UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

LÉČBA BOLESTI U NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

Vedoucí práce: PharmDr. Jana Pourová, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2010 **Marie Blažková**

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

Za pomoc a cenné připomínky při vypracování diplomové práce moc děkuji vedoucí práce PharmDr. Janě Pourové Ph.D..

SOUHRN

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Marie Blažková
Školitel: PharmDr. Jana Pourová Ph.D.
Název diplomové práce: Léčba bolesti u nádorových onemocnění

Léčba nádorové bolesti neřeší primární onemocnění, ale výrazně zvyšuje kvalitu života nemocného. Hlavním cílem diplomové práce bylo vytvořit stručný přehled farmakologických skupin a i jednotlivých látek používaných k terapii nádorové bolesti.

Základní skupiny využívající se k terapii nádorové bolesti tvoří opioidní a neopioidní analgetika. Tato analgetika se obvykle podávají opakovaně, někdy v kombinaci. Dávkový interval závisí na farmakologických vlastnostech jednotlivých léků, lékové formě a na stavu pacienta. Obecně se dává přednost co nejméně invazivnímu podání, pro dlouhodobou léčbu je výhodné např. podání transdermální a perorální. Při kolísavé intenzitě bolesti (tzv. „průlomové bolesti“) jsou k zajištění dostatečné kontroly kombinovány lékové formy s dlouhým účinkem s lékovými formami s rychlým uvolňováním (např. transdermální náplasti a sirup nebo intranazální sprej). U některých bolestivých stavů (neuropatické bolesti, kostní bolesti atd.) se používají koanalgetika, např. neuroleptika nebo antikonvulziva. V některých případech je výhodné zkombinovat analgetika s koanalgetiky. V závěru práce je uveden stručný přehled dalších možností léčby nádorové bolesti (anesteziologické postupy, radioterapie atd.).

SUMMARY

Charles University in Prague
Faculty of Pharmacy in Hradec Králové
Department of pharmacology and toxikology

Candidate: Marie Blažková
Supervisor: PharmDr. Jana Pourová Ph.D.
Title of diploma thesis: Pain treatment in cancer patients.

Cancer pain therapy is not directed against the primary disease, but strongly increases the quality of patient´s life. The main aim of this thesis was to summarize pharmacological groups and substances used for this purpose.

The basic groups being used for the therapy of cancer pain are opioid and non opioid analgetics. These analgesics are usually administered repetitively, sometimes in combination. The dose interval depends on pharmacologic properties of each drug, the drug form and on the patient´s state. Generally, a non invasive way of administration is prefered for long term therapy, e.g. transdermal or oral drug forms are convenient. The drug forms with long lasting effect can be combined with drug forms with immediate release of the active substance (e.g. transdermal plaster and syrup or intranasal spray) for a sufficient control of the treatment of variable intensity of pain („breaktrough" pain). The adjuvant analgesics (e.g. neuroleptics, anticonvulsants) are used in the treatment of some specific types of pains (neuropathic pain, bone pain, etc.). In some cases, it is profitable to combine analgesics with adjuvant analgesics (coanalgesics). At the end of this thesis, a brief summary of other alternatives of cancer pain therapy (anesthesiological methods, radium therapy, etc.) is provided.

Obsah:

Seznam používaných zkratek 9

1. ÚVOD 11

2. LÉČBA BOLESTI U NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ 12

2.1 BOLEST 12

Nociceptory (nocisensory) 14

Vedení bolesti 15

Mechanismus stresové analgezie 18

2.1.1 Specifika nádorové bolesti 23

Bolestivé syndromy v onkologii 23

Nádorová bolest u dětí 26

Nádorová bolest u geriatrických pacientů 26

2.1.2 Hodnocení bolesti 27

2.1.3 Cíle a předpoklady úspěšné léčby bolesti v onkologii 27

2.2 FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA 29

2.2.1 Pravidla farmakologické léčby 29

Pacientem řízená analgezie 31

2.2.2 Obecná charakteristika analgetik dle „žebříčku“ WHO 31

Analgetika I. stupně žebříčku WHO 31

Analgetika II. stupně žebříčku WHO 31

Analgetika III. stupně žebříčku WHO 32

Pomocná analgetika-koanalgetika 32

2.2.3 Skupiny látek využívající se k terapii nádorové bolesti a jejich zástupci 33

2.2.3.1 Opioidní analgetika 33

Účinky klinicky užívaných opioidů 35

Tolerance a fyzická závislost 42

Kontraindikace 43

Příklady opioidních analgetik 43

Morfin 44

Kodein 47

Tramadol 48

Heroin 49

Levorfanol a jemu podobné látky 49

Meperidin a jemu podobné látky 50

Fentanyl a jemu podobné látky 50
Metadon a jeho deriváty 51
Pentazocin 51
Nalbufin 52
Butorfanol 53
Buprenorfin 53
Opioidní antagonisté 54
Naloxon 54
Naltrexon 54
Ekvianalgetické dávky silných opioidů 55
Přehled silných opioidů 56
2.2.3.2 Neopioidní analgetika 57
Analgetika – antipyretika 57
Paracetamol 57
Metamizol 58
Nesteroidní antiflogistika 58
Mechanismus účinku 58
Kyselina acetylsalicylová 59
Ibuprofen 59
Naproxen 59
Ketoprofen 59
Diklofenak 60
Indometacin 60
Meloxikam 61
Nimesulid 61
Příklady nejčastěji užívaných neopioidních analgetik 62
2.2.3.3 Koanalgetika-adjuvantní analgetika 63
Víceúčelová koanalgetika 63
Kortikoidy 63
α-sympatomimetika 63
Neuroleptika 64
Koanalgetika k léčbě neuropatické bolesti 65
Antidepresiva 65
Antikonvulziva 66

Adjuvantní analgetika k léčbě bolesti z kostních metastáz 66
Kalcitonin 67
Bisfosfonáty 67
Koanalgetika k léčbě muskuloskeletární bolesti 67
Koanalgetika k léčbě bolesti z maligní střevní obstrukce 67
Přehled adjuvantních analgetik 69
2.3 DALŠÍ MOŽNOSTI LÉČBY NÁDOROVÉ BOLESTI 71
2.3.1 Anesteziologické postupy 71
2.3.2 Neurochirurgické postupy 72
2.3.3 Radioterapie nádorové bolesti 73
2.3.4 Využití otevřených zářičů v léčbě nádorové bolesti 74
2.3.5 Systémová onkologická léčba v léčbě nádorové bolesti 76
2.3.6 Psychoterapeutické postupy 76
2.3.7 Fyzikální léčba a rehabilitace 78
3. ZÁVĚR 79
4. POUŽITÁ LITERATURA 80
5. PŘÍLOHY 82

Seznam používaných zkratek

5 – HT_3	5-hydroxytryptamin 3
6-MAM	6-monoacetylmorfin
ACTH	adrenokortikotropní hormon
ASIC	Acid Sensing Ion Channels
ATP	adenosintrifosfát
CB_1	kanabinoidní receptor typ 1
CB_2	kanabinoidní receptor typ 2
CCK	cholecystokinin
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptid
CNS	centrální nervový systém
COMT	katechol-o-methyltransferaza
COX 2	cyklooxygenáza 2
ČR	Česká Republika
ED	epidurální
EEG	elektroencefalografie
EMG	elektromyografie
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Gama Amino Butyric Acid
i.m.	intramuskulárně
i.n.	intranazálně
i.t.	intratekálně
i.v.	intravenózní
IASP	Internacional Association for the Study of Pain
IR	immediate release
IU	international unit, mezinárodní jednotka
NCC	N-typ kalciového kanálu
NCCB	blokátory N-typu vápníkového kanálu
NK1	neurokinin 1
NMDA	N-methyl-D-aspartát
NNT	Number Needed to Treat
NRT1	neurotenzin 1
NRT2	neurotenzin 2

NSA	nesteroidní antiflogistika
NSRI	noradrenalin and serotonin reuptake inhibitors
OLR	opioid like receptor
ORL	otorinolaryngologie
PACAT	Pacient-controlled analgesic therapy
PAG	periakveduktální šeď
PEA	palmitoyletanolamid
PGE	prostaglandin E
POMC	proopiomelanocortin
s.c.	subkutánně
SA	subarachnoideální
SR	slow release
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
TCA	tricyklická antidepresiva
TDS	transdermální systém
TTS	transdermální terapeutický systém
WDR	wide dynamic range
WHO	World Health Organization

1.ÚVOD

Bolest *(lat. dolor; řec. algos)* dle IASP a WHO je nepříjemná sensorická a emocionální zkušenost spojená s akutním nebo potenciálním poškozením tkání, nebo je výrazy takového poškození popisována. Bolest je vždy subjektivní. (7) Bolest má ochrannou funkci. Pomáhá tak při diagnóze chorob a informuje o průběhu nemoci a hojení. (1) Je také jedním z nejčastějších symptomů pokročilých stadií onemocnění. Má zásadní vliv na momentální komfort a náladu, ale také na radost ze života, naději, motivaci pacienta k životu a spolupráci k léčbě.

Bolest představuje mimo jiné jeden z nejzávažnějších projevů nádorového onemocnění.

Cílem práce bylo vypracovat přehled farmakologických skupin a i jednotlivých látek používaných k terapii nádorové bolesti. Základní skupiny využívající se k terapii nádorové bolesti jsou opioidní a neopioidní analgetika, dále adjuvantní analgetika např. antikonvulziva, antidepresiva. Práce zmiňuje také další alternativy terapie nádorové bolesti. Vzhledem k tomu, že opioidní analgetika jsou dnes nejsilněji účinkující léčiva k terapii nádorové bolesti, bude největší pozornost věnována právě jim.

2. LÉČBA BOLESTI U NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

2.1 BOLEST

Bolest je vždy doprovázená stresem. Každý stresor vyvolává psychoneuroendokrino-imunologické změny hladiny různých látek, jako jsou např. endorfiny, enkefaliny, substance P, ACTH, kortizol, aminy, prolaktin, COMT, adenosin, ATP.

Bolest má čtyři složky:

1) **senzoricko - diskriminační složka** je nejlépe prozkoumána a popisuje, kde bolest vzniká, jakým způsobem se vede, kam se projikuje do mozku. Studuje i descendentní dráhy bolesti, které mohou bolest tlumit.

2) **vegetativní (autonomní) složka** - při velké bolesti je to pocení, šok, tachykardie, pokles krevního tlaku, zrychlené dýchání a strach. Vedle strachu je častá anxieta - úzkost a insomnie-nespavost. Tyto vegetativní projevy jsou velmi podstatné, protože víme, že vegetativní nervový systém, především sympatikus, velmi intenzivně ovlivňuje bolest. Bolestivý vjem sympatická aktivace zvyšuje, proto se někdy při bolesti reverzibilně blokuje sympatikus. Blokátory sympatiku také snižují intenzitu bolesti.

3) **motorická složka**-bolest je součástí širšího fenoménu stresu a bez něj by bolest vůbec neexistovala. Stresový vjem způsobuje celý komplex reakcí, z motorických reakcí je důležité, že se stresoru snažíme vyhnout či jej odstranit. Stres vyvolává reakci „fight or flight“- bojuj, nebo uteč. Obojí umožňuje zapojení motorických obranných reflexů.

4) **afektivně – emoční (centrální) složka** bolesti je zabezpečována drahami, které procházejí jádrem parabrachiálním v oblasti prodloužené míchy. Emoční složka je ale především interpretována mozkem. (7)

Bolest můžeme rozdělit podle převažujícího patofyziologického mechanismu:

1) **nociceptorová somatická** - je vyvolána drážděním nervových zakončení při místním tkáňovém poškození. Je obvykle dobře lokalizovaná v místě poškození. V případě nádorových onemocnění např. prorůstání nádoru do svalů a kůže, kostní metastázy.

2) **nociceptorová viscerální** - je vyvolána drážděním nociceptorů v orgánech dutiny břišní a malé pánve, je obvykle neostře lokalizovaná. Někdy je pacientem udávaná na jiném místě, na povrchu těla - bolest „přenesená“. Př. bolest při nádorovém postižení slinivky břišní, jater, střev, močového měchýře. (2)

Dělí se na pravou viscerální a parietální. Parietální vzniká v parietálním peritoneu, pleuře a perikardu. Poranění parietálního peritonea je velmi bolestivé, kdežto viscerálního nikoliv.

Pravá útrobní bolest je tupá, svíravá nebo palčivá, špatně ohraničená. Často se promítá jako přenesená bolest do tzv. Headových zón na povrchu kůže. (1) Headovy zóny jsou oblasti na kůži, jejichž inervace vychází ze stejných míšních segmentů jako inervace určitých vnitřních orgánů. Vzhledem k četným spojům mezi buňkami v míše se proto onemocnění vnitřních orgánů mohou projevit bolestivostí či hyperestezií v dané oblasti kůže. Např. srdci tak „odpovídá“ oblast levé paže po loketní straně až k malíku, kudy může bolest „vystřelovat“ např. při angině pectoris.

3) **neuropatická** - vzniká v důsledku poškození struktur periferního nebo centrálního nervového systému. Pacient udává bolest jako pálivou, brnivou nebo elektrizující, a přitom nenacházíme poškození příslušné tkáně. Často současně nacházíme i jiné sensorické poruchy. Př. bolestivá neuropatie po chemoterapii, poškození nervových plexů přímou nádorovou infiltrací, plexopatie po radioterapii.

4) **smíšená** - má současně vlastnosti nociceptorové i neuropatické. Př. nádor v oblasti malé pánve, který prorůstá do kostí a svalů pánevní stěny a současně destruuje nervové pleteně. (2)

Bolest vyskytující se u nádorového onemocnění může mít charakter jak akutní tak chronické bolesti. **Akutní bolest** trvá méně jak 3 měsíce. Vyznačuje se charakteristickým vzorcem jednoduchých vegetativních reakcí v rámci stresové odpovědi fight or flight. Ke změněným vegetativním reakcím patří zvýšená frekvence srdeční, zvýšený tepový objem, zvýšený tlak krve, zvýšená frekvence dýcháni, širší zornice, neklid, potivost dlaní, únikové reakce a anxiozita. (14) **Chronická bolest** je komplexní onemocnění. Za chronickou bolest obvykle považujeme bolest trvající déle jak 3-6 měsíců. Dělí se na nádorovou a nenádorovou. Pro chronickou bolest jsou charakteristické změny ve struktuře a funkci periferního a centrálního nervového systému, souhrnně označované jako senzitizace, které vedou ke změnám ve zpracování nociceptivní stimulace. V souvislosti s dlouhotrvající bolestí dochází také k typickým změnám jak vegetativním tak psychickým. (6) K těmto změnám patří nespavost, nechutenství, intolerance bolesti, obstipace, psychomotorická retardace, podrážděnost, bolestivé chování, sociální izolace a deprese. (14)

Velké množství nociceptorů v normální tkáni kůže, svalů i útrob při bolestivé stimulaci vůbec nereaguje, označují se jako němé, „spící“ nociceptory. Začínají odpovídat až po poškození tkáně. Je to dáno senzibilizací, která je z části podkladem hyperalgezie,

zvýšeného vnímání bolesti, kdy opouzdřené taktilní mechanoreceptory se naopak desenzibilizují. (1)

Bolest je součástí širšího fenoménu stresu, který ovlivní všechny řídící systémy - od nejpomalejšího systému imunitního přes systém endokrinní, který je rychlejší, a nejrychlejší je systém nervový. (7)

NOCICEPTORY (NOCISENSORY)

Bolest je vnímána receptory pro bolest tzv. nociceptory, nocisenzory. Nocisenzory jsou speciální buňky, které jsou ve všech částech nervového systému. Tvoří je malé buňky, jež se aktivují pouze při bolestivém dráždění např. při zánětu. Po většinu času nevnímáme žádnou bolest, mlčí („silent"), a když začne bolest, aktivují se. (7) Aktivace je dána senzibilizací, která je z části podkladem hyperalgezie, zvýšeného vnímání bolesti, kdy opouzdřené taktilní mechanoreceptory se naopak desenzibilizují. (1)

Impulzní aktivita v primárních nociceptorech zpravidla vzniká drážděním periferních zakončení aferentních vláken (nociceptorů), v jejichž plazmatické membráně jsou exprimovány bílkovinné struktury, jež představují specifické sensory pro detekci podnětů ohrožujících organismus. (14)

Známé jsou tři typy nociceptorů:

1) **vysokoprahové mechanoreceptory** - normálně vnímají mechanické podněty (tlak, tah, vibrace), ale silné mechanické podráždění působí bolestivě,

2) **polymodální nocisenzory** - vnímají bolest tepelnou, velký chlad nebo velké teplo způsobí bolest,

3) **volná nervová zakončení** na koncích primárních aferentních vláken - specifické nocisenzory jenom pro bolest. (7)

Nocisenzory mohou být drážděny několika způsoby:

- **přímé podráždění ionty** - ionty draslíku na ně působí velice intenzivně např. při zvýšené buněčné aktivitě přechází draslík z intracelulárního prostoru do prostoru extracelulárního a velice intenzivně dráždí nociceptory.

- **podráždění nociceptorů může vzniknout procesem velmi podobným zánětu** - uvolňují se zánětlivé mediátory, které způsobí vazodilataci, zvýší se permeabilita kapilár a vzniká lokální edém tkání. Edém dráždí mechanickým tlakem nocisenzory. Takto působí

např. histamin nebo bradykinin. Nocisenzory jsou drážděny i změnou pH tkáně, existují speciální sensory pro pH-ASIC (Acid Sensing Ion Channels).

- dalším způsobem je **senzitizace** - ve většině buněčných membrán jsou fosfolipidy, které se fosfolipázami mění na kyselinu arachidonovou a ta účinkem enzymů cyklooxygenáz se mění na endoperoxid, který se přeměňuje na prostaglandin E2. Ten snižuje práh nocisenzorů a vzniká bolestivé podráždění. COX 2 je zánětlivá a reaktivní forma cyklooxygenáz, která vzniká při zánětlivých procesech.
- při bolestivé stimulaci nastává také **upregulace CGRP** (Calcitonin Gene Related Peptide) a také substance P. Substance P je látka obsažená v celém průběhu bolestivé dráhy. Má specifické receptory, které se nazývají neurokininové receptory - NK1. Ty se aktivují také při jiných procesech, např. při depresi, proto vztah mezi depresí a bolestí je velmi intenzivní. (5, 7)

VEDENÍ BOLESTI

Vedení bolesti z periferie do míchy

Po podráždění receptorů pro bolest je bolestivá informace vedena do vyšších částí nervového systému. Z nocisenzorů vedou do míchy 2 typy vláken. První vlákna jsou pomalá nemyelinizovaná **vlákna C**, která vedou rychlostí 0,5 - 3,5 m/s, a druhá **vlákna typu A δ**, což jsou slabě myelinizovaná vlákna vedoucí rychlostí 7 - 13 m/s. C polymodální vlákna odpovídají na rozličné stimuly mechanického nebo termického stresu vycházejícího z poškozené nebo zanícené tkáně. Nemyelinizovaná nebo slabě myelinizovaná vlákna se vedou v jednom nervovém svazku a může nastat fenomén efapse. Jestliže jedno vlákno nebo skupina vláken je bolestivě drážděna, pak může vzruch přeskakovat na vedlejší vlákna.

Kromě nocisenzorů jsou za vnímání bolesti odpovědné také vaniloidní, kapsaicinové a ASIC receptory. Mediátorem bolesti na periferii je kromě substance P, kalcitoninu, CGRP také ATP - adenosintrifosfát, který je krátkodobým mediátorem bolesti.

Percepce bolesti na úrovni páteřní míchy

Bolestivá informace se vede do míchy zadními kořeny míšními do Rexedových míšních zón. Těch je 10 a pro bolest a její vnímání mají význam Rexedovy zóny 1, 2, 3, 5, 8 a 10. Povrchová akutní bolest se vede do povrchových vrstev míšních do substancia gelatinosa Rolandi (vrstva I a II) a do nucleus proprius (vrstva I, II, III). Viscerální (hluboká, útrobní) bolest z proprioreceptorů se vede do vrstev V, VII, VIII a X. Již na úrovni míšní nastává

určitá distribuce mezi různými typy bolesti. Po zpracování informace v Rexedových zónách se bolest vede Lissauerovým traktem většinou na kontralaterální polovinu míchy, křížení je tedy již na míšní úrovni.

Existuje několik drah bolesti vedoucích různé typy bolesti

1) nejstarší známou dráhou je **dráha anterolaterální**, což je klinický výraz pro tractus spinothalamicus ventralis a lateralis , někdy i ventrolateralis. Bolestivá informace je přiváděna přímo do talamických jader ventrobazálního komplexu tvořeného dvěma jádry:

- ventroposterolateralis, které přijímá aferentaci z trupu a končetin a
- ventroposteromedialis přijímá aferentaci z obličeje. (5, 7, 14)

Touto drahou se vede zejména bolestivé čití - bolest ostrá, kožní, akutní a zánětlivého typu, a dále i pocity chladové, tepelné a dotykové. (8)

2) **spinoretikulotalamická dráha** - tractus spinoreticulotalamicus - vede bolestivé informace přes retikulární formaci také do talamu, ale i do jiných jader. Především do skupiny jader mediálních intralaminárních: centrum medianus, nucleus centralis lateralis a nucleus parafascicularis.

Do této oblasti se vedou vzruchy, které vznikají při bolesti hluboké, útrobní, viscerální. Jsou to především bolesti chronické, zejména nádorové. (8)

3) **dráha zadních provazců míšních** - fasciculus cutaneus (Burdachi) a fasciculus gracilis (Golli). Vede viscerální bolest, při dorsální myelotomii se tato bolest může odstranit.

