

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

**Léčba bolesti se zaměřením na pacienty
s onkologickým onemocněním**

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Ludmila Melicharová

Hradec Králové 2013

Stela Pavlíčková

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že tato 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. Tato práce nebyla použita k získání jiného či stejného titulu.

.....

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych chtěla poděkovat své vedoucí práce paní PharmDr. Ludmile Melicharové za odborné vedení, cenné připomínky a rady, trpělivost a čas, který mi během vypracovávání mé diplomové práce věnovala.

Velký dík patří také mé rodině a přátelům, kteří mě po celou dobu studia podporovali.

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Stela Pavlíčková

Školitel: PharmDr. Ludmila Melicharová

Název diplomové práce: Léčba bolesti se zaměřením na pacienty
s onkologickým onemocněním

Léčba bolesti je součástí komplexní léčby onkologického onemocnění. Neřeší příčinu nádorového onemocnění, ale výrazně zvyšuje kvalitu života pacienta během onkologické léčby i v terminálním stádiu onemocnění. Hlavním cílem této práce bylo poskytnout nejzákladnější informace o léčbě bolesti se zaměřením na bolest nádorovou a vypracovat přehled farmakologických skupin a jednotlivých nejužívanějších látek v terapii nádorové bolesti.

Základním pilířem léčby nádorové bolesti je farmakoterapie, která vychází ze třístupňového analgetického žebříčku WHO. Základ terapie tvoří neopioidní analgetika, v případě jejich neúčinnosti se přidávají slabé opioidy, které mohou být následně nahrazeny silným opioidem. Analgetika se obvykle podávají opakovaně, často v kombinacích. Dávkový interval závisí na farmakokinetických vlastnostech, lékové formě a stavu pacienta. Fáze dobře kontrolované bolesti bývají často přerušovány epizodami velmi silné, kruté bolesti označované jako průlomová bolest.

U bolestí vysoké intenzity rezistentních nebo částečně rezistentních na účinky opioidů nebo při rozvoji tolerance k analgetickému účinku hlavních analgetik poskytuje farmakoterapie další možnosti použití široké skupiny léčiv označovaných souhrnně jako koanalgetika. Zpravidla se užívají současně se základními analgetiky a to v léčbě takových bolestivých stavů, které se samotnými analgetiky nedaří uspokojivě zvládnout. V závěru práce je poté uveden stručný přehled dalších možností léčby onkologické bolesti.

ABSTRACT

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmacology & Toxicology

Student: Stela Pavlíčková

Supervisor: PharmDr. Ludmila Melicharová

Title of diploma thesis: Pain therapy with focus on patients with oncological disease

Pain therapy is a part of the oncological illnesses complex treatment. This therapy doesn't solve the cause of cancer, but significantly increase patient's quality of life during oncological treatment, even in the terminal stage. The main target of this work is to give basic information about pain treatment, focusing on the oncological pain, and elaborate a review of pharmacological groups and individual substances most used in oncological pain treatment.

Basic pillar of the cancer pain treatment is pharmacotherapy, which goes out of the WHO three-grade analgesic ladder. Basic therapy is made of nonopioid analgesics. In case that they aren't enough, we can add weak opioids, which can be replaced by strong opioids afterwards. Analgesics are usually used repeatedly and often in combinations. Dosage interval depends on pharmacological properties, dosage form and patient condition. Well controlled pain phases are usually interrupted by very strong, cruel pain episodes, which are called break-through pain.

Very strong pain, fully or partially resistant to the effect of opioids or with a developed tolerance to effect of the main analgesics should be treated by another wide group of medicaments, called in general as co-analgesics. They are usually used simultaneously with the basic analgesics for pain conditions, which can't be single managed by only analgesics. In the end there is mentioned a brief review of another possibilities of cancer pain therapy.

