stav. Rtg ukáže pokročilejší změny. Destrukce více než 50 % obratlového těla nebo arose pediklu jsou prognosticky nepříznivé znaky. Diagnosticky průkaznější je NMR, která ukáže i méně pokročilé formy. CT PET prokáže i další invaze nádoru, scintigrafie je přínosná pro zjištění dalších skeletálních postižení bez klinických projevů. Včasná diagnostika nádorového postižení páteře může zabránit transverzální lézi míšní.

Cervikální plexopatie: nádor infiltruje cervikální plexus většinou u primárního postižení hlavy nebo krku nebo sekundárně při metastatickém postižení uzlin. Klinický obraz je pestrý podle lokalizace postižení nervové struktury. Bolest může být v oblasti preaurikulární, postaurikulární, na přední straně krku, může být spojena s Hornerovým syndromem, hemidiafragmatickou paralýzou.

Brachiální plexopatie nejčastěji provází nádory prsu, lymfomy nebo vzniká při přímé infiltraci plicního nádoru. Brachiální plexopatie může být také důsledkem radioterapie. Až v 85 % je plexopatie provázena bolestí i neurologickým deficitem.

Lumbosakrální plexopatie vzniká často při přímé infiltraci kolorektálním karcinomem, sarkomem, nebo karcinomem čípku. Metastázy

mohou infiltrovat tyto oblasti při nádorech prsu nebo plic. Bolest bývá prvním symptomem a může být provázena autonomní dysfunkcí.

Není vzácným důsledkem radioterapie gynekologických nebo kolorektálních nádorů a nádorů malé pánve např. močového měchýře nebo prostaty.

Paraneoplastická periferní neuropatie.

Senzorická neuropatie bývá typicky spojená s malobuněčným nádorem plic. Většinou jsou postiženy dolní končetiny.

Bolest způsobená léčením nádoru

Pooperační neuropatie se vyskytuje po mastektomii, krční diskektii nebo torakotomii. Patří sem také fantómová bolest po amputacích končetin, prsu nebo rekta či močového měchýře.

Ozařováním indukovaná bolest se projeví jako myelopatie, plexopatie, nebo jiné neuropatie.

Chemoterapie může indukovat neuropatickou bolest, která se projevuje senzitivní poruchou, dysestéziemi, parestéziemi rukou nebo nohou (rukavička, punčocha). Původcem je nejčastěji cisplatina, paclitaxel, vincristin, zřídka cytarabin. Obtíže se většinou upravují během 3 měsíců po vysazení terapie, někdy však mohou dlouhodobě přetrvávat.

Terapie

Neuropatické bolesti vyžadují už od počátku jinou strategii než nociceptivní bolesti. Je třeba pomalu aktivovat poškozené tkáně a léčit podobně jako konvulzivní poruchy. Většinou se léčení začíná antikonvulzivy a slabé nebo silné opioidy doplňují léčbu.

Užívají se stabilizátory membrán antikonvulziva a antiarytmika (7).

Z antikonvulziv se užívají **karbamazepin**, strukturou podobný TCA. Ovlivňuje natriové kanály a blokuje kalciové kanály. Je lékem první volby pro některé neuropatické bolesti (neuralgie trigeminu NNT <2).

Valproát působí přes natriové kanály a zvyšuje koncentraci GABA. Je vhodný zvláště pro bolesti hlavy.

Gabapentin blokuje napětově řízené kalciové kanály. **Pregabalin** moduluje kalciové kanály. Oba velmi dobře léčí polyneuropatie, indikované jsou pro postherpetickou neuropatii a diabetickou polyneuropatii. Vzácněji se pro nádorové neuropatie užívají lamotrigin, který blokuje natriové i kalciové kanály a zvyšuje GABA a **topiramát**, který působí na několika místech přenosu vzruchu, avšak jeho účinnost v léčbě neuropatické bolesti musí být ještě dále zkoumána. Působí významně sedativně. Oblíbený je benzodiazepin **klonazepam**, ale jeho efekt je diskutabilní, má stejně jako ostatní benzodiazepiny nespecifický inhibiční vliv na přenos vzruchu.

Z antidepressiv se doporučují **tricyklická antidepressiva** (TCA), zvláště **amitriptylin** a **imipramin**. Blokují natriové kanály a pravděpodobně i antagonistují účinek na NMDA receptorech. Účinná jsou u lancinujících bolestí a alodynii, stejně jako u hyperalgiezie nebo dysestezie.

Dobrý efekt u neuropatické bolesti mohou mít lokální anestetika, zvláště u hyperalgiezie: lidokain (6) nebo mesokain v dávce 2–5 mg/kg v infuzi trvající 20–30 minut. Mexiletin (4) v dávce 150–600 mg/den rozděleno do několika dávek může mít dobrý efekt u neuropatické bolesti refrakterní na dosavadní léčbu. Je možné ho

kombinovat s antikonvulzivou i TCA. Pozor na hypotenzi a bradykardii.

Dobrou toleranci a bezpečnou léčbu lze dosáhnout pomalým titrováním dávky jak antikonvulziv, tak TCA. První dávka se podává večer.

Při užívání výše jmenovaných léků v léčbě neuropatické bolesti se mohou vyvinout i závažné nežádoucí účinky.

Karbamazepin a valproát mohou vyvolat agranulocytózu a aplastickou anemii, také jaterní poruchy. Na tyto nežádoucí účinky mohou být citliví zejména pacienti s nádorovým onemocněním v kombinaci s onkologickou léčbou.