4) **další dráhy bolesti** vycházející z míchy a končící v parabrachiálním jádře uloženém na okraji retikulární formace ve Varolově mostu v prodloužené míše. Odtud pokračují do hypotalamu nebo do amygdaly. Tyto dráhy (spinoparabrachialis hypotalamici a amygdalaris) mají reciproční vedení, odpovídají především za afektivně-emoční složku bolesti. (7, 8)

Talamus

Talamus tvoří hlavní přepojovací centrum pro aferentní informace na cestě k mozkové kůře, kóduje různé typy bolesti z pohledu lokalizace, intenzity a časového průběhu. Pracuje rovněž jako mezičlánek pro integraci zejména afektivně motivační a senzoricko - diskriminativní složky bolesti. Poranění talamu může způsobit centrální bolest, což podtrhuje jeho ústřední roli ve vnímání bolesti.

Do bolestivé transmise jsou zapojena jádra laterální, posteriorní a mediální. Mezi laterální jádra řadíme nucleus ventroposterolateralis a nucleus ventroposteromedialis, která se

někdy společně označují jako ventrobazální nebo ventroposteriorní komplex. Z posteriorních jader talamu navazujících na ventrobazální komplex je pro bolest vyhrazena podskupina ve středu uložených jader nazvaná posteriorní komplex. Bolestivé transmise se zúčastní především posteriorní část nucleus ventromedialis. Mediální jádra jsou tvořena jednak mediodorzálním jádrem, jednak jádry intralaminárními. Do bolestivých procesů se zapojuje hlavně ventrokaudální část mediodorzálního jádra. Intralaminární jádra se skládají z nucleus centralis lateralis, nucleus parafascicularis a nucleus centrum medianum.

Laterální jádra - Axony neuronů spinotalamické dráhy vycházejí zejména z lamin IV, V a I podle Rexeda a míří do kontralaterálních jader. Neurony v lamině I jsou vysokoprahové, to znamená, že mohou být aktivovány jenom silným, bolest vyvolávajícím podnětem. Jsou tedy nociceptivně specifické, jejich receptivní pole jsou malá a pravděpodobně se účastní zejména lokalizace povrchového potenciálně škodlivého podnětu. Z laminy IV a V vycházejí axony buněk s bohatým rejstříkem (WDR - wide dynamic range), které jsou považovány za kandidáty na T-buňky z Melzackovy a Wallovy vrátkové teorie. Jejich receptivní pole jsou rozsáhlá, jejich aktivita může být vyvolána jak jemnou, tak silnou, bolestivou stimulací kůže. (14)

WDR neurony můžeme nalézt ve všech laminách a nejrozšířenější jsou v buňkách zadních rohů míšních. Z důvodu jejich jedinečné odpovědi na neškodné a nociceptivní stimuly v celé šířce receptorového pole hrají WDR neurony důležitou roli v centrální senzitizaci a plasticitě spinální míchy. (5)

Laterální jádra se podílejí zejména na sensoricko - diskriminační složce bolesti.

Posteriorní komplex - Z pokusů na zvířatech vyplývá hojný výskyt nociceptivně specifických neuronů v této oblasti, proto je posteriorní komplex již dlouhou dobu označován za nejdůležitější talamickou oblast projekce bolesti. 97% neuronů posteriorní části nucleus ventromedialis odpovídá na nociceptivní a chladovou stimulaci, mají malá topograficky uspořádaná receptivní pole a jejich aktivita stoupá s intenzitou bolestivé stimulace. Nucleus ventromedialis vysílá svoje axony do insuly a somatosensorické oblasti.

Mediální talamus - Další projekční oblastí, opět z laminy I, je ventrokaudální část mediodorzálního talamického jádra. Informace získává hlavně z nociceptivních specifických neuronů (lamina I). Axony jeho neuronů končí v Brodmanově oblasti 24, v předním cingulu. Limbické zakončení dráhy morfologicky podkládá její zapojení do afektivně motivační složky bolesti.

Z intralaminárních jader se bolest projikuje především do limbického systému: inzula, gyrus cinguli, commisura anterior a na mediální stranu hemisféry v prefrontální mozkové kůře. Do těchto oblastí se projikuje především chronická a útrobní bolest. Intralaminární jádra komunikují rovněž s jádry parabrachiálními. Také intralaminární jádra se zúčastní zejména afektivně motivační složky bolesti.
V mozkové kůře se bolest nejen vnímá, ale i interpretuje. (7, 8, 14)

MECHANISMUS STRESOVÉ ANALGEZIE

Stres jako významný adaptační mechanismus se podílí na antinocicepci, protože v mnoha extrémních situacích je důležité bolest nevnímat. Součástí stresové reakce je aktivace descendentního antinociceptivního systému, který v závislosti na intenzitě stresu tlumí bolest. Složitost dynamických vztahů mezi přenosem bolesti a jejím tlumením vyplývá také z toho, že vedle descendentního inhibičního systému existuje i descendentní facilitační systém, a proto výsledný efekt modulace bolesti bude vždy záviset na vzájemném poměru inhibičních a facilitacích vlivů.
Bolest je silným stresorem a stres je reakcí stimulující centrální systém antinocicepce v mozku. V závislosti na jeho intenzitě jsou ovlivňovány buď opioidní, nebo neopioidní mechanismy.

Neuromodulátory bolesti

Neuromodulátory jsou látky, které mohou mít pozitivní nebo negativní vliv na tvorbu nebo uvolnění neurotransmiteru.
Mezi neuromodulátory bolesti patří opioidy, β-endorfin, enkefaliny, dynorfiny, endomorfin, nociceptin, kanabinoidy, GABA, neuropeptid Y, noradrenalin, oxytocin, dopamin, glutamát, substance P, serotonin, cholecystokinin, neurotenzin, melanokortin. (14)
Opioidním neuromodulátorům bolesti je věnována samostatná část.

Nociceptin

Nociceptin FQ/orfanin je peptid tvořený 14 aminokyselinami, který je strukturně podobný endogennímu opioidu dynorfinu A. Nociceptin se váže na G – proteinem řízený orfanový receptor OLR (opioid like receptor), který vykazuje značnou strukturní homologii s μ-, δ-, a κ- receptory, avšak jejich antagonisté naloxon a natrindol se na něj nevážou. Exprese nociceptinu a jeho receptorů se pozoruje v septohipokampové oblasti, amygdale, periakveduktální šedi, locus coeruleus, nucleus raphe dorsalis, mozkovém kmeni a míše,

kde všude inhibuje synaptickou transmisi. V důsledku prokázaného inhibičního působení může nociceptin oslabovat stresovou reakci, včetně analgezie. Ohledně jeho účinku na bolest jsou výsledky poněkud kontroverzní. Na spinální úrovni byly prokázány jak pronociceptivní, tak i antinociceptivní účinky, a to v závislosti na velikosti použité dávky. Nízké dávky působily pronociceptivně, zatímco vysoké dávky byly analgetické. Jinými autory jsou však agonistům OLR1 receptorů připisovány spíš anxiolytické účinky. (14)

Kanabinoidy

Deriváty (amidy a aminy) některých mastných kyselin – palmitové, arachidonové, olejové – jako palmitoyletanolamid (PEA), arachidonoyletanolamid (anandamid) nebo oleamid se vážou na kanabinoidní receptory a mají podobné účinky jako exogenně podávanýΔ^9-tetrahydrokanabinol. Kanabinoidní receptory se vyskytují jak na periferii (CB_2 receptory, především v imunitních buňkách, kde se podílejí na imunosupresi), tak i CNS (CB_1 receptory). Vliv endogenních i exogenních kanabinoidů na modulaci bolesti proto může být periferního i centrálního původu. Aktivace kanabinoidních receptorů řídí draselné kanály, zvyšuje vodivost K^+ a vyvolá hyperpolarizaci buněčné membrány stejně jako postsynaptické opioidní receptory. Podobně jako opioidy i kanabinoidy mají další účinky, vedle analgezie vyvolávají hypotermii, sedaci, hypotonii, tlumí střevní motilitu, tlumí pohybovou aktivitu a aktivací mezolimbické dopaminergní neurotransmise zasahují do modulace systému „odměny“.

Kanabinoidní systém stresové analgezie zřejmě může zasahovat do obou typů analgezie, působí synergicky s opioidní analgezií, ale rovněž je závislý na aktivaci glutamátových receptorů a NMDA systému, tj. hlavního systému neopioidní analgezie. (14)

GABA

Vedle svého inhibičního účinku, především na spinální úrovni, je GABA často zmiňována jako důležitý mediátor v PAG. Aby se mohla opioidní analgezie projevit, musí být GABA –ergní vliv potlačen. Neurony obsahující GABA jsou inhibovány především prostřednictvím μ-opioidních receptorů, které presynapticky tlumí uvolňování GABA prostřednictvím aktivace napěťově řízených draselných kanálů. Výsledky studií svědčí o tom, že antagonisté benzodiazepinových receptorů (př. flumazenil) zesilují morfinovou analgezii.

Neuropeptid Y

Neuropeptid Y je peptid s nejsilnějším orexigenním účinkem. Vedle toho má však i silné anxiolytické účinky, a proto u některých jedinců může hrát jídlo důležitou roli v potlačování úzkosti.

Neuropeptid Y zasahuje do mechanismů antinocicepce v PAG. Dalším předpokládaným místem působení NPY jsou zadní rohy míšní nebo nucleus raphe magnus.

Noradrenalin

Účinek noradrenalinu v tlumení bolesti spočívá především a aktivaci α_2 – adrenoreceptorů. Kromě míchy se noradrenergní receptory uplatňují také v rostrální ventromediální prodloužené míše, kdy vyvolávají slabou postsynaptickou, avšak silnou presynaptickou inhibici jak v glutamátergních, tak i GABA – ergních neuronech.

Oxytocin

Oxytocin může vyvolat dlouhodobé změny v prahu bolesti a mechanismus, jakým působí, zřejmě spočívá v kooperaci s opioidními μ- a κ- receptory. (14)

Dopamin

Přestože existuje úzký vztah mezi opioidním a dopaminovým systémem, není účast dopaminu na analgetických procesech zcela jednoznačná. V potlačení tonické bolesti hraje důležitou roli aktivace dopaminergních mezolimbických neuronů začínajících v neuronech ventrální tegmentální oblasti a projikujících do nucleus accumbens.

Glutamát

Zvýšená aktivace excitačních drah prostřednictvím NMDA receptorů byla popsána u neuropatické bolesti, která špatně reaguje na morfin. Současné podání morfia a NMDA antagonistů může zvýšit účinnost opioidů. Jako antagonista NMDA receptorů se chová také magnezium, které v klidovém stavu blokuje iontový kanál NMDA receptorů.

Substance P

Substance P moduluje senzitivitu k bolesti aktivací neurokininového receptoru NK1, který je exprimován v CNS. Je syntetizována především v tenkých vláknech bolesti (C-vláknech) a uvolňována v zadních rozích míšních především po intenzivní periferní stimulaci.

Serotonin

Serotonin výrazně tlumí mechanickou bolest, je-li aplikován intratekálně. Analgezii vyvolává nejen exogenně podaný serotonin či jeho agonisté, ale i elektrická stimulace PAG, při které se zvyšuje hladina tohoto neurotransmiteru.

Cholecystokinin

V CNS byl prokázán těsný funkční vztah mezi CCK a serotoninergním systémem (prostřednictvím $5-HT_3$ receptorů) a CCK a opioidním systémem. Ve vztahu k serotoninergnímu systému bylo zjištěno, že stav úzkosti (který rovněž může zesilovat vnímání bolesti) navozený podáním CCK-4 bylo možné potlačit inhibitorem zpětného

vychytávání serotoninu fluvoxaminem. CCK ve vztahu k opioidnímu systému potlačuje morfinovou analgezii a působí jako endogenní opioidní antagonista.

Neurotenzin

Analgetický účinek neurotenzinu spočívá v přímé excitaci neuronů PAG projikujících do rostrální ventromediální prodloužené míchy prostřednictvím NRT1 anebo NRT2 receptorů, které, v závislosti na kalciu, neselektivně zvyšují vodivost pro kationty. (14)

Opioidní systém

Výskyt opioidních neuronů v mozku lze rozdělit do tří funkčních okruhů:

1) nigrostriatového a mezolimbického dopaminergního systému

2) hypotalamo - hypofyzární osy

3) descendentního antinocicepčního systému.

Při stresu se aktivují všechny tři oblasti, posledně zmíněná však hraje významnou roli především v modulaci bolesti. Společná cesta tří systémů tlumících bolest je descendentní systém antinocicepce, který zahrnuje střední mozek, prodlouženou míchu a páteřní míchu. Hierarchicky nejvyšším centrem je periakveduktální šeď v mezencefalu. Při elektrické stimulaci, aplikaci morfinu nebo mikroinjekci glutamátu do této oblasti lze vyvolat velmi silnou analgesii. Z periakveduktální šedi vedou neurony do rafeálních jader v mozkovém kmeni (nucleus raphe magnus, nucleus reticularis magnocelularis, nucleus reticularis gigantocelularis), která jsou hlavním zdrojem mozkového serotoninu. Descendentní projekční vlákna serotoninových neuronů vytvářejí synapse na neuronech v zadních rozích míšních, kde končí axony senzitivních neuronů vedoucích bolest. V míše může serotonin buď inhibovat uvolňování excitačních mediátorů glutamátu nebo substance P, nebo excitovat velmi četné enkefalinové neurony. Enkefaliny tlumí mechanismem presynaptické inhibice uvolňování glutamátu nebo substance P ze senzorického nervového zakončení.

Endorfiny a enkefaliny jsou chemické látky, které objevil vídeňský rodák Kosterlitz v roce 1977, mají řetězec složený z aminokyselin. Fyziologicky nejvýznamnější je beta-endorfin a dynorfin, z enkefalinů pak leu - enkefalin. Všechny tyto látky jsou jakési vnitřní morfiové látky. Organismus si endorfiny vytváří především v mozku a enkefaliny v míše. Při bolestivém podráždění organismus uvolní endorfin a ten obsadí receptor bolesti. Potom není bolest vnímána na úrovni míchy a mozku.

Hladina endorfinů kolísá. Zvyšuje se např. při menstruaci a porodu u žen, dále při fyzické námaze. (8, 14)

Kanabinoidní systém

Jestliže je stimulována dorzální nebo laterální část periakveduktální šedi (PAG), analgetický efekt je zprostředkován neopioidními látkami - kanabinoidy. Kanabinoidy vyvolávají analgezii snížením nebo utlumením spinálních a talamických odpovědí na bolestivou stimulaci.

Opioidní a kanabinoidní mechanismus se částečně anatomicky překrývá, oba jsou v PAG, rostrální ventromediální prodloužené míše, amygdale a zadních rozích míšních. Překrývání může být i funkční.

Ostatní systémy

Další látka, která moduluje opioidní i neopioidní analgezii, je substance P. Substance P, podobně jako excitační aminokyseliny, hraje v přenosu bolesti dvojí roli. Uplatňuje se jako neurotransmiter bolesti, ale zároveň přítomnost jejích receptorů je podmínkou pro normální funkčnost neopioidní analgesie. Jako transmiter bolesti se nachází především v senzitivních neuronech nemyelinizovaných C-vláken, kde se podílí na kódování intenzity bolestivé stimulace. Substance P spolu s NMDA se podílí na fenoménu „wind - up“.

Dalším systémem je systém estrogenový. Estrogeny tlumí na míšní úrovni NMDA receptory, které jsou důležité pro transmisi bolesti na míšní úrovni. Při jejich podráždění vzniká fenomén, jenž se nazývá wind-up neboli „zprůvanění“. Jeho podstatou je velká senzitizace. Tento wind - up fenomén způsobuje rychlé rozšiřování bolesti až do mozkové kůry. (7, 14)

Systém odměny a trestu.

V rostrální ventromediální prodloužené míše se nacházejí fyziologicky definované skupiny neuronů, které modulují bolest a které se projikují do míchy k neuronům zadních rohů. Nacházejí se tam „off“ buňky, které přispívají k antinociceptivním procesům a „on“ buňky, které přispívají k pronociceptivním procesům a jejichž stimulace vyvolává hyperalgezii. Třetí skupinou jsou tonicky aktivní neutrální buňky. Oblast rostrální ventromediální prodloužené míchy přispívá k oboustranné modulaci bolesti - analgezii nebo hyperalgezii. Změněná aktivita těchto neuronů se projevuje nejen v intenzitě bolesti, ale i v chování, a jejich farmakologické ovlivnění vyvolává rozdílné afektivní stavy.

Protože mnohá analgetika jsou rovněž návykovými látkami, široce se diskutuje otázka, zda se jedná pouze o náhodnou asociaci, nebo zda operují na společném neurofyziologickém substrátu. Potenciální návykovost látky spočívá ve schopnosti látky

mít odměňující účinek nebo posilovat systém odměny, který je zprostředkován oblastí zahrnující ventrální tegmentální dopaminové neurony v jejich spojení s ventrálním striatem. Morfin a amfetamin jsou silná analgetika, která jsou zároveň silně návyková. Jejich analgetický a „odměňující“ účinek je zprostředkován podobnými receptory i podobným místem působení, takže můžeme uvažovat o překrývání neuronálních substrátů. Z toho vyplývá, že systém odměny může produkovat analgezii transformováním averzivního afektivního stavu evokovaného bolestí na pozitivní afektivní stav.

2.1.1 Specifika nádorové bolesti

Bolestivé syndromy v onkologii

„Nádorová“ bolest představuje velmi heterogenní skupinu bolestivých stavů, které se navzájem liší svými základními charakteristikami z hlediska klinického i patofyziologického. Spíše než o nádorové bolesti je lepší hovořit o jednotlivých bolestivých syndromech. (14)

V kontextu onkologie je především třeba u každého bolestivého stavu zhodnotit jeho vztah k nádorovému onemocnění a pravděpodobnou příčinu. (2)

Tradičně se bolestivé syndromy v onkologii dělí na akutní a chronické. Akutní bolestivé stavy jsou nejčastěji způsobeny diagnostickými a terapeutickými výkony. Chronické bolestivé stavy jsou obvykle působeny přímo nádorem, popř. se jedná o dlouhodobé a pozdní nežádoucí účinky protinádorové léčby. (14)

Bolesti způsobené vlastním nádorovým procesem provází nejčastěji nádory kostí (85 až 100 %), slinivky břišní (70 až 100 %), děložního čípku a vaječníků (40 až 100 %), tlustého střeva a konečníku (50–95 %), nejméně lymfomy a leukemie 15–20 %). (15)

Nádorovou bolest lze charakterizovat jako akutní bolest, která je vyvolána tkáňovým poškozením, která však trvá v čase (nejednou řadu měsíců a let) a může způsobit změny v nervovém systému typické pro bolest chronickou. Více než samotná délka trvání jsou pro chronickou bolest charakteristické některé změny ve struktuře a funkci v periferním a centrálním nervovém systému označované jako „senzitizace“, jež vyvolávají změny ve zpracování nociceptivní stimulace. Časté jsou fenomény hyperalgezii a alodynie. Percepce a exprese bolesti přestává být adekvátní stupni původního tkáňového poškození. (14)

Více než polovina onkologických onemocnění je diagnostikována u pacientů starších 65 let. U této věkové kategorie se navíc často vyskytují bolesti, jež nesouvisí s nádorem (např. bolesti pohybového aparátu při degenerativních změnách, diabetické neuropatie atd.). (14)
Bolest představuje jeden z nejzávažnějších projevů nádorového onemocnění. Asi 80% onkologických pacientů trpí významnou bolestí, kterou řadíme do kategorie obtížně léčitelné, refrakterní bolesti. Část případů je sice nutno připsat neznalosti nebo nezkušenosti lékařů, nicméně bolestí trpí asi jedna třetina hospitalizovaných pacientů a jedna polovina pacientů léčených praktickými lékaři. (6)
Intenzita nádorové bolesti během dne výrazně kolísá. Epizody vzplanutí bolesti během dne se označují jako epizodická nebo průlomová bolest (breakthrough pain). Tato bolest se může vyskytnout i u dobře vedené analgesie.

Epizodická bolest se dále dělí na bolest:
- na konci dávkového intervalu („end of dose pain“)
- incidentální bolest (incidental pain; vyskytuje se max. 1-4krát denně a trvá krátkou dobu, je to bolest vyvolaná určitým konkrétním faktorem např. pohyb - porušení kostní integrity, kašel)

Průlomová bolest v užším slova smyslu označuje epizody bolesti, u kterých nelze identifikovat vyvolávající příčinu. Její výskyt tedy nelze předpovědět. (2, 6) Průlomová bolest začíná velmi rychle (během 3 min), má silnou intenzitu a trvá krátce (kolem 30 min). Vyskytuje se i během dobře vedené kontinuální analgezie. (22)

Rozdělení bolestivých syndromů podle původu:
1) bolest vyvolaná nádorem př. kostní metastázy, prorůstání nádoru do měkkých tkání
2) bolest vyvolaná diagnostikou a protinádorovou léčbou př. bolestivá neuropatie po chemoterapii (např. cis-platina, taxol), chronické bolesti po onkologických operacích např. postmastektomický syndrom
3) bolest bez přímé souvislosti s nádorovým onemocněním př. postherpetická neuralgie, migréna, muskuloskeletární bolest při degenerativních změnách kloubů a páteře
4) bolest spojená s pokročilým onemocněním př. difúzní nebo lokalizovaná bolest při mobilitě, svalové kontraktury, bolest u dekubitů a chronických ran, bolest sliznic při kandidóze (2)

V dnešní době 80-95% bolestí spojených s nádorovým onemocněním dokážeme velmi uspokojivě léčit současnými farmakologickými prostředky. Zbývající procenta patří mezi hůře léčitelné, ale u většiny z nich je možné bolest tlumit analgetickými invazivními postupy, neurolytickými blokádami a jen malé procento nádorových bolestí vzdoruje i těmto léčebným postupům. Tam je možné využít neurochirurgické postupy, ablativní metody nebo kombinaci různých metod. (16)

Bolest v terminální fázi onkologického onemocnění

Řada onkologických pacientů trpí silnými bolestmi, avšak nejednou již v relativně časných stádiích onemocnění. Udává se, že silnou bolestí trpí 30-50 % pacientů v období protinádorové léčby a 70-80 % pacientů v pokročilých stádiích. V posledních týdnech a dnech života je intenzita nádorové bolesti významně ovlivňována několika faktory, které mohou ve svém důsledku vést k zvýraznění, ale rovněž někdy k ústupu bolestí.