OBSAH

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....	1
ÚVOD A CÍL	3
1 BOLEST	4
1.1 PATOFYZIOLOGIE BOLESTI.....	4
1.1.1 <i>Dráha bolesti</i>	4
1.1.2 <i>Vrátková teorie bolesti</i>	6
1.1.3 <i>Receptory bolesti</i>	8
1.1.4 <i>Chemické mediátory</i>	8
1.1.5 <i>Typy aferentních vláken</i>	10
1.1.6 <i>Centrální mechanismy</i>	12
1.1.7 <i>Mechanismy stresové analgezie</i>	12
1.2 DĚLENÍ BOLESTI	14
1.2.1 <i>Akutní bolest</i>	14
1.2.2 <i>Chronická bolest</i>	15
1.3 DIAGNOSTIKA A HODNOCENÍ BOLESTI	16
1.3.1 <i>Hodnocení intenzity bolesti</i>	17
2 SPECIFIKA NÁDOROVÉ BOLESTI.....	19
2.1 KLASIFIKACE NÁDOROVÝCH BOLESTÍ	19
2.1.1 <i>Bolesti způsobené vlastním nádorem</i>	21
2.1.2 <i>Bolesti v souvislosti s léčbou a diagnostikou</i>	22
2.1.3 <i>Bolesti způsobené celkovým oslabením nemocného</i>	22
2.1.4 <i>Bolesti bez vztahu k nádorovému onemocnění</i>	22
2.2 VYŠETŘENÍ ONKOLOGICKÉHO PACIENTA	22
2.3 BOLEST V TERMINÁLNÍ FÁZI ONKOLOGICKÉHO PACIENTA	23
2.4 PRŮLOMOVÁ BOLEST	24
2.4.1 <i>Léčba průlomové bolesti</i>	27
2.5 CÍL LÉČBY BOLESTI U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ	28
3 FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA.....	29
3.1 PRAVIDLA FARMAKOLOGICKÉ LÉČBY ONKOLOGICKÉ BOLESTI	29
3.2 ANAGLETICKÝ ŽEBŘÍČEK	30

3.2.1	<i>Analgetika I. stupně žebříčku</i>	31
3.2.2	<i>Analgetika II. stupně žebříčku</i>	32
3.2.3	<i>Analgetika III. stupně žebříčku</i>	33
3.2.4	<i>Koanalgetika</i>	36
3.3	ANALGETIKA – ANTIPYRETIKA	37
3.3.1	<i>Paracetamol</i>	37
3.3.2	<i>Metamizol</i>	38
3.4	NESTEROIDNÍ ANTIFLOGISTIKA	39
3.4.1	<i>Mechanismus účinku nesteroidních antiflogistik</i>	39
3.4.2	<i>Farmakokinetika nesteroidních antiflogistik</i>	41
3.4.3	<i>Nežádoucí účinky nesteroidních antiflogistik</i>	42
3.4.4	<i>Zástupci nejčastěji používaných nesteroidních antiflogistik ve farmakoterapii nádorové bolesti</i>	44
3.5	OPIOIDNÍ ANALGETIKA	46
3.5.1	<i>Mechanismus účinku opioidních analgetik</i>	46
3.5.2	<i>Farmakokinetika opioidních analgetik</i>	50
3.5.3	<i>Farmakologické účinky opioidních analgetik</i>	50
3.5.4	<i>Nežádoucí účinky opioidních analgetik</i>	53
3.5.5	<i>Rotace opioidů</i>	53
3.5.6	<i>Zástupci nepoužívanějších opioidních analgetik ve farmakoterapii nádorové bolesti</i>	54
3.6	ADJUVANTNÍ ANALGETIKA, KOANALGETIKA	60
3.6.1	<i>Zástupci některých nejčastěji používaných koanalgetik v léčbě nádorových bolestí</i>	64
4	DALŠÍ MOŽNOSTI LÉČBY NÁDOROVÉ BOLESTI	68
4.1	ANESTEZIOLOGICKÉ POSTUPY	68
4.2	RADIOTERAPIE	69
4.3	VYUŽITÍ OTEVŘENÝCH ZÁŘIČŮ	70
4.4	SYSTÉMOVÁ KAUZÁLNÍ ONKOLOGICKÁ LÉČBA	71
4.5	PSYCHOTERAPEUTICKÉ POSTUPY	71
	DISKUZE	72
	ZÁVĚR	74
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ	75

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AB	akutní bolest
ACTH	adrenokortikotropní hormon
CART	kokain a amfetamin regulující transkript (cocain and amphetamin regulated transcript)
CGRP	calcitonin gene related peptide
CNS	centrální nervový systém
COX	cyklooxygenáza
GABA	gama amino máselná kyselina
GIT	gastrointestinální trakt
CHB	chronická bolest
i. m.	intramuskulárně
IPP	inhibitory protonové pumpy
i. v.	intravenózně
IASP	Mezinárodní společnost pro studium bolesti (International Association for the Study of Pain)
IUPHAR	International Union of Pharmacology
NMDA	<i>N</i> -methyl- <i>D</i> -aspartát
NSA	nesteroidní antiflogistika
NSRI	noradrenalin and serotonin reuptake inhibitors
OROS	Oral Release Osmotic System
p. o.	perorálně
p. r.	perrektálně
PAG	periaqueduktální šed' (periaqueductal gray)
PARMA	Pain Relief Management
PB	průlomová bolest
PGE ₂	prostaglandin E ₂
s.c.	subkutánně
SP	substance P
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor
TCA	tricyklická antidepresiva
TMF	transmukózní fentanyl