Nejčastějším nežádoucím účinkem TCA je anticholinergní efekt. Suchá ústa, zácpa, sinusová tachykardie a močová retence. SSRI mají minimální analgetický efekt. Pro pacienty se zhoubným onemocněním však mají význam svým antidepressivním působením s minimálními nežádoucími účinky. Antidepressiva IV. generace, inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu i serotoninu mají větší analgetickou účinnost než samotné SSRI. Jejich dobrý antidepressivní (venlafaxin) efekt a u mirtazapinu (v malé dávce 15 mg) i hypnotický efekt se dobře uplatní u onkologických pacientů s bolestí.

Antikonvulziva, ač jsou základem léčení neuropatické bolesti, tak zejména u pacientů s nádorovou bolestí nejsou užívány jako monoterapie. Nejčastější kombinací je antikonvulzivum, antidepressivum a opioid. Výběr léku z jednotlivých skupin se řídí stavem pacienta, typem bolesti, snášenlivostí podaných léků. Tady více než kde jinde musí být léčba „ušitá“ na míru každému pacientovi.

Silné opioidy byly dlouho inzerované jako neúčinné u neuropatické bolesti. V mnoha stu-

diích bylo prokázáno, že jsou účinné, někdy je však třeba užít vyšší dávku. Jejich použití je stejné jako u nocicepční bolesti podle WHO žebříčku, krok III. (8).

V klinické praxi se nejlépe osvědčuje pro neuropatické bolesti a ze studií vyplývá, že ze silných opioidů lépe působí oxycodon, morfin a buprenorfin. Karbamazepin může snižovat účinnost fentanylu, protože oba léky jsou metabolizovány stejným způsobem v játrech.

Léky se sedativním efektem, antikonvulziva a některá antidepressiva (mirtazapin, sertralin, TCA) začínáme malou večerní dávkou, kterou postupně zvyšujeme a přidáváme dávku denní do dosažení žádaného efektu. Účinné dávkování je někdy limitováno nežádoucími účinky. Pokud po adjuvantní terapii bolest neustoupí, je třeba změnit léky.

Opioidy je nutné také titrovat od nižší dávky k vyšší, ale v závislosti na trvání účinku je možno postupovat relativně rychle nebo titrovat rychle působícími opioidy, potom je však výběr zúžen na morfin (per os nebo s.c.). Vhodnou dávku zvoleného opioidu je potom třeba přepočítat podle tabulky ekvipotentních dávek. Dávka zvoleného opioidu se sníží o 1/5. K dlouhodobě působícím opioidům je třeba vždy přidat krátce působící opioid (morfin kapky nebo rychle působící tablety) k tlumení tzv. průlomové bolesti. Uvádí se, že pro neuropatickou bolest je třeba vyšších dávek opioidů. Na rozdíl od dřívějších teorií dnes již neplatí, že opioidy nedostatečně tlumí neuropatickou bolest.

Kromě analgetik, antikonvulziv a antidepressiv je nezbytné užívat další adjuvantia pro léčení bolestí a nežádoucích účinků z podávané terapie analgetické a onkologické. K takovým adjuvan-

cím řadíme kortikosteroidy, které podporují tlumení bolestí a tlumí příznaky spojené s nádorovým bujením. Jejich významný antiedémový efekt se uplatní např. u bolestí hlavy z nitrolební hypertenze nebo u míšních kompresí, jaterních metastáz, mnočetných kostních metastáz.

Farmakoterapie nemusí být dostatečně účinná, a pak je vhodné využít invazivní postupy (8). V první řadě to jsou regionální blokády, spinální blokády, dále chirurgické postupy (patologické fraktury). Zejména u neuropatických bolestí z kostních metastáz páteře může včasný stabilizační zákrok zmírnit bolest a zabránit nebo oddálit rozvoj plegických poruch.

Závěr

Neuropatické bolesti u pacientů s maligním onemocněním jsou závažným problémem. Léčení těchto bolestí je obtížnější a může vyvolat více nežádoucích účinků. U neuropatické bolesti jsou koanalgetika, adjuvantní terapie první volbou, i když většinou v kombinaci se silnými opioidy, případně antidepressivy. Správná diagnostika a uvážená volba analgetické terapie vede nejen k úlevě od bolesti, ale také zlepšuje kvalitu života pacientů s nádorovým onemocněním v každém stadiu nemoci.

Literatura

1. Hassenbusch SJ, Portenoy RK, Cousins M, Buchser E, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2003: An update management of pain by intraspinal drug delivery. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27(6): 540–563.
2. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001; 93(3): 247–257.
3. Sláma O, Vondráčková D, Vorlíček J, Urgošík D. Symptomatická léčba nádorové bolesti. In: Rokyta R, Kršíak M, Kozák J. *Bolest*. Praha: Tigris, 2006: 378–382.
4. Sloan P, Basta M, Storey P, von Gunten Ch. Mexiletine as an adjuvant analgesic for the management of neuropathic cancer pain; *Anesth Analg* 1999; 89: 760–761.
5. Stute P, Soukup J, Menzel M, et al. Analysis and treatment of different types of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26(6): 1123–1131.
6. Thomas J, Kronenberg R, Cox MC, et al. Intravenous lidocaine relieves severe pain: result of inpatient hospice chart review. *J Pain Symptom Manage* 2004; 7(5): 660–667.
7. Votava M, Doležal T, Kozák J, Vondráčková D. Adjuvantní léčiva v terapii bolesti, in Rokyta R, Kršíak M, Kozák J, *Bolest*; Tigris Praha 2006: 147–156
8. WHO Technicals Report Series, No. 804, 2nd edition. WHO, 1996.

MUDr. Dana Vondráčková

Klinické centrum léčby bolesti

a Centrum následné ošetrovatelské péče FN Na Bulovce

Subkatedra Paliativní medicíny a léčby bolesti IPVZ

Budínova 2, 180 81 Praha 8

dana.vondrackova@fnb.cz