Faktory, které mohou vést ke zhoršení intenzity bolesti v terminální fázi:

- progrese nádoru vedoucí k dalšímu tkáňovému poškození
- metabolické poruchy: např. hyperkalcemie, hyperglykemie
- komplikace imobility: muskuloskeletární bolest při svalových kontrakturách, dekubity
- nepravidelné užívání analgetik, např. při polykacích obtížích zvracení
- úzkost a strach z umírání a blížící se smrti
- delirium
- hyperalgezie navozená dlouhodobým užíváním silných opioidů.

Faktory, které mohou vést ke snížení intenzity bolesti v terminální fázi:

- snížená pohyblivost pacienta vede k menším bolestem skeletu při jeho metastatickém postižení
- dehydratace a renální insuficience může vést ke kumulaci aktivních metabolitů analgetika a zesílení analgetického účinku
- celková alterace stavu vědomí může vést ke sníženému vnímání bolesti.

Potřeba analgetik v terminální fázi v posledních 72 hodinách života velmi kolísá. Pouze přibližně u jedné třetiny až jedné poloviny pacientů musí být dávka analgetik výrazněji zvyšována. Někdy je možné dokonce dávky snížit. U většiny umírajících onkologických

pacientů, kteří byli dlouhodobě léčeni silnými opioidy, lze dosáhnout dostatečného zmírnění bolesti dávkami odpovídajícími 150-200 mg morfinu s.c.

U většiny umírajících nemocných jsou k mírnění bolesti nejvýhodnější silné opioidy. Léky této skupiny mohou kromě vlastního analgetického působení výrazně ovlivnit další časté symptomy terminální fáze: dušnost a úzkost. Vzájemná provázanost bolesti, dušnosti a úzkosti v praxi znamená, že pouze současné ovlivnění všech těchto obtíží může vést ke zmírnění utrpení umírajících. (16)

Nádorová bolest u dětí

V terapii onkologické bolesti u dětí se využívá stejných postupů jako u dospělých. Volba analgetika se řídí doporučeními Světové zdravotnické organizace. Známý „analgetický žebříček“, představuje schematický návod pro volbu analgetika v závislosti na intenzitě bolesti. Intenzita bolesti by měla být hlavním faktorem volby vhodného analgetika. Při léčbě bolesti u dětí se snažíme nalézt optimální rovnováhu mezi dostatečnou analgezií a ještě snesitelnými nežádoucími účinky. I u dětí lze využít PACAT (Pacient – controlled analgesic therapy). Schopnost vcítit se do dětské duše je však pro úspěšné mírnění bolesti nenahraditelná. (14)

Nádorová bolest u geriatrických pacientů

Nádorová onemocnění se vyskytují převážně ve vyšším věku. Zhodnocení charakteru a intenzity bolesti představuje poměrně velký problém vzhledem ke kognitivním a senzorickým dysfunkcím geriatrických pacientů. U geriatrů zaznamenáváme úbytek svalové hmoty, snížení celkové tělesné vody a relativní zmnožení tělesného tuku. Laboratorně nacházíme často hypoproteinemii. To může zvyšovat volné frakce léků s vysokou vazbou na plazmatické bílkoviny se závažnými důsledky pro intenzitu a trvání vlastního analgetického účinku léků. Od 65 let se u většiny lidí postupně snižuje glomerulární filtrace. To se může projevit sníženou eliminací některých analgetik a jejich metabolitů. Ve vysokém věku navíc klesá aktivita jaterního enzymového systému P450, který hraje významnou roli v aktivaci a metabolizmu některých opioidů.

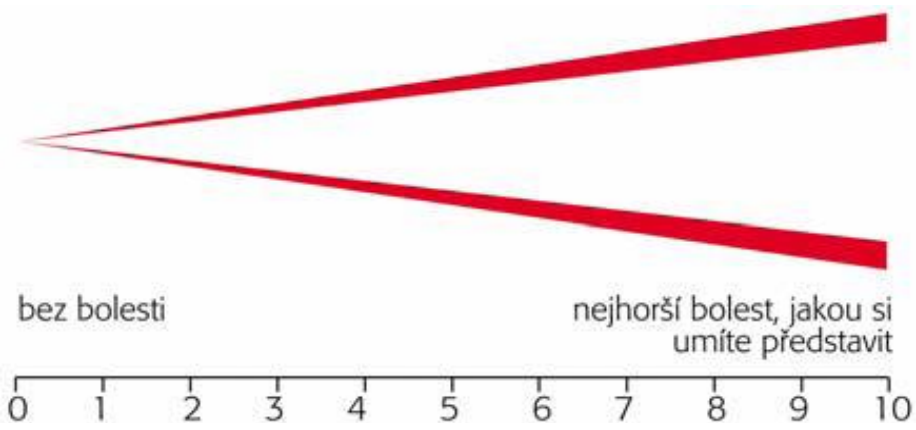
Starší pacienti mají vyšší vnímavost k opioidům, nižší výkonnost jaterního metabolizmu a ledvinné exkrece. Léčba by se měla zahajovat nižšími dávkami (30-50% dávek obvyklých u mladších pacientů) a delšími dávkovými intervaly. Postupné zvyšování dávky by mělo probíhat v závislosti na intenzitě bolesti, úlevě od bolesti a závažnosti nežádoucích účinků. (14)

I přes uvedená specifika, základní princip terapie onkologické léčby je shodný pro všechny věkové kategorie.

2.1.2 Hodnocení bolesti

Intenzita bolesti je rozhodujícím vodítkem pro rozhodování o vhodném terapeutickém postupu. Bolest je hodnocena na základě informací od pacienta. Hodnocení intenzity bolesti bývá obtížné tam, kde je verbální komunikace s nemocným ztížená nebo nemožná. Pro hodnocení bolesti lze využít jednoduché nebo složitější postupy. K jednoduchým postupům patří verbální škála bolesti, vizuální analogová škála a numerická škála (viz Obr. 1). Ke složitějším postupům patří dotazníky bolesti viz Tab. 9 Brief pain inventory viz přílohy.

Při dotazování se ptáme na délku trvání bolesti, vyvolávající událost, lokalizaci, šíření, charakter bolesti, faktory ovlivňující bolest, její vliv na náladu. Pravidelné hodnocení intenzity bolesti a charakteru bolesti je jedním z předpokladů úspěšné léčby. (3)



Obr. 1 - Vizuální analogová a numerická škála

Převzato z: Doležal, T. a kol. (2008)

2.1.3 Cíle a předpoklady úspěšné léčby bolesti v onkologii

Cíle léčby bolesti u onkologických onemocnění jsou zajištění bezbolestného spánku, úleva od bolesti v klidu a úleva od bolesti při pohybu. Úleva od bolesti obvykle neznamená úplnou bezbolestnost, ale zmírnění bolesti na dobře snesitelnou míru.

Předpokladem úspěšné léčby onkologických onemocnění je systematické zhodnocení bolesti (podle charakteru, časového průběhu, vztahu k nádorovému onemocnění a jeho léčbě, účinnosti dosavadní analgetické léčby), zasazení léčby bolesti do komplexního plánu onkologické léčby (optimální využití postupů protinádorové léčby, psychosociální

podpora, atd.), využití farmakologických i nefarmakologických postupů v léčbě bolesti, pravidelné sledování analgetického účinku, nežádoucích účinků a řešení těchto nežádoucích účinků a v neposlední řadě včasné odeslání nemocného na specializovaná pracoviště léčby bolesti v případě nedostatečné odpovědi na systémově podávanou léčbu. (3)

Pokud je to možné, je třeba vždy působit proti nádoru a zároveň s protinádorovou léčbou nebo po jejím ukončení podávat analgetickou symptomatickou léčbu.

Mezi symptomatické postupy léčby bolesti patří systémové podávání analgetik a koanalgetik, metody regionální analgesie, neuroablativní postupy, rehabilitace a fyzikální léčba a v neposlední řadě také psychoterapie. (3)

2.2 FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

2.2.1 Pravidla farmakologické léčby

Při léčbě je potřeba se především řídit pacientovým údajem o intenzitě a charakteru bolesti. Analgetika se nasazují postupně podle síly jejich účinku. Schematicky tento přístup zobrazuje třístupňový analgetický „žebříček“ WHO. (viz Tab. 1) (3)

Je výhodné kombinovat léky ze skupiny neopioidních analgetik se slabými nebo silnými opioidy. Pomocné léky („adjuvantní analgetika“, „koanalgetika“) se podávají současně s analgetiky podle charakteru bolesti. Analgetika se podávají v pravidelných časových intervalech. Délka intervalu závisí na farmakologických vlastnostech jednotlivých léků a lékových forem. K zajištění dostatečné kontroly bolesti při její kolísavé intenzitě (tzv. „průlomové bolesti“) je někdy třeba kombinovat lékové formy opioidů s dlouhým účinkem s lékovými formami s rychlým uvolňováním (např. transdermální náplasti s fentanylem a morfinový sirup nebo intranazální sprej s fentanylem). Dávka analgetika se stanovuje vždy individuálně podle analgetického účinku a nežádoucích účinků. Doporučené a maximální dávky silných opioidů mají informativní charakter, často je totiž zapotřebí dávek vyšších. Obecně se dává přednost co nejméně invazivnímu podání. Pro dlouhodobou léčbu je výhodné podání transdermální a perorální. Některá analgetika lze podat také rektálně. Pouze menšina nemocných potřebuje k utlumení chronické bolesti injekční analgetika. Léky lze podávat formou jednotlivých dávek v pravidelných intervalech nebo formou kontinuální subkutánní nebo intravenózní infuze. Ke kontinuální aplikaci je výhodné užití přenosných infúzních pump („lineárních dávkovačů“). Pravidelně se kontroluje analgetická účinnost a výskyt nežádoucích účinků. Výskyt nežádoucích účinků není důvodem k přerušení podávání analgetik, ale k léčbě a řešení těchto nežádoucích účinků. Pacientovi se vystavuje písemný plán užívání léků s informací o důvodu jejich nasazení. Pacient je vždy poučen o pravidlech užívání volně prodejných léků a přípravků k léčbě bolesti či potravinových doplňků na bolest a uklidnění. O úspěšné farmakologické léčbě bolesti lze hovořit, pouze pokud prospěch z analgezie jasně převyšuje zátěž nežádoucími účinky. (3)

V pokročilých a terminálních stádiích nemoci se někdy setkáváme s bolestivými stavy, jejichž ovlivnění je velmi obtížné. Bolest se často vyskytuje v kombinaci s výraznou úzkostí, depresí, zmateností, dušností a někdy nevolností a zvracením. Všechny tyto symptomy ovlivňují percepci a expresi bolesti. Především zmatenost - delirium představuje velký problém, neboť prakticky znemožňuje zhodnocení bolesti na základě pacientova

údaje. Tato situace je pro zdravotníky i nejbližší rodinu velmi stresující. Proto je třeba provést rychlou diferenciální diagnostiku deliria a dle možností odstranit reverzibilní příčiny (např. dehydratace, nežádoucí účinky léků, hyperkalcemie atd.). K symptomatické léčbě deliria se používají antipsychotika. Ve světě je nejvíce zkušeností s haloperidolem. (14)

Závěr lidského života není pouze „klinickou situací“ charakterizovanou určitou konstelací symptomů, ale především hluboce lidskou „existenciální situací“ - závěrem jedinečného lidského života. Komplexní péče o pacienty v terminálních stádiích onkologických onemocnění vyžaduje kvalifikovaná lékařská rozhodnutí a dobře koordinovanou intenzivní ošetřovatelskou péči. Specializovanou paliativní péči zatím v ČR poskytují především lůžkové hospice. (14)

Tabulka 1 - Analgetický žebříček WHO

<table>
<tr><th>I. stupeň-mírná bolest</th><th>II. stupeň-středně silná bolest</th><th>III. stupeň-silná bolest</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Neopioidní analgetikum</td><td rowspan="2">Slabý opioid + neopioidní analgetikum</td><td rowspan="2">Silný opioid + /- neopioidní analgetikum</td></tr>
<tr><td colspan="3">+/- koanalgetika a pomocná léčiva</td></tr>
</table>

Převzato z: Doležal, T. a kol. (2008)

K farmakoterapii nádorové bolesti se využívají opioidní analgetika, látky ze skupiny analgetik antipyretik, nesteroidních protizánětlivých léčiv a jako adjuvantní analgetika např. některá antiepileptika, antidepresiva a další. (3)

Analgetickou účinnost jednotlivých léčiv lze vzájemně porovnávat pomocí ukazatele NNT (Number Needed to Treat). Jde o číslo, které udává počet pacientů, které je třeba léčit, abychom alespoň u jednoho z nich dosáhli nejméně 50% úlevy od bolesti. (12)

Jako 4. stupeň analgetického žebříčku se dají zařadit intervenční metody jako např. neurolytické blokády nebo spinálně podané opioidy. (19)

Pacientem řízená analgezie

Pacientem řízená analgetická terapie je metoda intravenózního podávání opioidů vhodná pro dospělé, kteří jsou plně při smyslech a nejsou v oběhovém šoku. Vyžaduje to speciální přístroj výhradně určený pro tento účel s předem naprogramovaným vstřikovačem léku, který je napojen na žilní kanylu zavedenou pacientovi do ruky nebo nohy. Přístroj pak dodává nastavenou dávku opioidů (např. 2-3 mg morfinu) v předem nastavených dávkových intervalech. Pokud pacient pociťuje potřebu analgezie, jednoduše zařízení zapojí stisknutím spínače. (13)

2.2.2 Obecná charakteristika analgetik dle „žebříčku“ WHO

1. Analgetika I. stupně žebříčku WHO

Jsou indikována v monoterapii k léčbě mírné a středně silné nocicepční bolesti. Pro léčbu silné bolesti je třeba je kombinovat s opioidy. Pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce není do 24-36 hodin dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou úroveň, je indikován přechod na analgetika II. nebo III. stupně žebříčku WHO. Zvyšování dávek neopioidních analgetik nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede k posílení analgetického účinku, ale k zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků. U jednoho pacienta může být velká variabilita účinku jednotlivých analgetik. Kombinace paracetamolu a metamizolu s nesteroidními antiflogistiky zvyšuje analgetický účinek. Kombinace více nesteroidních antiflogistik není racionální a zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

2. Analgetika II. stupně žebříčku WHO

Do této skupiny patří slabé opioidy, které jsou indikovány k léčbě středně silné až silné bolesti. Výhodné je podání s neopioidními analgetiky a koanalgetiky. Dávka se podle léčebného efektu postupně zvyšuje až po maximální denní dávky. Pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce (v kombinaci s neopioidními analgetiky) není do několika hodin, dnů dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je třeba zvážit přechod na analgetika III. stupně WHO. V případě silné bolesti působené nádorem (např. kostní metastázy, prorůstání nádoru do měkkých tkání a nervových pletení) je někdy indikováno

podání silných opioidů (analgetika III. stupně dle WHO) bez předchozí léčby slabými opioidy.

3. Analgetika III. stupně analgetického žebříčku WHO

Silné opioidy jsou základní lékovou skupinou pro léčbu silné nádorové bolesti. 60-90% onkologických pacientů (v závislosti na typu nádoru a stupni pokročilosti) trpí bolestmi, které vyžadují léčbu silnými opioidy. Silné opioidy jsou indikovány vždy, když se bolest nepodaří v přijatelně krátké době zmírnit slabšími analgetiky (tj. slabými opioidy a neopioidními analgetiky), a to bez ohledu na prognózu základního onemocnění. Dávka se postupně zvyšuje („titruje“) podle analgetického účinku a míry nežádoucích účinků. Rychlost zvyšování dávky závisí na intenzitě bolesti a farmakologických vlastnostech léku. Pokud po podání obvyklé počáteční dávky nedojde u pacientů k dostatečnému utlumení bolesti, zvýší se dávka o 30-50%. K počátečnímu nalezení účinné dávky jsou výhodnější lékové formy s rychlým uvolňováním. Při použití lékových forem s pomalým uvolňováním je třeba k posouzení účinnosti dané dávky a rozhodnutí o případném zvýšení vyčkat dosažení vyrovnané plazmatické hladiny (např. u retardovaného morfinu, hydromorfonu a oxykodonu 3 dny, u transdermálního fentanylu a buprenorfinu 5-7 dní). Někdy je výhodné kombinovat silné opioidy s neopioidními analgetiky a koanalgetiky. Je nevhodné kombinovat silné a slabé opioidy. Je nevhodné kombinovat parciální agonisty/antagonisty a čisté agonisty opioidních receptorů (např. pentazocin a morfin). Tato kombinace může vést ke snížení analgetického účinku a zvýraznění nežádoucích účinků. Je třeba pravidelně hodnotit a léčit případné nežádoucí účinky silných opioidů (zácpa, nevolnost, sedace). Existuje velká variabilita účinku a nežádoucích účinků jednotlivých analgetik u daného pacienta. Při nevhodném poměru analgezie a nežádoucích účinků nebo vzniku tolerance na opioid je výhodné zkusit jiný opioid (tzv. „rotace opioidů“). Při rotaci opioidů musíme na základě denní dávky původního opioidu stanovit ekvianalgetickou dávku nového opioidu (tj. dávku se stejným analgetickým účinkem).

4. pomocná analgetika (koanalgetika)

Jejich využití je výhodné u některých bolestivých stavů (neuropatické bolesti, kostní bolesti atd.). Koanalgetika se pro léčbu kostní bolesti podávají, pokud přes optimální nastavení dávky analgetik není dosaženo dobrého poměru analgetické účinnosti a nežádoucích účinků. V léčbě převážně neuropatické bolesti je výhodné zahájit léčbu koanalgetikem ze skupiny antikonvulziv (např. gabapentin nebo karbamazepin) nebo

tricyklických antidepresiv (např. amitriptylin) v monoterapii. Před přidáním dalšího koanalgetika je třeba optimalizovat dávku předchozího koanalgetika. Obvykle není výhodné současně užívat nízké dávky více různých koanalgetik. Pokud není zmírnění neuropatické bolesti dosaženo samotnými koanalgetiky (popř. jejich kombinací), je třeba přidat do kombinace opioidní analgetikum. U smíšených bolestivých stavů (s významnou nocicepční i neuropatickou složkou) se léčba obvykle zahajuje kombinací opioidního analgetika a koanalgetika. (3)

2.2.3 Skupiny látek využívající se k terapii nádorové bolesti a jejich zástupci

V České republice máme v současné době k dispozici prostředky k dostatečnému zmírnění bolesti u téměř všech onkologicky nemocných.

2.2.3.1 Opioidní analgetika

Termínem opioidy označujeme farmaka, jejichž účinek je srovnatelný s účinkem hlavního alkaloidu opia, morfinu. Opium je zaschlá šťáva makovic (plodu Papaver somniferum, Papaveraceae) a obsahuje různé alkaloidy. Morfin, hlavní analgeticky působící alkaloid, byl izolován roku 1805 F. W. A. Sertürnerem a od této doby je zaveden do terapie. Farmakologický účinek opioidů se rozvíjí obsazením opioidních receptorů. Nejvýznamnější je analgetický účinek, ale opioidy mají na lidský organismus komplexní vliv. Opioidy (synonymum opiáty) rozvíjí svůj terapeutický efekt napodobováním účinku endogenních opioidních peptidů na opioidních receptorech. Opiáty mohou být přírodního původu, polosyntetické nebo syntetické. (10, 11)

Endogenní opioidní peptidy a opioidní receptory

Opioidní peptidy - Rozlišujeme 3 skupiny odlišných opioidních peptidů - **enkefaliny, endorfiny a dynorfiny**. Každá skupina je odvozená od různých prekurzorových polypeptidů a má charakteristikou anatomickou distribuci. Tyto prekurzory, prepropiomelanocortin, preproenkephalin, a preprodynorphin, jsou zakódovány ve třech korespondujících genech. Každý prekurzor je vystaven komplexnímu štěpení a posttranslačním modifikacím, jejichž výsledkem je syntéza různých aktivních peptidů. Chemická struktura C-terminální části molekuly určuje afinitu endogenního opiátu k rozdílným opioidním receptorům a tím i spektrum jejich účinku a stabilitu dané látky. Na N-terminální části obsahují všechny endogenní opioidy aminokyselinovou sekvenci

tyr – gly – gly – phe –met (ev.leu). Tato aminosekvence bývá nazývána „opioidní motiv“. Hlavní opioidní peptid odvozený od proopiomelanocortinu je **β-endorfin**. Anatomická distribuce POMC produkujících buněk je relativně limitována na CNS, vyskytují se zejména v oblasti nukleus arcuatus a nucleus tractus solitarius. Tyto neurony široce projikují do oblasti limbického systému a mozkového kmene a také do spinální míchy. Distribuce POMC produkujících buněk koresponduje s oblastmi lidského mozku, kde možné elektrickou stimulací ulevit od bolesti. (11)

Opioidní peptidy mohou působit buď presynapticky na κ-receptorech v zakončení senzorických nervů, kde inhibují napěťově řízené kalciové proudy a potlačují uvolňování neurotransmiterů včetně glutamátu a substance P, nebo na synaptických neuronech (μ- a δ-receptory) v zadních rozích míšních, kde vyvolávají hyperpolarizaci (otevírají draselné kanály). (14)

Opioidní receptory- Tři klasické typy opioidních receptorů jsou μ, δ a κ. Všechny hlavní opioidní receptory mají unikátní anatomickou distribuci v mozku, spinální míše a na periferii. Charakteristická lokalizace těchto receptorů ukazuje na jejich možné funkce, které byly následně prozkoumány ve farmakologických studiích. Funkční studie využívající selektivní agonisty a antagonisty odhalily značné paralely mezi μ a δ receptory a dramatické rozdíly mezi μ/ δ a κ. Většina klinicky používaných opioidů je relativně selektivní pro μ receptory, reflektuje jejich podobnost k morfinu. (11)

Hlavní typy opioidních receptorů využívají cAMP jako druhého posla, výsledkem aktivace těchto receptorů je inhibice aktivity adenylátcyklázy. (14)

Klasifikace subtypů opioidních receptorů a účinky na zvířecích modelech viz Přílohy Tab. 10.