TTS	transdermální terapeutický systém
VAS	vizuální analogová škála (visual analog scale)
VIP	vasoaktivní intestinální peptid
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

ÚVOD A CÍL

Bolest (lat. *dolor*, řec. *algos*) je podle WHO (Světová zdravotnická organizace) a IASP (Mezinárodní společnost pro studium bolesti) definována jako „nepříjemný sensorický a emocionální prožitek spojený se skutečným nebo potencionálním poškozením tkání, nebo je popisována výrazy takového poškození“ (International Association for the Study of Pain 2012). Bolest je subjektivní a můžeme ji rozdělit podle několika různých kritérií. Základním kritériem je dělení bolesti podle délky jejího trvání na akutní a chronickou. Akutní bolest má ochrannou funkci a upozorňuje organismus na probíhající onemocnění. Největším rizikem je její přechod do chronicity. Dlouhotrvající chronická bolest se stává samotným onemocněním a je zdrojem tělesného, duševního a sociálního strádání.

Nádorová onemocnění jsou, po onemocnění kardiovaskulárního systému, druhou nejčastější příčinou úmrtí pacientů ve vyspělých zemích. Jedním z nejzávažnějších a nejčastějších počátečních příznaků probíhajícího onkologického onemocnění je bolest, která se výrazně podílí na snižování kvality života onkologického pacienta. Z tohoto důvodu je nezbytné bolest účinně a včas léčit.

Cílem této práce je poskytnout nejzákladnější informace o léčbě bolesti se zaměřením na bolest nádorovou a vypracovat přehled farmakologických skupin i jednotlivých nejužívanějších látek v terapii nádorové bolesti na základě prostudování aktuálních informací dostupných v odborné literatuře, informačních prostředcích (např. odborných časopisech, Internetu apod.) či v klinických studiích.

1 BOLEST

Bolest je vždy subjektivní a multifaktoriální. Ovlivňuje celou osobnost člověka. Jestliže uvažujeme o patofyziologii bolesti, rozlišujeme 4 základní komponenty bolesti:

1. **senzoricko – diskriminační**, která popisuje, kde bolest vzniká, jakým způsobem je vedena a kam se do mozku promítá. Zabývá se i descendentními dráhami bolesti, které mohou bolest tlumit.
2. **vegetativní (autonomní)** projevující se jako pocení, šok, tachykardie, zrychlené dýchání, strach, úzkost či nespavost. Tyto vegetativní projevy jsou podstatné, protože je známo, že vegetativní nervový systém, především sympatikus, velmi intenzivně bolest ovlivňuje.
3. **motorickou**, která je spojena se stresem. Zapojením motorických obranných reakcí se snažíme stresu vyhnout či jej odstranit.
4. **afektivně – emoční (centrální)**, která je interpretována mozkem (Rokyta 2011).

1.1 Patofyziologie bolesti

Bolest může vzniknout dvěma různými mechanismy – aktivací periferních nociceptivních aferentních vláken nebo centrálními mechanismy (příčina je v centrálním nervovém systému – CNS), popřípadě kombinací obou (Hrdina 2012).