Účinek a selektivita některých opioidů na různých typech opioidních receptorů viz Přílohy Tab. 11.

Je důležité poznamenat, že drogy, které jsou relativně selektivní ve standardních dávkách, budou interagovat s dalšími receptorovými subtypy po podání dostatečně vysokých dávek. Vyšší dávky se pak projeví změnami ve farmakologickém profilu. To zejména platí, když jsou dávky zvýšeny, aby překonaly toleranci. Některé látky, částečně smíšení agonisté-antagonisté, interagují s více než jedním receptorem i v běžných klinických dávkách. Účinek těchto látek je zvláštní, mohou totiž působit jako agonisté na jednom typu receptoru a jako antagonisté na jiném typu.

Účinky klinicky používaných opioidů

Morfin a většina klinicky používaných opioidních agonistů působí přes μ opioidní receptory. Účinky těchto drog se projevují v různých fyziologických systémech. Tyto drogy ovlivňují analgezii, náladu, pocit odměny a také dále respirační, kardiovaskulární, gastrointestinální systém a neuroendokrinní funkce. Agonisté δ-opioidních receptorů jsou analgeticky účinné u zvířat. Hlavní bariéra klinického užití δ-agonistů opioidních receptorů je ta, že většina z těchto látek jsou peptidy, které neprochází hematoencefalickou bariérou, což znemožňuje jejich intraspinální administraci. κ selektivní agonisté způsobují analgezii, která se u zvířat projevuje zejména ve spinální oblasti. Útlum dechu a miosa mohou být méně vážné u κ-agonistů. Kromě euforie, jsou κ-agonisté také zodpovědní za dysforické, psychomimetické účinky a výraznou sedaci. μ a κ agonisté vykazují antagonistické účinky na analgesii a pocit odměny v průběhu neurálního oběhu.

Smíšené sloučeniny agonistů a antagonistů byly objeveny pro klinické použití v naději, že sníží potenciál vzniku závislosti a sníží respirační depresi, než vyvolává morfin a jemu příbuzné látky. V praxi se však ukázalo, že při dosažení účinku analgezie, se ve stejné intenzitě vyskytnou i nežádoucí účinky. U těchto látek je často vidět „stropový efekt“ limitující dosaženou analgesii. Stropovým efektem se v algezilogii označuje obvykle situace, kdy dalším zvyšováním dávky analgetika se už další snížení bolesti nedosáhne (mohou se však zesilovat nežádoucí účinky). Někteří smíšení agonisté antagonisté, jako pentazocin nebo nalorfin, mohou způsobovat vážné psychomimetické účinky, které nejsou reverzibilní použitím naloxonu (předpokládá se, že tyto nežádoucí účinky nejsou zprostředkovány přes klasické opioidní receptory). Pentazocin a nalorfin také mohou navodit abstinenční syndrom u opioid - tolerantních pacientů.

<u>Analgezie</u>

U člověka podání morfinu a jemu podobných látek způsobí analgezii, ospalost, změny nálady a zastření mentálních funkcí. Významný prvek analgezie je, že se vyskytuje bez ztráty vědomí. Když podáme pacientům s bolestí terapeutické dávky morfinu, vykazují snížení bolesti a dyskomfortu nebo úplné vymizení, často se vyskytuje ospalost. V důsledku snížení utrpení a bolesti, někteří pacienti projevují euforii.

Podání morfinu zdravým lidem ve stejných dávkách způsobí nepříjemné projevy jako je nauzea a zvracení. Může se vyskytnout ospalost, problémy v duševní činnosti, apatie a

snížení fyzické aktivity. Pokud podáme vyšší dávky, zvýší se analgetické i toxické účinky včetně útlumu dechového centra. Morfin nevykazuje protikřečovou aktivitu a obvykle nezpůsobuje špatně srozumitelnou řeč, emoční labilitu nebo signifikantní motorickou inkoordinaci. (11)

Účinek morfinu na zpracování pocitu bolesti se lokalizuje na talamu a limnickém systému. V obou těchto oblastech se opioidní receptory vyskytují ve značné denzitě a najdeme zde i vysoké koncentrace endogenních opioidů. Účast limbického systému na působení morfinu se dává do spojitosti s vlivem morfinu na náladu a rozpoložení i se vznikem závislosti na tuto skupinu látek. Zdá se, že tzv. „morfinanové opojení“ je závislé na rychlosti vstupu opioidu do CNS a mimoto je pravděpodobně i opakovaný přívod předpokladem pro čistě euforický charakter tohoto prožitku opojení. Takové přípravky opiátu, které vyvolávají jen pomalý vzestup koncentrace účinné látky v krvi, nevedou k pocitu opiátového opojení a také nebezpečí vzniku závislosti je malé. A naopak, hydrofobní opioidy podané intravenózně jsou výrazně zatíženy schopností stav opojení vyvolat. Vzorový příklad této negativní vlastnosti je intravenózně podaný heroin(= diacetylmorfin). (10)

Úleva od bolesti způsobená morfinem a jemu podobnými opioidy je relativně selektivní, takže další senzorické modality nejsou ovlivněny. Pacienti často udávají, že stále cítí bolest, ale že se cítí mnohem lépe. Nepřetržitá bolest stejné intenzity se ovlivňuje mnohem lépe než prudká občasná bolest vyskytující se např. u renální nebo žlučníkové koliky. Tuto bolest lze ovšem také zvládnout podáním dostatečné dávky opioidu. (11)

Ovlivnění nálady a pocitu odměny

Mechanismy, kterým opioidy způsobují euforii, zklidnění, a ostatní změny nálady (včetně pocitu odměny), nejsou dosud úplně známé. Nicméně, neurální systémy, které tyto opioidní účinky zprostředkovávají, jsou odlišné od těch, které vyvolávají fyzickou závislost a analgezii.

Ostatní účinky na CNS

Zatímco jsou opioidy klinicky primárně používány pro snížení bolesti, způsobují řadu dalších účinků. Není to překvapení, když známe širokou distribuci opioidů a jejich receptorů, jak v mozku, tak na periferii. Vysoké dávky opioidů mohou způsobit svalovou ztuhlost. Svalová ztuhlost hrudního koše může být natolik vážná, že může vést k útlumu dýchání v průběhu anestezie fentanylem, alfentanilem, remifentanilem a sufentanilem.

Účinky na hypotalamus.

Opioidy alterují hypotalamické termoregulační mechanismy, tělesná teplota obvykle nepatrně klesá. Nicméně, vysoké chronické dávky mohou způsobit zvýšení tělesné teploty.

Neuroendokrinní účinky.

Účinky morfinu na hypotalamus způsobují snížení uvolňování gonadotropin uvolňujícího hormonu a kortikotropin uvolňujícího hormonu, toto snížení způsobí snížení koncentrace cirkulujícího luteinizačního hormonu, folikuly stimulujícího hormonu, ACTH a β-endorfinu; poslední dva jmenované hormony jsou obvykle simultánně uvolňovány z hypofýzy. Výsledkem snížení koncentrace hypofyzárních tropních hormonů je snížení koncentrace testosteronu a kortisolu v plazmě. Sekrece thyreotropinu je relativně neovlivněná.

Podání μ-agonistů zvyšuje koncentraci prolaktinu v plazmě, pravděpodobně snížením dopaminergní inhibice jejich sekrece. Ačkoli některé opioidy zvyšují sekreci růstového hormonu, podání morfinu nebo β-endorfinu má malý vliv na koncentraci tohoto hormonu v plazmě. S chronickým podáváním se vyvíjí tolerance na účinky morfinu na hypotalamické uvolňující hormony. Sledování pacientů udržovaných na metadonu reflektuje tento fenomén. U žen se menstruační cyklus, který byl intermitentním podáváním heroinu přerušen, vrací k normálnímu stavu; u mužů, cirkulující koncentrace luteinizačního hormonu a testosteronu jsou obvykle v normálních mezích.

Agonisté κ-receptorů snižují uvolňování antidiuretického hormonu a způsobují diurézu, naopak podání μ-opioidních agonistů vede u člověka k antidiuretickým účinkům.

Miosa.

Morfin a většina μ a κ-agonistů způsobí zúžení zornice způsobené excitačním účinkem na parasympatickou nervovou inervaci zornice. Následně toxické dávky μ-agonistů způsobí, že zornice má velikost špendlíkové hlavičky. Mydriasa se vyskytuje při asfyxii z nedostatku kyslíku. Někdy se objevuje tolerance na miotické účinky, ale u závislých s vysokými koncentracemi opioidů se vždy vyskytuje zúžení zornic. Terapeutické dávky morfinu zvyšují akomodační schopnost a snižují nitrooční tlak jak u zdravého tak u oka s glaukomem.

Konvulze (křeče).

U zvířat vysoké dávky morfinu a jemu příbuzných látek způsobují křeče (ne však dávky používané k analgezii). Existuje několik mechanismů zodpovědných za vznik křečí a různé

typy opioidů jsou zodpovědné za různé typy záchvatů. Morfin a jemu podobné látky excitují určité skupiny neuronů, speciálně hippokampových pyramidálních buněk. Excitační účinek těchto buněk má pravděpodobně za následek inhibici uvolňování inhibičního neurotransmiteru GABA. Naloxon je účinný antagonista křečí vyvolaných některými opioidy (např. morfinem, metadonem nebo propoxyfenem) narozdíl od např. křečí vyvolaných meperidinem. Protikřečové látky nejsou vždy účinné k potlačení křečí vyvolaných opioidy.

Respirace

Morfin a jemu podobné látky tlumí respiraci, nejméně z části na základě přímého účinku na centra pro dýchání v mozkovém kmeni. V míšních oblastech nalézáme vysoké koncentrace opioidních receptorů a také opioidních peptidů, u kterých se domníváme, že jsou důležité pro kontrolu ventilace. Respirační deprese je zřejmá i u menších dávek a zvyšuje se s velikostí dávky.

Primární mechanismus respirační deprese způsobené opioidy je snížení citlivosti buněk mozkového kmene na koncentraci oxidu uhličitého. Spánek rovněž snižuje citlivost center v prodloužené míše na oxid uhličitý tzn. že účinky morfinu a spánku se sčítají. Opioidy také snižují vliv center v mostu v mozku a míše na respirační rytmus a odpověď center pro dýchání v míše na elektrickou stimulaci.

Maximální respirační deprese se vyskytuje po pěti až deseti minutách po intravenózním podání morfinu a po třiceti až devadesáti minutách po subkutánním podání. U člověka je smrt na otravu morfinem vždycky spojena s respirační zástavou. Již terapeutické dávky morfinu u člověka snižují všechny fáze respirační aktivity (rychlost, minutový objem atd.) a také mohou způsobit nepravidelné a periodické dýchání. Snížený respirační objem způsobuje pomalejší rychlost dýchání, u toxických dávek může být rychlost dýchání snížena na tři až čtyři vdechy za minutu. U standardních dávek morfinu se klinicky významná respirační deprese vyskytuje vzácně, zejména pokud je u pacienta přítomna významná pulmonální dysfunkce. Nicméně kombinace opioidů s ostatními léky, jako jsou celková anestetika, trankvilizéry, alkohol nebo sedativa-hypnotika, může významně zvýšit riziko respirační deprese. Největší depresivní účinek na dýchání mají lipofilní látky. Respirační minutový objem může být snížený na následující čtyři až pět hodin.

Mnoho studií srovnávalo účinek morfinu a jemu podobných látek na respirační aktivitu při zachování ekvianalgetických dávek. Při zachování ekvianalgetických dávek se depresivní

účinek na dýchání u studovaných látek nelišil. Vážná respirační deprese je méně pravděpodobná po podání vysokých dávek selektivních κ-agonistů.

Kašel

Morfin a jemu podobné látky snižují kašlací reflex přímým účinkem na centra pro kašel v prodloužené míše. Není zde žádný přímý vztah mezi útlumem respirace a centra pro kašel, účinek antitusických látek je možný bez útlumu dechového centra.

Nauzea a zvracení

Nauzea a zvracení patří mezi nežádoucí účinky léčby opioidy. Nauzea a zvracení jsou způsobené přímou stimulací chemoreceptorů ve spouštěcí zóně pro zvracení v area postrema v prodloužené míše. Jistí jedinci nikdy nezvrací po podání morfinu a jiní zvrací pokaždé, když je jim látka podána.

Nauzea a zvracení nejsou relativně časté u ležících pacientů, kterým jsou podávány terapeutické dávky morfinu, ale nauzea se vyskytuje průměrně u 40% a zvracení u 15% ambulantních pacientů, kterým je podáváno patnácti miligramy látky subkutánně. Všichni klinicky užívaní μ-agonisté vyvolávají určitý stupeň nauzey a zvracení. K redukci těchto nežádoucích účinků opioidů se používají např. fenothiaziny.

Kardiovaskulární systém

U ležících pacientů terapeutické dávky morfinu podobných látek nemají větší vliv na krevní tlak, srdeční rychlost a rytmus. Tyto dávky způsobují periferní vasodilataci, snižují periferní rezistenci a inhibují reflexy baroreceptorů. Proto když ležící pacient zaujme vzpřímenou pozici, může se vyskytnout ortostatická hypotenze a mdloba. Periferní arteriální a venózní dilatace vyvolaná morfinem je způsobena několika různými mechanismy. Morfin a některé jemu podobné látky způsobují uvolnění histaminu, který může hrát velkou roli v hypotenzi. Nicméně vasodilatace je obvykle jenom částečně blokována H_1-antagonisty, ale účinně je zvrácena podáním naloxonu. Morfin také zmírňuje reflexní vazokonstrikci způsobenou zvýšením parciálního tlaku P_{CO2}.

U zdravých lidí není účinek na myokard významný. U pacientů s chronickým koronárním onemocněním, podání osmi až patnácti miligramů morfinu snižuje spotřebu kyslíku myokardem. U pacientů s akutním infarktem myokardu může být odpověď na podání morfinu odlišná než u zdravého člověka, závažnost změn (např. snížení tlaku krve) může být více vyjádřena.

Morfin snižuje preload, inotropii a chronotropii srdečního svalu, tím příznivě ovlivňuje podmínky myokardiální kyslíkové spotřeby a zmírňuje ischémii. Tento účinek morfinu se může uplatnit při terapii anginy pectoris a akutního infarktu myokardu.

Není úplně zřejmé, jestli analgetické účinky morfinu v této situaci jsou díky reverzní acidóze, která může stimulovat místní pH - senzitivní iontové kanály, nebo jsou to přímé analgetické účinky na nociceptivních zakončeních v srdci.

Velmi vysoké dávky morfinu mohou být použity k vyvolání anestezie, snižují periferní rezistenci, ale krevní tlak může být problematický. Fentanyl a sufentanil, kteří jsou silní a selektivní μ-agonisté, způsobují menší hemodynamickou nestabilitu během chirurgických operací z části proto, že neuvolňují histamin.

Morfinu podobné opioidy se s opatrností používají u pacientů s malým krevním objemem, protože tyto látky mohou zhoršit hypovolemický šok. Morfin je používán s velkou opatrností u pacientů s cor pulmonale, protože byly zaznamenány případy úmrtí po podání běžných terapeutických dávek. Současné podání určitých fenothiazinů může snížit nebezpečí morfinem indukované hypotenze.

Cerebrální cirkulace není přímo ovlivněna podáním terapeutických dávek morfinu. Nicméně výsledkem opioidy indukované respirační deprese a retence CO_2 je cerebrální vasodilatace a zvýšení tlaku mozkomíšní tekutiny. Tlak se nezvyšuje tehdy, pokud je tlak CO_2 udržován na normálních hladinách umělou ventilací.

Gastrointestinální trakt

Žaludek.

Morfin a ostatní μ-agonisté obvykle snižují sekreci kyseliny chlorovodíkové, ačkoli stimulace je někdy zřejmá. Aktivace opioidních receptorů na parietálních buňkách zvyšuje sekreci, ale nepřímým účinkem, včetně zvýšení sekrece somatostatinu z pankreatu a snížení uvolnění acetylcholinu, záleží na převažujících okolnostech. I relativně nízké dávky morfinu snižují motilitu žaludku, tím prodlužují transport potravy do dalších částí gastrointestinálního traktu. Také je zvýšena pravděpodobnost gastroesofageálního reflexu. Tonus antrální části žaludku a první části duodena je zvýšen. Pasáž potravy gastrointestinálním traktem je prodloužena až na 12 hodin, absorpce perorálně podaných léků může být opožděna.

Tenké střevo.

Morfin snižuje biliární, pankreatickou a intestinální sekreci, a tím oddaluje trávení potravy v tenkém střevě. Je zvýšen klidový tlak a jsou pozorovány periodické spasmy. Po stavu zvýšeného tonu může nastat čas relativní atonie. Voda z tráveniny se kompletně vstřebá, střevní sekrece je snížena a tím dochází k zahuštění tráveniny a k jejímu obtížnému transportu.

Tlusté střevo.

Propulsivní peristaltické vlny v tlustém střevě jsou sníženy nebo vymizí po podání morfinu, tonus je zvýšen na hranici spasmů. Prodloužení pasáže střevního obsahu způsobují jeho dehydrataci, která je příčinou obtížného transportu tráveniny střevem. Amplituda nepropulsivního typu rytmických kontrakcí tlustého střeva je obvykle zvýšena. Tonus análního svěrače je velmi zvýšen, reflexní relaxace odpovídající na rektální distanci je redukována. Tento stav v kombinaci s necitlivostí na normální stimuly pro defekaci je odpovědný za centrální účinky látek, nazývané jako morfinem-indukovaná zácpa. (11)

Žlučový systém.

Po podání deseti miligramů morfin-sulfátu subkutánně, se stáhne Oddiho sfinkter a tlak v žlučovodu může stoupnout během patnácti minut více jak desetkrát. Tento stav může přetrvat dvě a více hodin. Tlak v žlučníku může být také zvýšen a vykazuje příznaky, které se mohou lišit od epigastrické bolesti typické pro biliární koliku. Podání atropinu může částečně antagonizovat účinky morfinu na vznik biliární koliky.

<u>Ostatní hladké svaly</u>

Močovody a močový měchýř.

Terapeutické dávky morfinu mohou zvýšit tonus a amplitudu kontrakcí močovodu, ale účinek může být variabilní. Když se projeví význačný antidiuretický účinek látek a je snížen proud moči, močovod je nečinný.

Morfin inhibuje reflex močení, jak tonus zevního svěrače, tak i objem moči v močovém měchýři je zvýšen, někdy je nutná katetrizace po podání terapeutických dávek morfinu. Stimulace buď μ nebo δ receptorů v mozku nebo spinální míše se projeví podobným účinkem na motilitu měchýře. Na tyto účinky opioidů v močovém měchýři se vyvíjí tolerance.

Děloha.

Když je děloha působením oxytocinu hyperaktivní, morfin má tendenci přivést tonus, frekvenci a amplitudu kontrakcí k normálu. Parenterální podání opioidů dvě až čtyři hodiny před porodem může vést k přechodné respirační depresi u novorozence kvůli transplacentárnímu prostupu opioidů. Tento stav může být léčen podáním naloxonu.

Kůže

Terapeutické dávky morfinu způsobují dilataci podkožních cév. Na kůži obličeje, krku a horní části hrudníku se často objevuje flush. Tyto změny jsou částečně způsobené uvolněním histaminu, histamin může být zodpovědný za svědění a pocení po systémovém podání morfinu. Histamin se pravděpodobně uvolňuje v takovém množství, že v místě aplikace způsobí kopřivku. Tyto účinky morfinu nelze antagonizovat naloxonem, protože nejsou zprostředkovány opioidními receptory. Kopřivka je častá a nepříjemná komplikace po podání opioidů. Může být způsobena jak intraspinálním tak systémovým podáním opioidů, ale častěji a ve větší intenzitě se objevuje po intraspinálním podání. Účinek je zprostředkován z větší části přes zadní rohy míšní a je antagonizován naloxonem.

Imunitní systém

Účinky opioidů na imunitní systém jsou komplexní. Opioidy modulují imunitní funkce přímým účinkem na buňky imunitního systému a nepřímo jsou zprostředkovány přes centrálně zprostředkovaný neuronální mechanismus. Zdá se, že akutní centrální imunomodulační účinek opioidů je zprostředkován aktivací sympatického nervového systému, zatímco chronické účinky opioidů mohou vyvolat modulaci funkcí hypotalamicko-hypofyzárních-nadledvinkových os.

Celkové účinky opioidů na imunitní systém se jeví jako supresivní, zvyšuje se náchylnost k infekcím a šíření nádorů, jak bylo pozorováno u experimentálních studií. Opioidy mohou inhibovat nebo podporovat imunitní funkce v závislosti na okolnostech, ve kterých jsou aplikovány. Studie také ukazují, že nepodání opioidu u imunokompromitovaného pacienta s bolestí, může vést akutně ke zhoršení imunitních funkcí. Jednotliví opioidní agonisté mohou mít různý účinek na imunitní funkce. (11)

Tolerance a fyzická závislost

Vývoj tolerance a závislosti po opakovaném užití je charakteristickou vlastnosti všech opioidních látek. **Tolerance** na účinky opioidů a ostatních látek znamená, že látka ztrácí

svoji účinnost a pro dosažení stejných účinků je třeba podávat vyšší dávky. (11) **Fyzickou závislostí** rozumíme stav charakterizovaný rozvojem abstinenčního syndromu při razantním omezení přívodu opioidů, ačkoliv se u některých pacientů neobjeví ani při jejich dlouhodobém užívání. Tento stav je možné navodit třeba i nechtěně při náhlém převedení pacienta léčeného plným agonistou (např. fentanylem) na smíšeného agonistu/antagonistu (např. pentazocin). **Psychická závislost** je pak charakterizována především bažením (*craving*), a s tím spojeným vzorcem chování. (12) Tolerance a dependence jsou fyziologické odpovědi známé u všech pacientů a nejsou znamením závislosti. Např. terapie nádorové bolesti si obvykle žádá dlouhodobou léčbu vysokými dávkami opioidů, vedoucími k toleranci a závislosti. Avšak zneužití u tohoto podání je velmi neobvyklé. Ani přítomnost tolerance a závislosti ani obava, že se mohou rozvinout, by neměly ovlivňovat rozhodování o vhodnosti užití opioidů. Podávání opioidů může být přerušeno u závislých pacientů, jakmile analgetika nejsou potřeba. Klinicky může být dávka postupně snižována o 10% až 20% každý den nebo eventuálně vysazena bez vedlejších příznaků a syndromu z vysazení.

Studie prováděné na zvířecích modelech ukazují důležitost ostatních neurotransmiterů a jejich interakcí s opioidními dráhami ve vývoji tolerance na morfin. Např. blokáda glutamátových účinků antagonistou NMDA-receptorů blokuje morfinovou toleranci. (11)

Kontraindikace

Mezi kontraindikace analgetik-anodyn patři jednoznačně přecitlivělost na některou ze složek přípravku, útlum dechového centra, křečové stavy, delirium tremens, zvýšený nitrolební tlak, závažně poranění hlavy, patologické mozkové stavy a současná léčba inhibitory monoaminooxidázy. (12)

Příklady látek ze skupiny opioidních analgetik

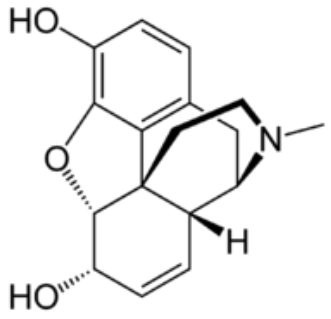
V dnešní době existuje mnoho sloučenin s farmakologickými vlastnostmi podobnými morfinu. Individuální odpovědi pacientů přitom mohou být u různých μ-opioidních agonistů dramaticky odlišné. Například někteří pacienti netolerují morfin, ale snáší ekvianalgetické dávky metadonu a jiní naopak. Proto pokud pacient nesnáší jednu látku z této skupiny, je vhodné vyzkoušet látky jiné.

Opioidní agonisty dělíme na:

- Morfin
- Látky se strukturou podobnou morfinu
- Ostatní agonisté μ-opioidních receptorů

Morfin

Morfin je základní látkou opioidních analgetik a stále zůstává standardem pro hodnocení nových látek. Morfin se získává z opia nebo je extrahován z makové slámy. Opium se získává nařezáváním z nezralých makovic rostliny Papaver somniferum. Mléčná šťáva se suší a získaný prášek tvoří surové opium, které obsahuje velký počet alkaloidů. Jenom pár z nich má klinické využití tj. morfin, kodein a papaverin. Alkaloidy se podle chemické struktury dělí do dvou odlišných skupin, na fenantreny a benzylisochinoliny. Hlavní fenantreny jsou morfin (10% opia), kodein (0,5% opia) a thebain (0,2% opia). Základní benzylisochinolin je papaverin (1% opia), který působí jako spasmolytikum a noskapin (6,0%).



Obr. 2 – Struktura morfinu

U většiny opioidů, včetně morfinu, je účinek po perorálním podání menší než po parenterálním, díky variabilnímu ale význačnému first-pass efektu v játrech. Biodostupnost morfinu v perorální formě je jenom 25 %. Tvar časově závislé křivky koncentrace se také liší podle cesty podání, průběh účinku je delší po perorálním podání. Pokud se přizpůsobíme variabilnímu first-pass metabolismu a clearance morfinu, je možné dosáhnout adekvátního odstranění bolesti i podáním morfinu v perorální formě. Uspokojivá analgesie u pacientů s rakovinou se vyskytuje u velmi širokého rozmezí steady-state koncentrací morfinu v plazmě (16 - 364 ng/ml).

Pokud podáme morfin a většinu opioidů intravenózně, účinek nastává okamžitě. Nicméně více lipofilní sloučeniny účinkují ještě rychleji než morfin po subkutánním podání, protože jsou rozdíly v rychlosti absorpce a vstupu do CNS. Porovnáním morfinu s dalšími více lipofilními sloučeninami jako je kodein, heroin nebo metadon, morfin přechází hematoencefalickou bariérou ve výrazně menší míře.

Malé množství morfinu podané epidurálně nebo intratekálně do spinálního kanálu může vyvolat silnou analgezii trvající 12 až 24 hodin. Morfin se díky svému hydrofilnímu charakteru ve spinální tekutině šíří do koncového mozku a projevují se vedlejší účinky, ke

kterým zejména patří respirační deprese, která se může vyvinout do 24 hodin po dosažení supraspinálních respiračních kontrolních center.

Pokud jsou terapeutické koncentrace morfinu přítomné v plazmě, je jedna třetina vázána na proteiny. Morfin sám nepřetrvává v tkáních, 24 hodin po posledním podání jsou koncentrace v tkáních velmi nízké.

Hlavní dráhou metabolismu morfinu je konjugace s kyselinou glukuronovou. Dva hlavní metabolity jsou morfin-6-glukuronid a morfin-3-glukuronid. V malém množství se také tvoří morfin - 3,6 - diglukuronid. Ačkoli 3- a 6-glukuronid jsou poměrně polární látky, prochází hematoencefalickou bariérou a způsobují významné klinické účinky. Morfin - 6 - glukuronid má farmakologické účinky nerozeznatelné od morfinových. Morfin - 6 - glukuronid podávaný systémově je asi dvakrát účinnější než morfin a to jak u zvířat tak u lidí. Při chronickém perorálním podávání morfinu krevní hladina morfin - 6 - glukuronidu typicky převyšuje hladinu morfinu. Pokud vezmeme v úvahu jeho větší účinnost a stejně tak i vysoké koncentrace v krvi, morfin - 6 - glukuronid může být zodpovědný za většinu analgetické aktivity morfinu u pacientů, kteří dlouhodobě užívají morfin v perorální lékové formě.

Morfin - 6 - glukuronid je vylučován ledvinami. Velmi malé množství morfinu se vylučuje nezměněné. Vylučuje se glomerulární filtrací, primárně jako morfin – 3 - glukuronid. Během prvního dne se vyloučí devadesát procent látky, malé množství morfinu se vyskytuje v moči a stolici pár dní po poslední dávce. (11)

Injekční forma je vhodná pro léčbu silné akutní bolesti, per os SR (slow release) formy s postupným uvolňováním působící 12 hod. nebo až 24 hod. jsou určeny pro chronickou bolest. Pro léčbu průlomové bolesti je vhodný morfin s bezprostředním uvolňováním (IR = immediate release).

Morfin a jemu podobné látky musí být s opatrností podávány u lidí se sníženou plicní funkcí, jako je např. u emfyzému, kyfoskoliózy nebo těžké obezity.

Morfin způsobuje uvolňování histaminu, který může způsobit bronchokonstrikci a vazodilataci. Morfin má potenciál k tomu, aby vyvolal astmatický záchvat. Pokud má pacient v anamnéze astma, měli bychom se vyvarovat podání morfinu.

Látky se strukturou podobnou morfinu

Řada semisyntetických derivátů morfinu jsou relativně jednoduché modifikace morfinu a thebainu.

Kodein, semisyntetické deriváty opiových alkaloidů a mnoho strukturně chemicky vzdálených tříd látek má farmakologické účinky podobné účinkům morfinu. Klinicky použitelné sloučeniny zahrnují morfinany, benzomorfany, metadony, fenylpiperidiny a propionanilidy. Ačkoli dvojdimenzionální zobrazení těchto látek se jeví jako naprosto odlišné, molekulární modely ukazují určité společné strukturální charakteristiky. Mezi důležité vlastnosti opioidů, které mohou být změněny strukturní modifikací, patří jejich afinita k různým typům receptorů, jejich agonistická nebo antagonistická aktivita, rozpustnost v lipidech a jejich odolnost k metabolickému rozkladu. Například blokáda fenolického hydroxylu v poloze 3, jako je u kodeinu a heroinu, drasticky redukuje vazebnost k μ-opioidním receptorům, tyto sloučeniny jsou v organismu konvertovány na morfin nebo 6-acetylmorfin.

Farmakologické vlastnosti opioidů

Obecně jsou opioidy dobře absorbovány z gastrointestinálního traktu, absorpce rektální sliznicí je adekvátní a některé látky se mohou podávat ve formě čípků např. morfin nebo hydromorfon. Lipofilnější látky jsou dobře absorbovány nasální nebo bukální sliznicí a také dobře prochází transdermálně. Opioidy se snadno vstřebávají po subkutánní nebo intramuskulární injekci a adekvátně prostupují spinální míchou po epidurálním nebo intratekálním podání. U velmi lipofilních látek jako je hydromorfon nebo fentanyl dochází k rychlé absorpci spinálními nervovými tkáněni, tato rychlá absorpce způsobí velice lokalizovaný účinek a segmentální analgesii. Délka účinku je kratší, protože látka je distribuována přímo v systémové cirkulaci a vážnost respirační deprese může být přímo úměrná koncentraci látek v plazmě, díky menšímu stupni šíření do zadního mozku. Nicméně, u pacientů, kterým byl epidurálně nebo intratekálně podán fentanyl, musí být monitorována respirační deprese.

Všechna opioidní analgetika jsou metabolizována v játrech, tyto látky se mohou s opatrností používat u pacientů s jaterním onemocněním. Může se ale vyskytnout zvýšená biodostupnost po perorálním podání, nebo může docházet ke kumulaci léčiva. Renální onemocnění také alterují farmakokinetiku opioidů.

μ-opioidní agonisté nezpůsobují uvolnění histaminu, stejně jako deriváty fentanylu, mohou být vhodnou alternativou u pacientů s astmatem.

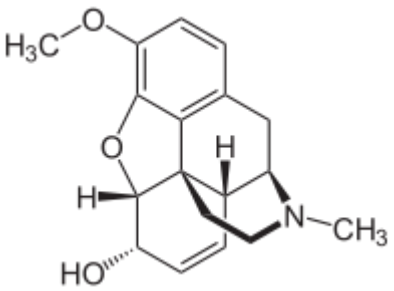
Akutní opioidní toxicita

Akutní opioidní toxicita vzniká při klinickém předávkování, při náhodném předávkování u drogově závislých nebo tehdy pokud chtěl uživatel spáchat sebevraždu. Příležitostný typ pozdní toxicity se může vyskytnout po injekci opioidů do podchlazené kůže nebo u pacientů s nízkým tlakem krve a v šoku. Léčivo se plně nevstřebává, proto by měly být podávány nižší dávky. Je těžké definovat přesnou dávku, která u člověka vyvolá toxické a letální účinky.

Pacienti, kteří se předávkovali opioidy, jsou obvykle otupělí nebo vysoké dávky mohou vyvolat až kóma. Dochází k útlumu dýchání, pacient dýchá velmi pomalu a měkce, nebo nedýchá vůbec a může být cyanotický. Krevní tlak mají pacienti nízký. Zorničky mají velikost špendlíkové hlavičky, ale u vážné hypoxie mohou být dilatované. Tělesná teplota klesá, kůže je vlhká a chladná. Svaly jsou ochablé, čelist je relaxovaná, jazyk může zapadnout a blokovat dýchací cesty. Smrt nastává většinou na respirační selhání. Triáda kóma, zorničky špendlíkové hlavičky a útlum respirace silně svědčí pro otravu opioidy. Při terapii akutní intoxikace opioidy se prvně stabilizuje dýchání pacienta - zprůchodněním dýchacích cest a umělou ventilací. U vážné deprese dechu je řešením podání antagonisty *naloxonu*. Opatrně se naloxon musí podávat u pacientů s abstinenčním syndromem, kteří mohou být extrémně citliví na podání naloxonu.

Kodein

Kodein je methylmorfin. Methyl substituuje hydroxylovou skupinu.



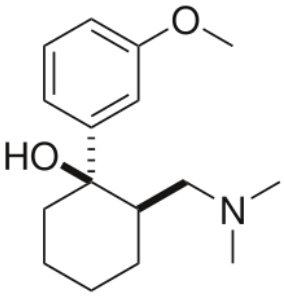
Obr. 3 - Struktura kodeinu

V porovnání s morfinem, má kodein jak šedesát procent analgetické účinnosti, tak depresivního účinku na dechové centrum. Kodein, stejně jako levorfanol, oxykodon nebo metadon, má vysokou účinnost jak po perorálním tak parenterálním podání. Kodein je metabolizován v játrech a jeho metabolity jsou vylučovány hlavně močí, zejména v inaktivní formě. Malá část kodeinu se v organismu metabolizuje na morfin, který je zodpovědný za analgetickou účinnost kodeinu. Antitusický účinek je vyvolán vazbou kodeinu na jiné receptory. Poločas kodeinu v plazmě je dvě až čtyři hodiny. Konverze kodeinu na morfin je metabolizována cytochromem P450

enzymem CYP2D6. (11) Pokud je zvýšena aktivita této izoformy, je kodein výrazněji metabolizován na morfin, a zvyšuje se tak nejenom analgetická účinnost kodeinu, ale i riziko nežádoucích účinků. Naproti tomu v případě omezené aktivity této izoformy je jeho analgetická účinnost výrazně snížena. (12)

Samotný kodein je analgeticky slabý, používá se v kombinacích, nejlépe s paracetamolem. (14)

Tramadol



Obr. 4 - Struktura tramadolu

Je syntetický analog kodeinu, který je slabý μ-opioidní agonista. Afinita tramadolu k μ-opioidním receptorům je 1/6000 v porovnání s morfinem. Dále inhibuje zpětný neuronální příjem serotoninu a noradrenalinu, tato inhibice je také částečně zodpovědná za analgetický efekt a tento účinek je do jisté míry analogický antidepresivům. Tramadol je podáván jako racemická směs, v této formě je účinnější než samotný enantiomer. Tramadol má stejný účinek jako ostatní slabé opioidy. V terapii slabé bolesti je tramadol stejně účinný jako morfin nebo meperidin. U terapie silné nebo chronické bolesti je tramadol málo účinný. Účinek nastupuje do jedné hodiny po perorálním podání, maximum účinku je po dvou až třech hodinách. Délka trvání analgesie je kolem šesti hodin. Maximální doporučená denní dávka je 400 miligramů.

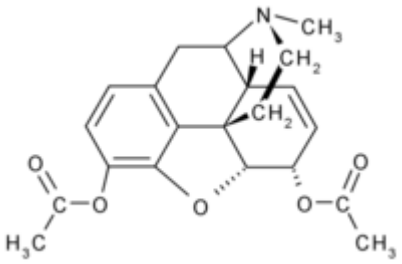
K běžným vedlejším účinkům tramadolu patří nauzea, zvracení, závratě, suchost v ústech, sedace a bolest hlavy. Respirační deprese je menší než po ekvivalentních dávkách morfinu a obstipace je menší než po ekvivalentních dávkách kodeinu. Tramadol může vyvolat epileptické záchvaty, zejména u pacientů s predispozičními faktory. Tramadolem indukovanou analgesii není možné zvrátit naloxonem, respirační deprese lze naloxonem zvrátit. Ačkoli návykový potenciál tramadolu je nejistý, měli bychom se vyvarovat podání u pacientů se sklonem k závislosti. Protože inhibuje zpětné vychytávání serotoninu, neměl by být užíván současně s inhibitory monoaminooxidasy. (11)

I u tramadolu hraje významnou roli cytochrom P450 2D6, který je potřebný k jeho přeměně na aktivní metabolit, O-demethyltramadol, a proto u osob s jeho sníženou aktivitou bývá nutné podání vyšších dávek. (12)

Výhodná je kombinace tramadolu s paracetamolem. (14)

Tapentadol je látka, která působí jako agonista opioidních receptorů a současně inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu s analgetickou účinností srovnatelnou se silnými opioidy. Dle SPC se však k terapii nádorové bolesti nevyužívá. (25)

Heroin

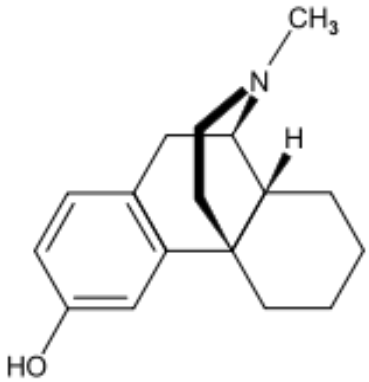


Obr. 5 – Struktura heroinu

Diacetylmorfin, heroin, se připravuje acetylací morfinu v poloze 3 a 6. V organismu je rychle hydrolyzován na 6 - monoacetylmorfin, který je dále hydrolyzován na morfin. Heroin i jeho metabolit 6 - MAM jsou vysoce lipofilní látky, které velmi dobře prostupují do mozku. Morfin a 6 - MAM jsou zodpovědné za farmakologické účinky heroinu. Heroin bývá zneužíván jako droga.

Ostatní agonisté μ-opioidních receptorů

Levorfanol a jemu podobné látky

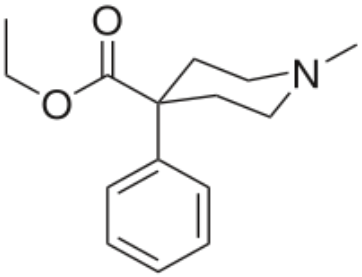


Obr. 6 Struktura levorfanolu

Levorfanol je jediný agonista μ-opioidních receptorů, jehož chemická struktura je založena na struktuře morfinanu.

Farmakologické účinky levorfanolu jsou podobné účinkům morfinu. Z nežádoucích účinků méně způsobuje nauzeu a zvracení. Je méně účinný po perorálním podání, po parenterálním podání je stejně účinný jako kodein a oxykodon. Na jeho účinky může vznikat závislost.

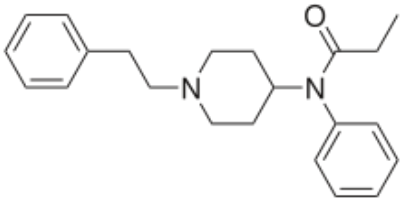
Meperidin a jemu podobné látky



Obr. 7 - Struktura meperidinu

Základní chemickou strukturou těchto látek je fenylpiperidin. Meperidin (synonymum petidin) je převážně agonista μ-opioidních receptorů. Z důvodu toxicity není meperidin doporučován pro léčbu chronické bolesti a nemůže být používán déle než 48 hodin. Podobnou chemickou strukturu mají také *difenoxylát a loperamid,* které ovšem nevykazují analgetický účinek, ale používají se jako antidiarhoika. (11)

Fentanyl a jemu podobné látky



Fentanyl je syntetický opioid odvozený od fenylpiperidinu. Další léčivé látky od něj odvozené jsou *sufentanil, alfentanil a remifentanil*. Všechny tyto látky působí jako μ-agonisté. (11)

Obr. 8 - Struktura fentanylu

Fentanyl a sufentanil

Analgetický účinek těchto látek je podobný morfinu, sufentanil je přibližně tisíckrát účinnější než morfin. Fentanyl i sufentanil jsou rozpustnější v lipidech než morfin, hrozí u nich opožděná respirační deprese. Mají krátký biologický poločas, a proto se často používají v lékových formách s modifikovaným uvolňováním.

Po podání fentanylu se stejně jako u ostatních μ-agonistů může vyskytnout nauzea, zvracení a svědění. Fentanyl a jeho deriváty zpomalují srdeční frekvenci a mírně snižují krevní tlak, nezpůsobují uvolňování histaminu, a tím pádem jsou kardiovaskulárně stabilní.

Tyto látky se podávají jako analgezie během chirurgických operací, intravenózně nebo epidurálně k terapii postoperační bolesti, nádorové bolesti nebo ve formě náplastí k terapii chronické nádorové bolesti.

Fentanyl se podává ve formě intranazálního spreje k terapii průlomových bolestí. V této formě má ultrarychlý nástup účinku. (11) Nástup účinku je během 7 minut a plazmatickou hladinu udrží průměrně hodinu. (23)

Další možností terapie průlomové bolesti je podání perorálního transmukosálního fentanyl citrátu ve formě využívající nanotechnologie umožňující optimální dodání účinné látky a snížení vedlejších nežádoucích účinků. Tato léková forma reflektuje potřeby terapie průlomové bolesti, má rychlý nástup účinku a krátký průběh. (22)

Fentanyl se také často podává ve formě transdermální náplasti. Výhodou této lékové formy je velmi stabilní plazmatická koncentrace fentanylu. Ve srovnání s jinými opioidy byl u fentanylu v této lékové formě zaznamenán nižší výskyt obstipace. (14)

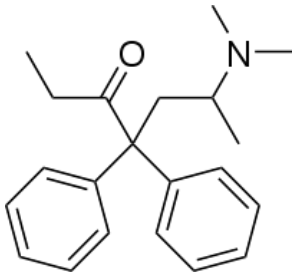
Alfentanil a remifentanil

Tyto sloučeniny byly vyvinuty s cílem zlepšit farmakokinetické vlastnosti fentanylu a sufentanilu zejména nástup a délku trvání účinku. Mají rychlejší nástup účinku, eliminační poločas je 1-2 hodiny. Délka účinku alfentanilu je závislá na dávce a délce podávání.

Farmakologické vlastnosti jsou podobné účinkům fentanylu a sufentanilu. Mají i stejný výskyt nežádoucích účinků.

Tyto látky se využívají k analgezii během krátkých chirurgických zákroků, alfentanil se používá k intraspinální terapii bolesti.

Metadon a jeho deriváty



Metadon je dlouhodobě působící μ-opioidní agonista s farmakologickými vlastnostmi podobnými morfinu.

Metadon je látka, která se u nás k terapii nádorové bolesti nevyužívá. Užívá se k terapii při závislosti na opioidech a k terapii závislosti na heroinu.

Obr. 9 – Struktura metadonu

Propoxyfen

Je strukturně podobný metadonu. Jeho analgetická účinnost je poloviční než analgetická účinnost kodeinu. Analgetický účinek 90-120 mg propoxyfenu odpovídá 60 mg kodeinu. Účinnost propoxyfenu zvyšuje jeho současné podání s kyselinou acetylsalicylovou.

Propoxyfen se podává k terapii mírné bolesti. Často se kombinuje se dalšími analgetiky.

Opioidní agonisté/antagonisté a parciální agonisté

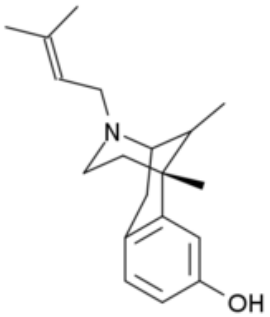
Nalbufin a *butorfanol* jsou kompetitivní μ-opioidní antagonisté a jejich analgetický účinek je vyjádřen agonistickým působením na κ-receptorech. *Buprenorfin* je částečný agonista na μ-receptorech.

Podnětem pro zavedení látek se smíšeným agonisticko/antagonistickým účinkem byla potřeba látek s nižším tlumivým účinkem na respirační centrum a s nižším návykovým potenciálem.

V současné době je však použití limitováno nežádoucími vedlejšími účinky a limitovanými analgetickými účinky.

Pentazocin

Pentazocin má agonistické působení na κ-receptorech a slabý antagonistický nebo parciální agonistický účinek na μ-receptorech.



Obr. 10 - Struktura pentazocinu

Účinky pentazocinu na centrální nervový systém jsou podobné účinkům morfinu včetně analgezie, sedace a respirační deprese.

Vysoké dávky pentazocinu (60 až 90 mg) vyvolávají dysforické a psychomimetické účinky. Pentazocin zvyšuje koncentraci katecholaminů v plazmě a ty jsou pak zodpovědné za zvýšení krevního tlaku a další účinky na srdce.

Pentazocin účinkuje jako slabý antagonista nebo parciální agonista μ-opioidních receptorů. Nízké dávky (20 mg podaných parenterálně) působí stejný útlum respiračního centra jako 10 mg morfinu, ale zvyšujícím se dávkám pentazocinu neodpovídá proporcionálně účinek na dechové centrum.

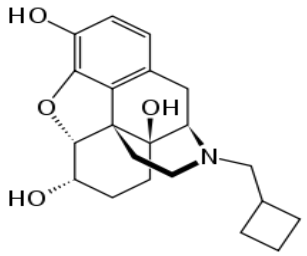
Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří sedace, pocení, závratě, nauzea se vyskytuje také, ale zvracení méně často než po morfinu. Respirační depresi způsobenou vysokými dávkami pentazocinu lze antagonizovat podáním naloxonu. Po subkutánním nebo intramuskulárním podání může pentazocin dráždit tkáně, opakované podání může způsobit rozsáhlou fibrózu subkutánní a svalové tkáně.

Při častém a opakovaném podání pentazocinu se vyvíjí tolerance na analgetické účinky pentazocinu. Vysoké dávky pentazocinu podané pacientům závislým na morfinu vyvolají abstinenční příznaky z důvodu jejich antagonistického působení na μ-opioidních receptorech.

Protože se při perorálním podání pentazocinu méně často vyskytuje návyk, je toto podání preferováno.

Pentazocin je dobře absorbován gastrointestinálním traktem nebo při subkutánním nebo intramuskulárním podání. Maximum účinku se vyskytuje u subkutánního podání po 15 minutách až 1 hodině, u perorálního podání po 1 až 3 hodinách. (11, 14)

Nalbufin



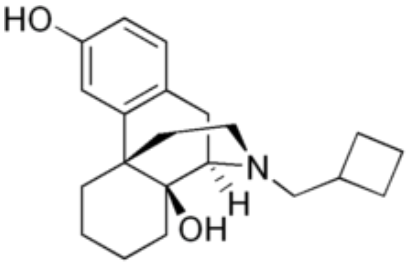
Obr. 11 - Struktura nalbufinu

Agonisticko/antagonistické účinky jsou kvalitativně podobné účinkům pentazocinu. Nalbufin má větší antagonistický účinek na μ-receptorech a tím pádem vyvolává menší dysforické účinky než pentazocin. (11)

Intramuskulární podání 10 mg nalbufinu vyvolá ekvianalgetické účinky jako 10 mg morfinu.

Nalbufin tlumí dechové centrum stejně jako morfin. Nalbufin vykazuje stropový efekt, při dávkách vyšších jak 30 mg nedochází k dalšímu zvýšení depresivního účinku na dechové centrum. Nalbufin nezvyšuje srdeční práci a krevní tlak, proto je jeho použití vhodné u pacientů s akutním infarktem myokardu.
Dlouhodobé podávání nalbufinu může vyvolat fyzickou závislost. (14)

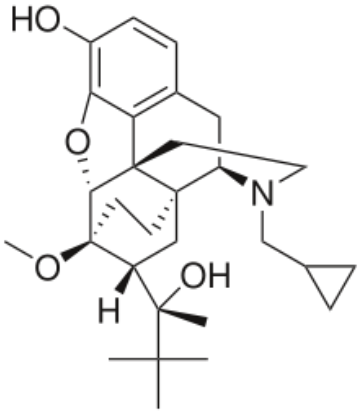
Butorfanol



Obr. 12 – Struktura butorfanolu

Butorfanol je morfinanový derivát s profilem účinku podobným pentazocinu. Jako u pentazocinu analgetické dávky butorfanolu zvyšují pulmonální arteriální tlak a srdeční práci, systémový tlak je lehce snížen. Incidence psychomimetických vedlejších účinků je nižší než u ekvianalgetických dávek pentazocinu, jejich kvalitativní účinek je podobný. (14)

Buprenorfin



Obr. 13 – Struktura buprenorfinu

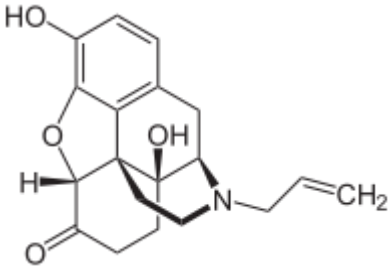
Je polysyntetický, vysoce lipofilní opioid odvozený od thebainu. Je 25-50 krát účinnější než morfin. Je to agonista μ-opioidních receptorů, antagonista na κ-opioidních receptorech.
Buprenorfinem vyvolaná analgezie a ostatní účinky na CNS jsou podobné účinkům morfinu. Průběh účinku je obvykle delší než u morfinu. Buprenorfin antagonizuje respirační depresi způsobenou anestetickými dávkami fentanylu. Buprenorfin je relativně dobře absorbován všemi cestami. (10)

V transdermální formě se aplikuje na 72 hod. Sublingvální forma je při léčbě TDS buprenorfinem vhodná pro průlomovou bolest. Tento opioid lze užít i v rámci rotace silných opioidů. (14)

Opioidní antagonisté

Tato skupina látek sice neslouží ke kontrole bolesti, ale využívá se při předávkování opioidy k antagonizování jejich účinků. Relativně malá změna struktury opioidů vede ke změně agonistického účinku na antagonistický. (10)

Naloxon



Obr. 14 – Struktura naloxonu

Je kompetitivním antagonistou na opioidních receptorech. Podává se nitrožilně titračně při útlumu dechu (při frekvenci dechů ≤8/min) z předávkování opioidů, při tom je však nutné počítat s možností návratu útlumu dechu, protože trvání účinku naloxonu je krátké (poločas 1-2 hod). Naloxon antagonizuje i ostatní účinky opioidů, jako např. pruritus, nauzeu, zvracení, retenci moče.

Naltrexon

Je perorálně účinný kompetitivní antagonista na opioidních receptorech. Používá se zejména v adiktologii při léčbě závislosti na opioidech (ke snížení „cravingu“, tj. bažení po droze). (10)

Tabulka 2

Ekvianalgetické dávky silných opioidů

Morfin s.c.(i.m.)	10	20	30	40	50	60	80	100	100
Morfin p.o.	30	60	90	120	150	180	240	300	600
TTS fentanyl µg/hod	12,5	25		50		75	100	125	150
TTS fentanyl mg/24hod	0,3	0,6		1,2		1,8	2,4	3,0	6,0
Oxykodon p.o.	20	40	60	80	100	120	160	200	400
Buprenorfin i.m.	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,4		
Buprenorfin s.l. v mg/24hod	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,2		
TDS buprenorfin v mg/24hod		0,84	1,26	1,68	2,10	2,52	3,36		
TDS buprenorfin µg/hod		35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon i.m.	1,5								
Hydromorfon p.o.	4	8	12	16	20	24			
Petidin - meperidin i.m.	100								
Petidin p.o.	300								
Piritramid i.m.	15	30	45						
Nalbufin	20								
Tramadol p.o.	150	300	450	600					
Tramadol i.m./i.v.	100	200	300	400					
Dihydrokodein p.o.	120	240	320						

Základním porovnávacím parametrem je analgezie navozená 10 mg morfinu s.c.. Přepočet má orientační hodnotu a je nutno brát v úvahu četné interindividuální diference (věk, aktuální bolest, jde-li o první setkání s opioidy, vedlejší efekty, vnímavost na opioidy, cestu podání). Podle toho je vhodné vypočtenou dávku ještě přizpůsobit.

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

Převzato z: Doležal, T. a kol. (2008)

Tabulka 3

Přehled silných opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Trvání účinku	Obvyklá počáteční dávka	Maximální denní dávka
Morfin s rychlým uvolňováním *	p.o., p.r., s.c., i.v.	20-30 min.	4-6 hod.	10 mg á 4 hod.	není stanovena
Morfin s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	3-5 hod.	12 hod.	30 mg á 12 hod.	není stanovena
Fentanyl TTS	náplast	8-12 hod.	72 hod.	25 µg/h	není stanovena
Oxykodon s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	1-3 hod.	8-12 hod.	10 mg á 12 hod.	není stanovena
Buprenorfin s rychlým uvolňováním	sublingv.	0,5-1 hod.	8 hod.	0,2 mg á 8 hod.	0,4 mg á 8 hod.
Buprenorfin TDS **	náplast	10-12 hod.	72 hod.	35 µg/h	140 µg/h
Hydromorfon s řízeným uvolňováním	p.o.	3-5 hod.	12 hod.	4 mg á 12 hod.	není stanovena

* Ekvianalgetické poměrné dávky:

p.o. : p.r. = 1 : 1

p.o. : s.c. = 2-3 : 1

p.o. : i.v. = 3 : 1

** Novější klinická data naznačují, že lze bezpečně podat i dávky vyšší.

Převzato z: Rokyta R. a kol. (2006)

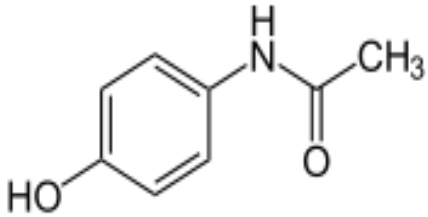
2.2.3.2 Neopioidní analgetika

Tato skupina látek se dělí na analgetika - antipyretika a nesteroidní antiflogistika, která se dále dělí.

Tyto látky mají některé společné vlastnosti. Jsou indikovány především k terapii nocicepční somatické a viscerální bolesti. Mohou být podávána v monoterapii nebo v kombinaci s opioidy. Mají definovanou denní dávku. Podávání vyšších dávek obvykle nevede ke zvýšení účinku, avšak narůstá riziko závažných nežádoucích účinků. (2)

Analgetika-antipyretika

Paracetamol



Obr. 15 – Struktura paracetamolu

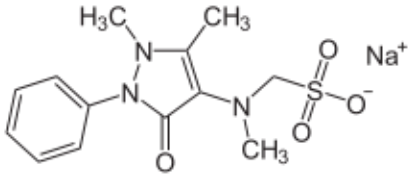
Patří mezi relativně nejbezpečnější analgetika. Je to látka s nízkou vazbou na plazmatické bílkoviny a rovnoměrnou distribucí v celém organismu. Má analgetický a antipyretický účinek bez protizánětlivého účinku. Podstatou antipyretického účinku paracetamolu je inhibice tvorby PGE2 v termoregulačním centru v hypotalamu, mechanismus jeho analgetického působení zůstává nejasný. Je velmi pravděpodobné, že jde o centrální mechanismus na úrovni mozku a míchy.

Pro dospělého je analgeticky účinná dávka 500-1000 mg v maximální denní dávce 4000 mg, odstup mezi jednotlivými dávkami musí být 4 hodiny. U dětí je doporučená jednotlivá dávka až 15 mg/kg a neměla by být překročena maximální denní dávka 90 mg/kg. Jednotlivé dávky se podávají v 6-ti hodinových intervalech.

Aditivní analgetický účinek má kombinace s NSA, opioidy (kodein, tramadol, oxykodon) a kofeinem. Paracetamol je možné podávat i u renální insuficience, neovlivňuje koagulační kaskádu, nevyvolává iritaci gastrointestinálního traktu a v terapeutických dávkách je využitelný po krátkou dobu i u chronické hepatopatie (aktivní jaterní onemocnění je však kontraindikací).

Využívá se k terapii mírné až střední bolesti, u nádorových bolestí aditivně s opioidy. (14)

Metamizol



Obr. 16 - Struktura metamizolu

Má velmi dobrou analgetickou účinnost, bez vážného gastrointestinálního rizika a neovlivňuje agregaci trombocytů. Není vhodný pro dlouhodobé podávání – riziko závažné agranulocytózy. Jednotlivá denní dávka je 500 - 1000 mg, maximální denní dávka u dospělého člověka je 4000-6000 mg. (3, 14)

Nesteroidní antiflogistika

Je to velmi heterogenní skupina účinných analgetik. Analgetický účinek těchto látek je závislý na velikosti dávky. Další výhodnou vlastností u NSA je minimální tolerance i při dlouhodobém používání a neexistence fyzické závislosti.

Mechanismus účinku nesteroidních antiflogistik

Tyto látky působí jako inhibitory cyklooxygenázy. Cyklooxygenáza má dvě izoformy, COX 1 je konstitutivní, enzym zodpovědný za tvorbu prostaglandinů důležitých pro funkci některých orgánů. Z inhibice tohoto enzymu vyplývá řada nežádoucích účinků. COX 2 je indukovaná izoforma, objevuje se při poškození tkáně a je zodpovědná za zánětlivý proces. Prostaglandiny syntetizované působením COX 2 podporují zánětlivé pochody tím, že vyvolávají vazodilataci se zvýšenou permeabilitou cév a zvýšeným výstupem tekutin a že senzibilizují receptory bolesti v postižené oblasti. (10)

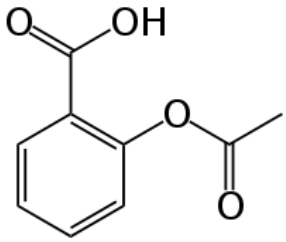
Jednou z hlavních nevýhod NSA je riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků, zejména krvácení do gastrointestinálního traktu. To je zvýšené nejen u vředové choroby a po vyšších dávkách, ale i u starších osob (nad 65 let), při současném podávání kortikoidů, antikoagulancií nebo dalších NSA. Kromě toho zvyšují NSA u seniorů poněkud riziko závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků (infarktu myokardu, iktu, hypertenze) a poškození ledvin. Proto se doporučuje dávat u seniorů přednost paracetamolu, opioidům, případně jejich kombinací před NSA. Relativní riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků je u různých NSA různé. (3)

Během podávání nesteroidních antiflogistik se mohou projevit nežádoucí účinky. Může se projevit poškození žaludeční a střevní sliznice, oslabení kontrakcí uteru, retence vody a solí, dlouhodobé zneužívání vyvolává insuficienci ledvin (intersticiální nefritidu, nekrózu

papil). Pro snížení gastrointestinálních nežádoucích účinků je lepší tyto látky podávat společně s jídlem nebo mlékem. (10)

Při podání nesteroidních antiflogistik je třeba vždy zvážit kardiovaskulární a gastrointestinální rizika a případně k terapii přidat gastroprotektivní (např. omeprazol) nebo kardioprotektivní léčbu. (3)

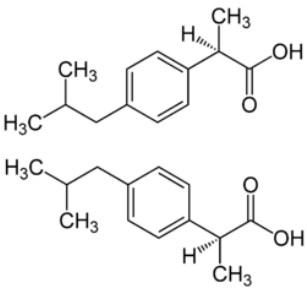
Kyselina acetylsalicylová



Jako analgetikum už byla překonána jinými, účinnějšími a někdy i bezpečnějšími NSA, zejména ibuprofenem. Maximální denní dávka pro indikaci léčba bolesti je 3000 mg. (3)

Obr. 17 - Struktura kyseliny acetylsalicylové

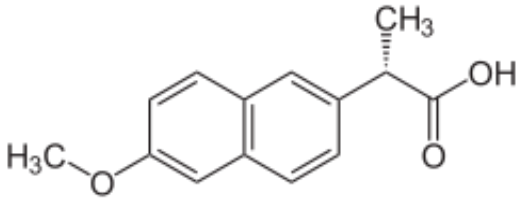
Ibuprofen



Patří mezi deriváty kyseliny propionové. Podává se jako racemát. Je gastrointestinálně nejšetrnějším klasickým NSA. Podává se v jednotlivé denní dávce 200-800 mg. Nástup účinku je za 15-20 minut. Maximální denní dávka je 2400 mg. (3)

Obr. 18 - Struktury obou enantiomerů ibuprofenu

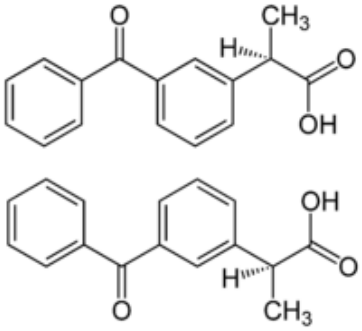
Naproxen



Má z derivátů kyseliny propionové nejdelší poločas (13 hodin). Nástup účinku je 120 minut. (3) Dostupný je jako báze nebo sodná sůl. Preparáty se sodnou solí mají rychlý nástup účinku, a proto jsou vhodné pro akutní bolest (pooperační bolest). (14)

Obr. 19 - Struktura naproxenu

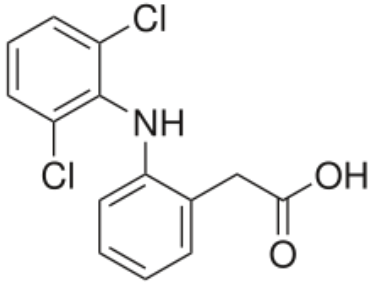
Ketoprofen



Obr. 20 - Struktura obou enantiomerů ketoprofenu

Účinná forma je pravotočivý enantiomer. Má rychlejší nástup účinku. Má vysoké riziko gastrointestinálního krvácení. Maximální denní dávka je 300 mg. (3)

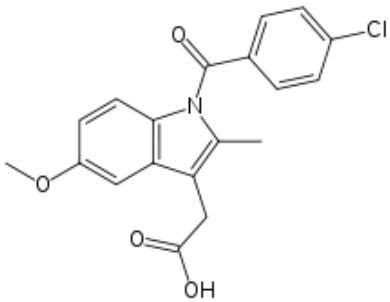
Diklofenak



Obr. 21 Struktura diklofenaku

Je derivát fenyloctové kyseliny. Diklofenak patří mezi mezi klasická NSA s menším rizikem krvácení z peptického vředu. Rychlost nástupu účinku u lékové formy s normálním uvolňováním je 30 minut. Podává se v přípravcích s rychlým nástupem účinku, normálním uvolňováním nebo i v retardovaných lékových formách. Maximální denní dávka je 150 mg. (3, 10)

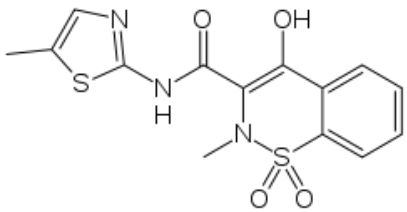
Indometacin



Obr. 22 – Struktura indometacinu

Má silný analgetický účinek, ale také vysoké riziko krvácení. Je nevhodný pro dlouhodobé podávání. Krátkodobě se podává v maximální denní dávce 200 mg. Výhodou je podání ve formě čípku. (3)

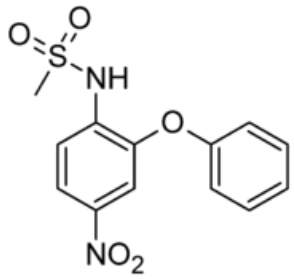
Meloxikam



Patří mezi oxikamy, společně např. s piroxikamem. Jeho výhodou je dlouhý poločas účinku umožňující dávkování jedenkrát denně, má však pomalejší nástup účinku. Maximální denní dávka je 15 mg. (3)

Obr. 23 - Struktura meloxikamu

Nimesulid



Má dobrý analgetický efekt, kromě nežádoucích účinků na gastrointestinální trakt je také hepatotoxický. Maximální denní dávka je 200 mg. (3)

Obr. 24 - Struktura nimesulidu

Celekoxib, etorikoxib, parekoxib

Patří mezi nesteroidní antiflogistika, selektivní inhibitory COX 2. Využívají se k terapii bolesti. V ČR zatím nejsou registrované pro terapii nádorové bolesti. (24)

Tabulka 4

Přehled nejčastěji užívaných neopioidních analgetik

Analgetika - antipyretika					
Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
paracetamol	p.o., p.r., i.v.	30 min	4 × 500-1000	4 × 1000	
metamizol	p.o., i.v.	30 min	4 × 500	6 × 1000	Není vhodný k dlouhodobé léčbě –riziko závažné agranulocytózy
COX 2 – neselektivní NSA					
Ibuprofen	p.o.	15-20 min	4 × 400	4 × 600	
Diklofenac	p.o., p.r., i.m., i.v.	30 min	3 × 50	3 × 50	
Naproxen	p.o.	120 min	2 × 250	2 × 500	
Indometacin	p.o., p.r.	60 min	2 × 50	2 × 100	
COX 2 – preferenční					
nimesulid	p.o.	30-60 min	2 × 100	2 × 100	Pacienty lépe snášen než neselektivní NSA
meloxikam	p.o., p.r.	90 min	1 × 15	1 × 15	Pacienty lépe snášen než neselektivní NSA

Převzato z: Doležal T. a kol. (2008), Rokyta R. a kol. (2006), Doležal T. a kol. (2009)

2.2.3.3 Koanalgetika – adjuvantní analgetika

Primární indikací léků této heterogenní skupiny není bolest. Přesto mohou mít také významný analgetický efekt. V léčbě onkologické bolesti je užíváme současně s analgetiky, a to v léčbě takových bolestivých stavů, které se samotnými analgetiky nedaří uspokojivě zvládnout. (2)

Pro podávání koanalgetik u nádorového onemocnění existuje řada pravidel, ke kterým patří např. optimalizace dávky opioidu před nasazením koanalgetika, výběr vhodného koanalgetika dle celkového stavu pacienta, charakteru a intenzity bolesti, koanalgetikum se začíná podávat v malé dávce ve večerních hodinách, dávka se postupně zvyšuje, pro posouzení analgetického přínosu daného léku je třeba podávat dostatečnou dávku dostatečně dlouhou dobu (2 týdny), není vhodné začít současně podávat více koanalgetik.

Koanalgetika v léčbě onkologické bolesti dělíme na víceúčelová, která mají v léčbě bolesti široké použití, a na koanalgetika určená pro léčbu určitého typu onkologické bolesti (neuropatické bolesti, bolesti z metastáz z kostí atd.).

Víceúčelová koanalgetika

Kortikoidy

Kortikoidy jsou indikovány v onkologii u mnoha bolestivých stavů. K těmto stavům patří např. bolest při kostních metastázách, neuropatická bolest z infiltrace nebo komprese nervových struktur, bolest působená obstrukcí dutých orgánů (např. ureter, střevo), bolest při napínání pouzdra orgánů zvětšených nádorem (játra, ledviny), bolest hlavy při intrakraniální hypertenzi působené nádorem.

Ostatní symptomy nádorového onemocnění jako např. nevolnost, zvracení, nechutenství a únavu lze také ovlivnit kortikoidy.

Neexistuje standardní dávkování kortikoidů. Analgetický účinek kortikoidů se dostavuje poměrně rychle. Pokud nenastane během 5-7 dní zřetelná úleva, je obvykle vhodné kortikoidy zcela vysadit. (14)

V této indikaci se v České Republice nejčastěji používá dexametazon, prednison a metylprednison.

α-sympatomimetika

Systémově podávaný **klonidin** přináší určitou úlevu od bolesti asi u jedné čtvrtiny pacientů.

Významným nežádoucím účinkem je somnolence a hypotenze. (14)

Klonidin je agonista α_2-adrenergních receptorů, který se dlouhou dobu používá v Evropě ke spinální analgesii a od roku 1996 ho FDA schválila k intratekálnímu použití.

Intratekálně podaný klonidin je známý svými centrálně zprostředkovanými neopioidními antinociceptivními účinky. Váže se na α_2-receptory presynaptické membrány malých primárních aferentních neuronů ve spinální míše, výsledkem je hyperpolarizace a snížené uvolňování neurotransmiterů vyvolávajících bolestivé signály. Dochází také k aktivaci spinálních cholinergních neuronů, které mohou zvyšovat analgetické účinky.

Klonidin je účinný i v terapii nádorové bolesti, kdy se užívá v kombinaci s morfinem a nebo bupivakainem. Účinkuje synergisticky s opioidy. Nežádoucí účinky, které mohou být spojené s podáním klonidinu, jsou nauzea, závratě, zmatenost, sedace (způsobená působením před locus coeruleus), ortostatická hypotenze, bradykardie a suchost v ústech. Deprese, nespavost a tzv.“noční můry“ jsou také spojovány s intraspinálním podáním klonidinu. Rebound hypertenze se objevila po náhlém vysazení intraspinálně podávaného klonidinu. (19)

Tizanidin je využívám především jako myorelaxans, popř. jako analgetikum u bolestí s výraznou myofasciální složkou. Podle novějších dat má analgetický účinek také u některých neuropatických a fantomových bolestí. (14)

Neuroleptika

Analgetický účinek neuroleptik je poměrně nevýrazný. Pouze u **olanzapinu** existují data o vlastní analgetické účinnosti u nádorové bolesti. Hlavními indikacemi jsou u onkologických pacientů delirantní stavy, obtížně zvládnutelná nevolnost a zvracení, pruritus a škytavka. (14)

Kombinace neuroleptik s antidepresivy jsou doporučovány u úporných neuropatických a neuralgických bolestí. (15)

Levomepromazin je nejužívanějším psychofarmakem s antiemetickým účinkem, patří mezi fenothiazinová neuroleptika. Zmírňuje nevolnost i zvracení. Je účinný i u nemocných, kde selhala jiná antiemetika. Dávka je 5 až 25 mg/den obvykle v jedné večerní dávce. Není přesně znám mechanizmus účinku, předpokládá se přímé působení v centru zvracení zřejmě blokádou dopaminergních a serotoninových receptorů. (15)

Levomepromazin zvyšuje práh bolesti (analgetická účinnost je podobná morfinu) a vykazuje amnestické účinky. Vzhledem k jeho schopnosti potencovat účinky analgetik lze přípravek podávat jako adjuvans při silné akutní a chronické bolesti. (21)

Koanalgetika k léčbě neuropatické bolesti

Z rozsáhlých průzkumů vyplývá, že 40-50% bolestivých stavů v onkologii patří do skupiny částečné nebo převážně neuropatické bolesti. Tyto bolesti mohou být způsobeny vlastním nádorem nebo jeho léčbou. Zvláštní skupinu představuje bolest doprovázející herpes zoster (herpetické, resp. postherpetická neuralgie). Z hlediska patofyziologického představuje neuropatická bolest souhrnné označení pro různé bolestivé stavy, jejichž podstatou je porucha somatosensorického zpracování podnětů, a to na úrovni periferního a/nebo centrálního nervového systému. Léčba je empirická, využívá opioidních i neopioidních analgetik a koanalgetik. Neuropatická bolest byla dříve považována za primárně rezistentní na opioidy. Výzkumy posledních let ukazují, že mnoho nenádorových neuropatických bolestivých stavů lze opioidy dobře ovlivnit, obvykle je třeba vyšších dávek než u bolesti nociceptivní. Častěji se proto vyskytují některé nežádoucí účinky opioidů.

Antidepresiva

Nejvíce dat o analgetické účinnosti máme u tricyklických antidepresiv. Analgetický účinek je zprostředkován ovlivněním serotoninových a noradrenergních descendentních inhibičních drah. (14) Dochází k inhibici nociceptivních receptorů. (15)

V léčbě nádorové bolesti se využívá jejich schopnost potencovat účinek opiátů stimulujících opioidní receptory (morfin, fentanyl, kodein, hydroxymorfin, etorfin). Tento efekt zřejmě nevykazuje imipramin a SSRI. Méně účinná je potenciace kappa agonistů (pentazocin, butorfanol, nalbufin), nejméně působí na delta opiátové agonisty. (15)

Také u některých antidepresiv ze skupiny SSRI byl prokázán mírný analgetický účinek u neuropatické bolesti. Slibné výsledky přinesly práce s novějšími antidepresivy ze skupiny SNRI. Zdá se, že úleva od bolesti navozená antidepresivy je nezávislá na jejich vlivu na náladu. Obvykle používáme nižší dávky, než jaké jsou v psychiatrických indikacích. Analgetický účinek se může dostavit již po 10-15 dnech. Pro posouzení celkového analgetického účinku daného léku je vhodné v léčbě pokračovat alespoň 3-4 týdny.

SSRI jsou velmi užívanou skupinou antidepresiv i při zvládání algických stavů zejména proto, že jsou dobře snášena staršími a somaticky nemocnými pacienty.

Ve vztahu k opiátům je třeba vědět, že SSRI brzdí přeměnu kodeinu a jeho analogů na morfin a snižují jejich analgetické účinky. Potencují účinek agonistů opioidních receptorů morfinu, nalbufinu a fentanylu. Nepotencují analgezii vyvolanou serotonergními opiáty (petidin, tramadol, pentazocin), v kombinaci s těmito opiáty mohou vyvolat serotoninový syndrom. (15)

V této indikaci se u nás nejčastěji používají amitryptilin, imipramin, paroxetin a venlafaxin. Přehled látek z této skupiny je uveden v Tab. 5.

Antikonvulziva

Účinnost antikonvulziv v léčbě neuropatické bolesti byla prokázána v řadě studií (přehled uvádí např. Backonja 2002). Dnes jsou antikonvulziva užívána v léčbě všech typů neuropatické bolesti. (14, 2)

Předpokládá se, že snižují abnormální neuronální výboje v bolestivých vláknech účinkem na iontové kanály nebo neurotransmitery. (15)

V zahraničí a i v ČR je pro svůj účinek a nízký výskyt nežádoucích účinků stále více využíván gabapentin. Nověji se také využívá pregabalin s podobným spektrem účinků, ale jednodušším dávkováním. Kvůli ceně a preskripčním omezením je jeho použití v paliativní péči v ČR poměrně omezené. (14, 2)

K léčbě neuropatické bolesti lze také využít některá **antiarytmika** a **lokální anestetika** např. mexiletin, lidokain a trimekain. Kvůli nežádoucím účinkům a malé účinnosti patří mezi látky 2. volby.

V posledních letech lze využít také **antagonisty NMDA receptorů** např. ketamin. Tyto látky hrají roli v modulaci odpovědi na opioidy, podílí se na rozvoji tolerance.

Baklofen bývá někdy v léčbě nádorové bolesti využíván u stavů spojených se svalovou spastickou bolestí a u některých neuropatických bolestí. Dávka se pohybuje v širokém rozmezí 20-240 mg za den a je třeba ji vytitrovat. (14, 2)

Adjuvantní analgetika v léčbě bolesti z kostních metastáz

Bolesti kostěného skeletu jsou častým symptomem pokročilého nádorového onemocnění. Mohou mít charakter dobře lokalizované fokální nebo multifokální bolesti nebo difúzní bolesti větších částí skeletu. Léčba kostní bolesti by měla být komplexní. Kromě farmakoterapie je třeba zvážit vnitřní i zevní radioterapii, v případě již přítomné nebo hrozící patologické fraktury ortopedickou fixaci či stabilizaci, využití protetických pomůcek. V komplexní léčbě bolesti dále využíváme léky ovlivňující metabolismus kostní tkáně: kalcitonin a bisfosfonáty. Dříve byla kostní bolest považována za typický příklad somatické nociceptorové bolesti s výraznou složkou zánětlivou. Léčebně byla doporučována neopioidní a opioidní analgetika a kortikoidy. V posledních letech byla u kostní bolesti rozpoznána významná neuropatická složka, projevující se především

centrální senzitizací a stavem mechanické alodynie. Bolest je často vyvolána nepatrným pohybem a svou intenzitou je zcela neadekvátní vyvolávajícímu podnětu. V léčbě nádorové kostní bolesti proto začínají nacházet své místo také adjuvantní léky k léčbě neuropatické bolesti.

Kalcitonin

Kalcitonin je k dispozici k intranazálnímu a parenterálnímu podání. Optimální dávka není stanovena. Obvykle se pro dlouhodobou léčbu užívají dávky podobné obvyklému dávkování při léčbě osteoporózy (200 IU/ denně intranazálně). Při dlouhodobé léčbě se doporučuje periodicky kontrolovat sérovou hladinu Ca a P.

Kalcitonin byl v léčbě bolesti z kostních metastáz v posledních letech prakticky zcela nahrazen bisfosfonáty.

Bisfosfonáty

Bisfosfonáty inhibují aktivitu osteoklastů, a tím snižují kostní resorpci a aktivitu kostního metabolismu. To snižuje intenzitu kostních bolestí, snižuje riziko patologických fraktur a také snižuje počet epizod hyperkalcemie. (14, 2)

Koanalgetika k léčbě muskuloskeletární bolesti

Bolest vyvolaná přímým poškozením nebo zprostředkovaně postižením svalové a pojivové tkáně se u onkologických pacientů vyskytuje poměrně často. V případě přímého nádorového prorůstání do svalů jsou indikována opioidní a neopioidní analgetika.

Některé bolestivé stavy jsou však vyvolány svalovými spasmy v důsledku neurologického postižení (např. postižení CNS), spasmy při svalových dysbalancích po rozsáhlých operačních výkonech nebo po radioterapii (např. po radikální krční direkci u nádorů ORL) nebo reflexními svalovými spasmy při bolestivých metastázách v páteři. V těchto případech je vhodné zvážit vedle vlastních analgetik také přidání léků s myorelaxačním účinkem: krátkodobě působících benzodiazepinů, α_2-agonisty tizanidinu, popř. GABA-agonisty baclofenu. Při refrakterní bolesti ze svalových spasmů je možno zvážit injekční podání botulotoxinu. Tato léčba je však velmi nákladná. (14, 2)

Koanalgetika k léčbě bolesti z maligní střevní obstrukce

Maligní střevní obstrukce se vyskytuje nejčastěji u nádorů ovaria a kolorekta. Pokud není možná chirurgická léčba, je tento stav doprovázen kromě nevolnosti a zvracení také bolestí

působenou distenzí střev a často viscerální ischémií. K této bolesti se přidávají epizody kolikovitých bolestí působených peristaltickými pohyby. Farmakologická léčba inoperabilní střevní obstrukce je velmi obtížná. Užití opioidů je problematické, neboť svým působením na střevní peristaltiku mohou situaci ještě komplikovat. Přesto se opioidy podávají. Nejčastěji v parenterální nebo transdermální formě, a to zvláště u nemocných, kteří je již v minulosti užívali, popř. pokud se nacházejí v terminální fázi onemocnění. Kromě opioidů lze použít také kortikoidy, oktreotid a některá spasmolytika. (14, 2)

Bolest při nitrolební hypertenzi

Farmakologická léčba spočívá v antiedematózní terapii v podání mannitolu nebo kortikoidů.

(24)

Tabulka 5

Přehled adjuvantních analgetik

Název léku	Počáteční dávka	Obvyklá účinná dávka
Víceúčelová koanalgetika pro různé bolestivé stavy		
Kortikoidy		
- prednison	5-10 mg 1 × denně	individuální
- dexametazon	1-2 mg 1-2 × denně	individuální
- metylprednisolon	4-8 mg 1 × denně	individuální
α-sympatomimetika		
- klonidin	0,1 mg p.o. 1 × denně	individuální
- tizanidin	2 mg na noc	individuální
Neuroleptika		
- levomepromazin	25-50 mg 1-2 × denně	obvykle do 150 mg denně
- olanzapin	2,5 mg 1 × denně	individuální
- tiaprid	100 mg 1-3 × denně	obvykle do 400 mg denně
Koanalgetika k léčbě neuropatické bolesti		
Antidepresiva		
Tricyklická antidepresiva		
- amitriptylin	12,5-25 mg na noc	25-50 mg 1-3 × denně
- nortriptylin	10-25 mg na noc	25-50 mg 3 × denně
- imipramin	10-25 mg na noc	50-150 mg na noc
- dosulepin	10-25 mg na noc	25-50 mg 2-3 × denně
SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor)		
- paroxetin	10-20 mg 1 × denně	20-40 mg 1 × denně
- citalopram	10-20 mg 1 × denně	20-40 mg 1 × denně
NSRI (noradrenalin and serotonin reuptake inhibitor)		
- venlafaxin	37,5 mg 1 × denně	50-100 mg 2-3 × denně

Tabulka 5 - pokračování

Název léku	Počáteční dávka	Obvyklá účinná dávka
Antikonvulziva		
- karbamazepin	200 mg 1-2 × denně	300-800 mg 2 × denně
- gabapentin	100-30 mg na noc	300-1200 mg 3 × denně
- fenytoin	100-200 mg na noc	100-150 mg 3 × denně
- pregabalin	150 mg 1 × denně	300-600 mg 2 × denně
- topiramát	25 mg 1 × denně	100-200 mg 2 × denně
- valproát sodný	150 mg 1 × denně	150-300 mg 2 × denně
Koanalgetika k léčbě bolesti kostních metastáz		
Kortikoidy		
Kalcitonin		200 IU i.n. 1× denně
Bisfosfonáty		
- klodronát		800 mg p.o. 2 × denně
- ibandronát		
- pamidronát		60-90 mg i.v. po 4 týdnech
- zoledronát		4 mg i.v. po 3-4 týdnech
Koanalgetika k léčbě muskuloskeletární bolesti		
Myorelaxancia		
- tolperison	50-100 mg na noc	100-150 mg 3 × denně
- mefenoxalon	200 mg na noc	200 mg 3 × denně
Tizanidin	2 mg na noc	individuální
Baclofen	5 mg 3 × denně	10-20 mg 3 × denně
Benzodiazepiny		
- diazepam	1 mg 1-2 × denně	2-10 mg 2-4 × denně
- klonazepam	0,5 mg 3 × denně	1-2 mg 3 × denně
- tetrazepam	25-50 mg na noc	50 mg 3 × denně
Koanalgetika k léčbě bolesti z maligní střevní obstrukce		
oktreotid	0,3 mg/den kontinuálně s.c.	individuální
skopolamin butylbromid	20-40 mg/den kontinuálně s.c.	60-80 mg/den kontinuálně s.c.
Kortikoidy		
- dexametason	4 mg 2 × denně	individuální
- metylprednisolon	8-12 mg 2 × denně	16-24 mg 3 × denně

Převzato z: Sláma O. a kol. (2007), Doležal T. a kol. (2008), Rokyta R. a kol. (2006)

2.3 DALŠÍ MOŽNOSTI LÉČBY NÁDOROVÉ BOLESTI

Vzhledem k tomu, že tato práce je zaměřena na farmakologickou léčbu nádorové bolesti, budou další postupy zmíněny přehledně.

2.3.1 Anesteziologické postupy

U 10-20% onkologických pacientů nestačí systémové podání analgetik a koanalgetik k dostatečnému zmírnění bolesti. Jednou z možných strategií řešení těchto situací je užití invazivních anesteziologických postupů.

Společným principem těchto postupů je přechodné nebo trvalé přerušení převodu těchto bolestivých stimulů na úrovni centrálního nebo periferního nervového systému aplikací různých chemických látek do blízkosti příslušných nervových struktur.

Možnosti využití periferních nervových blokád v léčbě nádorové bolesti jsou velmi omezené. Důvodem je hlavně krátké trvání účinku, a tudíž nutnost častého opakování. U nádorové bolesti je také obtížné hledání cílové struktury.

Neurolytické blokády lze použít u pacientů v pokročilých stádiích nemoci s dobře lokalizovanou bolestí. Látky, které využíváme (nejčastěji koncentrovaný alkohol nebo fenol), nejsou selektivní pro sensitivní nervy. Jejich podání je vždy spojeno s určitým rizikem motorického a propriocepčního poškození. Někdy dochází po přechodném úspěchu ke znovuobjevení se bolesti v důsledku nervové regenerace. U onkologicky nemocných se někdy provádí blok mezižeberních nervů u bolestí v hrudní stěně.

Při blokádách sympatiku nedochází k ovlivnění motorických funkcí a kožní citlivosti. Léčebné jednorázové blokády lokálním anestetikem se provádějí nejčastěji v oblasti krčního a hrudního sympatiku.

Centrální (nekoaxiální) blokády obecně spočívají v aplikaci léků do blízkosti nervových kořenů vně tvrdé pleny (ED - epidurální podání) nebo přímo do mozkomíšního moku (intratekální, SA - subarachnoidální podání).

Role spinální analgezie v komplexní léčbě nádorové bolesti zatím není pevně stanovena. Obecně je vhodné spinální analgezii zvážit v těchto případech:

- bolest je lokalizovaná v horní nebo dolní polovině těla;
- systémové podání analgetik a koanalgetiky není dostatečně účinné nebo je spojeno se závažnými nežádoucími účinky (celkový útlum, zmatenost);
- bolestivý stav má výraznou neuropatickou složku;
- intenzivní a častá pohybem provokovaná průlomová bolest.

Mezi nejčastěji používané léky pro spinální analgezii u onkologicky nemocných patří:

- opioidy: morfin, hydromorfon
- lokální anestetika: bupivakain, ropivakain, trimekain, chirokain
- α_2-agonista: klonidin
- agonista GABA-B receptorů: baklofen
- antagonista NMDA: ketamin
- hormony: kortikoidy (pouze k ED aplikaci).

Dávkování léků je při ED a SA podání individuální. Při centrálních blokádách je třeba individuálně „vytitrovat“ dávku spinálně podávaných opioidů za současného postupného snižování systémově podávané dávky. Náhlé ukončení systémové léčby opioidy by vedlo k rozvoji abstinenčního syndromu. U onkologických pacientů s bolestí ve více lokalizacích obvykle pokračujeme i po zavedení spinální anestezie v dlouhodobém systémovém podávání redukované dávky opioidu. (2)

Zikonotid

Zikonotid je indikován k léčbě silné, chronické bolesti u pacientů, kteří vyžadují intratekální (IT) analgezii.

Zikonotid je syntetickým analogem ω-konopeptidu MVIIA, který se nachází v jedu mořských plžů Conus magus. Je to blokátor N-typu kalciového kanálu (NCCB). NCC regulují uvolňování neurotransmiterů ve specifických neuronálních populacích odpovídajících za spinální zpracování bolesti. Při vazbě na tyto neuronální NCC zikonotid inhibuje kalciový proud citlivý na napětí vedoucí do primárních nociceptivních aferentních zakončení v superficiální vrstvě dorsálního míšního rohu. Tak se v dalším kroku inhibuje uvolňování neurotransmiterů (včetně substance P), a tím spinální signalizace bolesti. (20)

2.3.2 Neurochirurgické postupy

Neurochirurgické výkony využívané v léčbě bolesti dělíme na rekonstrukční, modulační a ablační (destrukční). Rekonstrukční a modulační metody se k terapii bolesti u onkologických onemocnění využívají spíše výjimečně. Ablační (destrukční) metody se více používají pro bolesti nádorového původu, které jsou rezistentní k farmakologické i invazivní regionální analgetické léčbě. Obecně se v současné době užívají velmi omezeně (méně než 1 % bolestivých stavů v onkologii). Většinou se využívají k mírnění neztišitelné neuropatické bolesti. Metody jsou založeny na ablaci – destrukci nervových struktur. (2)

2.3.3 Radioterapie v léčbě nádorové bolesti

Bolest patří mezi nejčastější indikace paliativní radioterapie. Indikace vychází ze závažnosti pacientových symptomů a nikoli pouze z výsledků zobrazovacích struktur.

Jsou voleny kratší ozařovací režimy s vyšší dávkou na frakci. Dává se přednost jednoduchým ozařovacím technikám s reprodukovatelnou a pro pacienta pohodlnou polohou. Snahou je zkrátit délku pobytu pacienta v nemocničním zařízení. Záměrem je minimalizovat akutní nežádoucí účinky léčby.

Bolest u kostních metastáz patří mezi nejčastější indikace paliativní analgetické radioterapie. Přibližně 80% pacientů udává úlevu od bolesti, k úplnému vymizení bolesti dochází až u poloviny pacientů.

Cílem u symptomatických pacientů je zejména zmírnění bolesti (s následným snížením spotřeby analgetik) a zlepšení či úprava motorického a neurologického deficitu.

U asymptomatických nemocných může být radioterapie indikována jako prevence možných komplikací (vznik patologické fraktury či míšní komprese).

U bolesti při lokalizovaném kostním postižení nastupuje analgetický účinek obvykle po několika týdnech (2-6 týdnů). Trvání účinku je velmi individuální, závisí do značné míry na typu nádoru.

V případě rekurence bolesti je možno zvážit opakované ozáření. Použitá frakcionace a celková dávka není jednoznačně stanovena, může se lišit podle zvyklostí jednotlivých pracovišť a je předmětem studií. Obecně platí – čím kratší je předpokládaná doba přežití a čím horší je celkový stav pacienta – tím méně frakcí záření je voleno. V kontextu paliativní analgetické terapie by proto mělo být upřednostňováno jednorázové ozáření.

Frakcionované ozáření bychom měli zvážit místo profylaktického ozáření hrozící patologické fraktury. Frakcionované ozáření dosahuje lepší demineralizace lytických lézí a kostní stabilizace, zejména u metastáz nosných kostí.

Terapie bolesti při difúzním kostním postižení – při difúzním algickém kostním postižení lze provést velkoobjemové ozáření skeletu či systémovou aplikaci radioizotopů selektivně se kumulujících v kostní tkáni. Cíleně lze doplnit ozáření na nejvíce bolestivá místa či riziková místa postižení (např. riziko fraktury). (2)

Radioterapie v léčbě jiné než kostní bolesti

Tab. 6 uvádí několik příkladů možností radioterapie při paliativním řešení bolesti a některých dalších symptomů u pokročilých onkologických onemocnění.

Tabulka 6

Možnosti radioterapie v paliativní onkologické léčbě

Typ nádoru/lokalizace bolesti	Účinek radioterapie
Nádory jícnu	Zmírnění dysfagie a odynofagie
Mozkové metastázy, nádory z glie	Ovlivnění příznaků intrakraniální hypertenze (cefaley, mozkového edému), neurologického deficitu
Nádory plic	Ovlivnění bolesti, hemoptýzy a kompresivních příznaků
Nádory slinivky	Zmírnění bolesti, ev. komplikací z lokální progrese (obstrukce, splanchnická invaze)
Nádory žlučových cest	Zmírnění bolesti, obstrukčního ikteru
Nádory malé pánve	Zmírnění bolestí, ovlivnění krvácení, zmenšení obstrukce močových cest a tlaku na nervové pleteně
Mnohočetný myelom	Ovlivnění bolesti, snížení rizika patologických fraktur, zlepšení mobility

Převzato z: Sláma O. a kol. (2007)

U pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním může radioterapie příznivě ovlivnit kvalitu i délku života.

2.3.4 Využití otevřených zářičů v léčbě nádorové bolesti

Po intravenózní aplikaci zářiče (radionuklidu) dochází k jeho selektivnímu vychytání v osteoblastické reaktivní zóně obklopující kostní metastázu. Lokální absorpce záření způsobuje v místech kostního postižení inhibici nervových zakončení a snížení produkce mediátorů bolesti.

Analgetický účinek nastupuje u 50-90% nemocných po 1-2 týdnech, maxima dosahuje po 1-2 měsících a přetrvává zpravidla několik měsíců. V prvních dnech po podání dochází

někdy k přechodnému zhoršení intenzity bolesti (tzv. flare efekt). Léčebné podání radionuklidů je možno v případě dobré počáteční odpovědi opakovat po 2-3 měsících (samarium) nebo po 4-6 měsících (stroncium). Stroncium i samarium mohou vést k rozvoji dřeňového útlumu. Jeho hloubka je obvykle mírná a trvá krátkodobě.

Mezi indikace patří multifokální bolestivé kostní postižení, kdy je obtížné nebo nemožné provést zevní radioterapii; bolestivé kostní metastázy osteoplastického nebo smíšeného typu (tj. při pozitivním nálezu na scintigrafii skeletu). Nejvíce zkušeností je s podáním radionuklidů v léčbě kostní bolesti u karcinomu prostaty a prsu.

Kontraindikace podání radionuklidů jsou leukopenie pod $2{,}5.10^9/mm^3$ a trombocytopenie pod $60.10^9/mm^3$; pacienti akutně ohrožení maligní kompresí míchy a patologickými frakturami; těžká renální insuficience; těhotenství (ozáření plodu); relativní kontraindikací je očekávaná délka života kratší než 2 měsíce.

Radiofarmaka

Rutinně se využívá ^{89}Stroncium (čistý β-zářič) a ^{153}Samarium (smíšený β- a γ-zářič). Jednotlivá farmaka se odlišují farmakokinetikou, energií a typem záření a fyzikálním poločasem. U ^{89}Sr účinek nastupuje zpravidla později, ale trvá déle.

Radiofarmaka se aplikují intravenózně, zpravidla ambulantně, na odděleních nukleární medicíny. (2)

Tabulka 7

Srovnání nejčastěji používaných radionuklidů

Izotop	Poločas (dny)	Léčebná odpověď (%)	Nástup účinku (dny)	Trvání účinku (měsíce)	Hematologická toxicita
^{89}Stroncium	50,5	60-80	10-20	2-12	střední
^{153}Samarium	1,95	70-75	5-10	2-6	mírná
^{186}Rhenium	3,8	60-75	5-10	1-4	mírná

Převzato z: Rokyta R. a kol. (2006)

2.3.5. Systémová onkologická léčba v léčbě nádorové bolesti

Systémová protinádorová terapie, kterou představuje chemoterapie, hormonální terapie, imunoterapie má z pohledu léčby nádorové bolesti poměrně omezenou roli. Dobrá léčebná odpověď na onkologickou léčbu je obvykle současně provázena ústupem potíží, které nádor způsobil. Takový průběh můžeme pozorovat např. u mnohočetného myelomu, lymfomů, terminálních nádorů nebo malobuněčného karcinomu plic, které jsou velmi chemosenzitivní. Někdy se vlivem neurotoxicity onkologické léčby rozvíjí časné nebo pozdní neuropatické bolesti, které mohou přetrvávat několik let po vyléčení nádoru.

Vliv chemoterapie na intenzitu a charakter bolesti je většinou úměrný vlivu na velikost nádoru. V některých případech sice nedojde ke zmenšení nádoru, ale ke snížení hladin některých mediátorů a cytokínů, které jsou zodpovědné za růst nádoru. Příkladem druhé skupiny je prokazatelný analgetický efekt chemoterapie mitoxantronem a prednisonem u hormonálně rezistentního karcinomu prostaty a gemcitabinu u karcinomu pankreatu. Analgetická účinnost chemoterapie bývá nejčastěji pozorována při metastatickém postižení parenchymových orgánů (zejména jater), dále při útlaku nervových struktur v důsledku postižení okolních měkkých tkání. Podmínkou účinnosti je alespoň částečná chemosenzitivita nádoru např. malobuněčný karcinom plic, nádory varlat a vaječníků.

Uplatnění hormonální terapie je limitováno hormonální senzitivitou nádorového onemocnění. Typickým příkladem dobré efektivity, i z hlediska utlumení bolestí, je karcinom prsní žlázy žen a karcinom prostaty. Podobně jako u chemoterapie i zde pozorujeme rychlejší a častější účinnost u metastatického postižení viscerálních orgánů. Vliv hormonální léčby na kostní bolest je menší a zejména pomalejší. (14)

2.3.6 Psychoterapeutické postupy

U nádorového onemocnění pacient kromě bolesti a jiných tělesných symptomů zakouší četné psychické, sociální a existenciální stresy a frustrace. Jejich konkrétní podoba závisí na typu a stupni pokročilosti základního onemocnění, na pacientových charakteristikách, na jeho sociálním a kulturním zázemí. Bolest má velký vliv na celkovou míru emočního stresu a naopak psychické faktory jako úzkost a deprese zhoršují prožívání bolesti. (14)

Vnitřní klid a mír přináší biblické pojetí bolesti, utrpení, které je možno v tomto poznání obětovat vyšším cílům a které se tak stává smysluplným, stejně tak jako je smysluplný a neopakovatelný každý lidský život. (18)

Většinou jsou užívány neanalytické metody zaměřené na konkrétní problémy a situace související s onemocněním, jeho léčbou a jeho důsledky pro osobní, pracovní a rodinný život. (14)

Přehled častěji používaných metod je uveden v Tab. 8.

Tabulka 8

Vybrané metody psychologické intervence v léčbě nádorové bolesti

(volně podle Vymětala et al., 1996)

Racionální psychoterapie	Vysvětlení a objasnění příčiny bolesti, přesvědčování pacienta, proč je třeba se léčit, reorientace – zaměření na změny v hierarchii hodnot.
Podpůrná psychoterapie	Nedirektivní rozhovor terapeuta s pacientem o jeho pocitech a prožitcích. Terapeut opakuje pacientova vyjádření a upřesňuje je. Pacient prožívá příznivě, že ho terapeut respektuje a přijímá.
Kognitivní metody	Cílem je u pacienta snižovat pocit bezmoci a vlastní nedostatečnosti. Nácvik porozumění a zvládání nesprávných myšlenek a s nimi spojených negativních pocitů.
Distrakce	Nácvik přesměrování pozornosti od bolesti k nebolestivým příjemným myšlenkám a vjemům (četba, humor, video…)
Řízená imaginace	Nácvik kontroly myšlenek a navozování příjemných představ s cílem dosáhnout kontroly nad bolestí.
Relaxace	Navozením relaxace kosterního svalstva a uvolněním psychické tenze je ovlivněn funkční stav vegetativní soustavy a také vnímání bolesti. (Různé metody: autogenní trénink, jóga, meditace)
Hypnóza	Využívá změněného psychického stavu a zvýšené sugestibility k sugesci anestezie, disociace nebo senzorické substituce.
Biofeedback	Využívá monitorování fyziologických funkcí (EEG, EMG, teplota kůže…) k nácviku autoregulace fyziologických funkcí včetně vnímání bolesti.

Převzato z: Rokyta R. a kol. (2006)

2.3.7 Fyzikální léčba a rehabilitace

Prvním krokem ve výběru odpovídajících rehabilitačních metodik a postupů je spolupráce onkologa s rehabilitačním pracovníkem, správná identifikace funkčních postižení způsobených samotným nádorem nebo onkologickou terapií.

Rehabilitační péče by měla být zahájena co nejdříve při stanovení diagnózy a měla by pokračovat ve všech fázích léčby do zotavení a stabilizace stavu.

Rehabilitační postupy a techniky jsou v zásadě shodné s ostatními pacienty s neonkologickou diagnózou. Rehabilitační program a přístupy jsou závislé na postižené anatomické oblasti, histologickém typu a stádiu onemocnění, onkologické léčbě a jejich vedlejších efektech, věku pacienta, prognóze, psychickém stavu a sociálním zázemí. Je však důležité mít na paměti speciální opatření a kontraindikace, které vyplývají z povahy růstu rakovinných buněk a následné aplikace radiační, cytostatické, imunologické a chirurgické léčby.

Kontraindikované jsou u onkologických pacientů postupy, které by mohly významně zvýšit buněčný metabolismus, lokální hyperémii a následnou vazodilataci v místě tumoru a tím i nádorovou diseminaci. Příkladem těchto metod je např. ultrazvuk, magnetoterapie. Zásadně kontraindikovány pro riziko fraktury jsou manipulační, nárazové a chiropraktické techniky v místě metastatického postižení skeletu i v sousedních segmentech.

Hlavním ohniskem rehabilitačních zájmů a intervencí u onkologických pacientů je pomoc při monitoraci bolesti, terapie lymfedému, maximální obnovení a uchování funkcí v oblasti hybného systému, edukace a psychická podpora v plánování a prioritách životních aktivit k zajištění optimální kvality života. (17)

Z léčebných rehabilitačních postupů se k terapii nádorové bolesti využívá léčba teplem, léčba chladem, vodoléčba, elektroléčba, trakce, manuální a pohybová léčba a především užití vhodných protetických pomůcek (berle, ortézy, protézy, chodítka, polohovací lůžka, antidekubitární matrace atd.). (14)

3.ZÁVĚR

Léčba nádorové bolesti je založena na kombinaci protinádorové léčby s postupy analgetické farmakoterapie, anestezie, neurochirurgie, rehabilitace a psychologie. Předpokladem vhodné léčby je správné zhodnocení bolestivého stavu a komplexní přístup k léčbě. V praxi se ukazuje důležitý vztah otevřenosti a důvěry mezi ošetřujícím personálem a pacientem, dostatečná pozornost věnovaná ze strany lékaře vlivu bolesti a nemoci na pacientova prožívání a včasné přizvání příslušných specialistů (algeziolog, psycholog, duchovní).

Léčba bolesti je důležitou součástí terapie nádorového onemocnění. Neřeší samotné nádorové onemocnění, ale jejím cílem je zlepšení kvality pacientova života během léčby nebo zmírnění utrpení v terminálním stádiu onemocnění. Vzhledem k povaze používaných látek a postupů je vždy potřeba zvážit přínos a možné komplikace. Úplné a trvalé bezbolestnosti obvykle nejsme schopni dosáhnout, ale u naprosté většiny nemocných dokážeme bolest zmírnit na snesitelnou úroveň.

4. POUŽITÁ LITERATURA

1. Trojan, S., Langmeier, M. (2003) Lékařská fyziologie. 4. vyd., Grada Publishing, a.s., Praha, 570 s.
2. Sláma, O., Kabelka, L., Vorlíček, J. (2007) Paliativní medicína pro praxi. 1. vyd., Galén, Praha, 362 s.
3. Doležal, T. a kol. (2008) Bolest - doporučené postupy pro farmakoterapii bolesti. Společnost všeobecného lékařství ČSL JEP, Praha, 24 s.
4. Ganong, W. F. (1995) Přehled lékařské fysiologie. 1. vyd., Nakladatelství a vydavatelství H a H, Jinočany, 681 s.
5. Regan, J. M., Peng, P. (2000) Neurophysiology of Cancer Pain. Cancer Control 7(2), 111-119
6. Vondráčková, D. (2006) Vybrané bolestivé syndromy nádorové bolesti. Lékařské listy 12, 12-14
7. Rokyta, R. (2006) Bolest - její vnímání a interpretace. Lékařské listy 12, 3-6
8. Janáčková, L. (2007) Bolest a její zvládaní. 1. vyd., Portál, Praha, 191 s.
9. Vokurka, M., Hugo, J. a kol. (2007) Velký lékařský slovník. 7. vyd., Maxdorf, Praha, 1070 s.
10. Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M. (2004) Farmakologie a toxikologie. 2. vyd., Grada Publishing, a. s., Praha, 728 s.
11. Gutstein H.B., Akil H. (2001) Opioid analgetics. In: Hardman J.G., Limbird L.E. Goodman & Gilman´s The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2148 s.
12. Slíva, J., Doležal, T. (2009) Farmakoterapie bolesti: praktický průvodce. 1. vyd., Maxdorf, Praha, 61 s.
13. Soafer, B. (1997) Bolest (Příručka pro zdravotní sestry). 1. vyd., Grada Publishing a.s., Praha, 104s.
14. Rokyta, R., Kršiak, M., Kozák, J. (2006) Bolest. 1. vyd., Tigis, Praha, 684 s.
15. Tirayová, L. (2001) Psychofarmakologie v onkologii, možnosti ovlivnění bolesti Psychiatrie pro praxi 5, 201-205
16. Sláma, O. (2006) Bolest v terminální fázi onkologického onemocnění. Bolest 4, 226-229
17. Trávníčková - Kittlerová, O., Hradil, O., Vacek, J. (2004) Rehabilitace pacientů s onkologickou diagnózou. 1. vyd., Triton, Praha, 87 s.

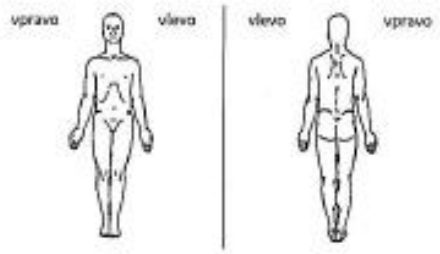
18. Jakoubková J. a kol. (1998) Trendy soudobé onkologie - Paliativní medicína. 1. vyd., Galén, Praha, 125 s.
19. Tay W, Ho Ky (2009) The role of interventional therapies in cancer pain management. Ann Acad Med Singapore 38(11), 989-97
20. Souhrn údajů o přípravku Prialt 100 mikrogramů/ml infúzní roztok. [cit. 15.3.2010]. Dostupné z: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/community-register/2005/200502218955/anx_8955_cs.pdf
21. mikroverze AISLP, aktuální verze 4/2009
22. Mystakidou, K., Tsilika, E., Tsiatas, M., Vlahos, L. (2007) Oral transmucosal fentanyl citrate in cancer pain management: a practical application of nanotechnology. International Journal of Nanomedicine 2(1), 49–54
23. Fricová, J. (2009) Intranazální fentanyl – nová léková forma pro léčbu průlomové bolesti u onkologických pacientů. Remedia 6, 469 - 471
24. Doležal T. a kol. (2009) Metodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti - verze 2009. Remedia 6, 445-449
25. Wade, W. E., Spruill, W. J. (2009) Tapentadol Hydrochloride: A Centrally Acting Oral Analgesic. Clinical Therapeutics 31 (12), 2804 - 2818

5. PŘÍLOHY

1. Brief pain inventory.

Tabulka 9

1. Po celý život většinu z nás čas od času něco zabolí (hlava, výron kotníku, zub). Cítil(a) jste dnes jinou než takovouto všední bolest?
   Ano$_1$ Ne$_2$
2. Na obrázku vybarvěte místa, která Vás bolí.
   Nejbolestivější místo označte X.



3. Ohodnoťte, prosím, svou bolest zakroužkováním čísla, které odpovídá Vaši nejhorší bolesti za posledních 24 hodin.
   0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
4. Ohodnoťte, prosím, svou bolest zakroužkováním čísla, které odpovídá Vaši nejmenší bolesti za posledních 24 hodin.
   0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
5. Ohodnoťte, prosím, svou bolest zakroužkováním čísla, které odpovídá Vaši průměrné bolesti za posledních 24 hodin.
   0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
6. Ohodnoťte, prosím, svou bolest zakroužkováním čísla, které vypovídá, jakou bolest máte právě teď.
   0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
7. Jaké užíváte léky proti bolesti či jakou léčbu jste podstoupil(a)?
8. Jak velkou úlevu Vám přinesla léčba nebo léky proti bolesti v posledních 24 hodinách?
   0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
9. Označte procento, které nejlépe vypovídá o tom, jak moc Vám léky nebo léčba uleví.
   0 % 10 % 20 % 30 % 40 % 50 % 60 % 70 % 80 % 90 % 100 %

10. Označte číslo, které popisuje, jak během posledních 24 hodin bolest ovlivnila Vaši
    a) celkovou aktivitu:
       0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
    b) náladu:
       0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
    c) schopnost chodit:
       0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
    d) běžnou práci (doma i mimo domov):
       0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
    e) vztahy s jinými lidmi:
       0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
    f) spánek:
       0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
    g) radost ze života:
       0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Převzato z: Sláma, O. a kol. (2007)

2. Klasifikace subtypů opioidních receptorů a účinky na zvířecích modelech

Tabulka 10

Klasifikace subtypů opioidních receptorů a účinky na zvířecích modelech			
		Účinky:	
	Receptorový subtyp	Agonistů	Antagonistů
Analgezie			
-supraspinální	μ, κ, δ	analgezie	bez efektu
-spinální	μ, κ, δ	analgezie	bez efektu
Respirační funkce	μ	snižují	bez efektu
Gastrointestinální trakt	μ, κ	snižují transport	bez efektu
Krmení	μ, κ, δ	zvyšují	snižují
Sedace	μ, κ	zvyšují	bez efektu
Psychomimetické účinky	κ	zvyšují	bez efektu
Diuréza	κ	zvyšují	
Hormonální regulace			
-prolaktin	μ	zvyšují	snižují
-růstový hormon	μ a/nebo δ	zvyšují	snižují
Uvolňování neurotransmiterů			
-acetylcholin	μ	inhibují	
-dopamin	μ, δ	inhibují	

Převzato z: Gutstein, H.B., Akil, H. (2001)

3. Účinek a selektivita některých opioidů na různých typech opioidních receptorů

Tabulka 11

Účinek a selektivita některých opioidů na různých typech opioidních receptorů			
	receptorový typ		
	μ	δ	κ
endogenní peptidy			
met-enkephalin	++	+++	
leu-enkephalin	++	+++	
β-endorfin	+++	+++	
dynorphin A	++		+++
dynorphin B	+	+	+++
opioidy			
morfin	+++		+
metadon	+++		
etorfin	+++	+++	+++
levorfanol	+++		
fentanyl	+++		
sufentanil	+++	+	+
butorfanol	P		+++
buprenorfin	P		--
naloxon	---	-	---
naltrexon	---	-	---
diprenorfin	---	--	---
nalorfin	---		+
pentazocin	P		++
nalbufin	--		++
naltrindol	-	---	-

+ agonista, - antagonista, P parciální agonista, počet symbolů je indikátorem účinku.

Převzato z: Gutstein, H.B., Akil, H. (2001)