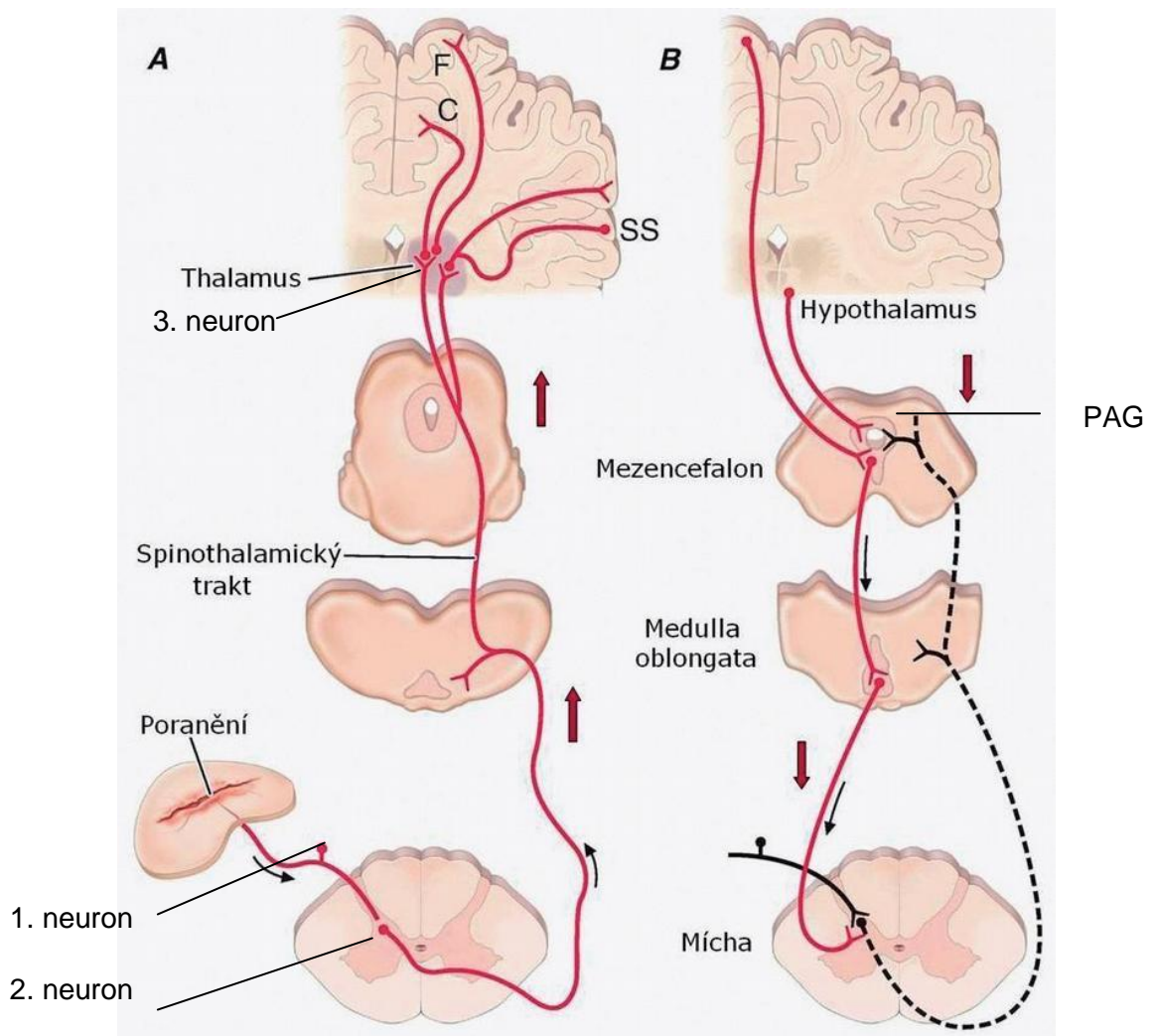
1.1.1 Dráha bolesti

Dráha bolesti od periferie do centra je tříneuronová. Tělo vnímá bolest pomocí receptorů bolesti uložených převážně v periférii nervového systému. Bolestivé vzruchy jsou dále vedeny senzorymi aferentními vlákny do ganglion spinale zadních kořenů míšních nervů (1. neuron). Z prvního neuronu se bolestivý signál šíří do gelatinosa Rolandi, především do I., II., III. a V. Rexedovy zóny v zadním rohu míšním (cornu dorsale). Zde leží tělo druhého neuronu a tedy i 1. synapse. Odtud je bolest vedena spinothalamickými dráhami do jader ventrobazálního thalamu,

nebo spinoretikulothalamickou dráhou, která vysílá impulsy do retikulární formace mozkového kmene a odtud do limbického systému a do mediálních jader thalamu. Třetí neuron (2. synapse) vysílá signály z thalamických jader, periventrikulární šedé hmoty a z retikulární formace do somatosensorických korových oblastí (thalamokortikální dráha). V gyrus postcentralis je lokalizována ostrá přímá bolest, zatímco tupá, především viscerální bolest je lokalizovaná zejména v gyrus cinguli (Horáček 2003, Hrdina 2012, Lincová et al. 2007).

Mozková kůra přicházející informace zpracovává, dochází k lokalizaci bolesti, určení původu, zdroje a ke koordinované odpovědi na bolest systémem descendentních drah (Obr. 1). Na všech úrovních dráhy od periferních tkání do centra působí další mechanismy, které vnímání bolesti modulují (Lincová et al. 2007).

Bolest je tlumena uvolňováním endogenních opioidních peptidů a biogenních aminů z descendentních inhibičních drah, které vedou z mezimozku a mozkového kmene do zadních rohů míšních. V tomto místě inhibují přenos bolestivého vzruchu na 2. neuron dráhy bolesti. Klíčovou oblastí drah inhibujících přenos bolesti je tzv. periaqueduktální šed' (PAG) obkružující centrální kanál v oblasti středního mozku (Obr. 1) (Lincová et al. 2007).



Obr. 1 Dráha bolesti a descendentní dráhy modulující bolest. A) Hlavní aferentní dráhy bolesti B) Descendentní inhibiční systém. CC – přední cingulární, F – frontální inzulární, SS – somatosenzitivní kortex.

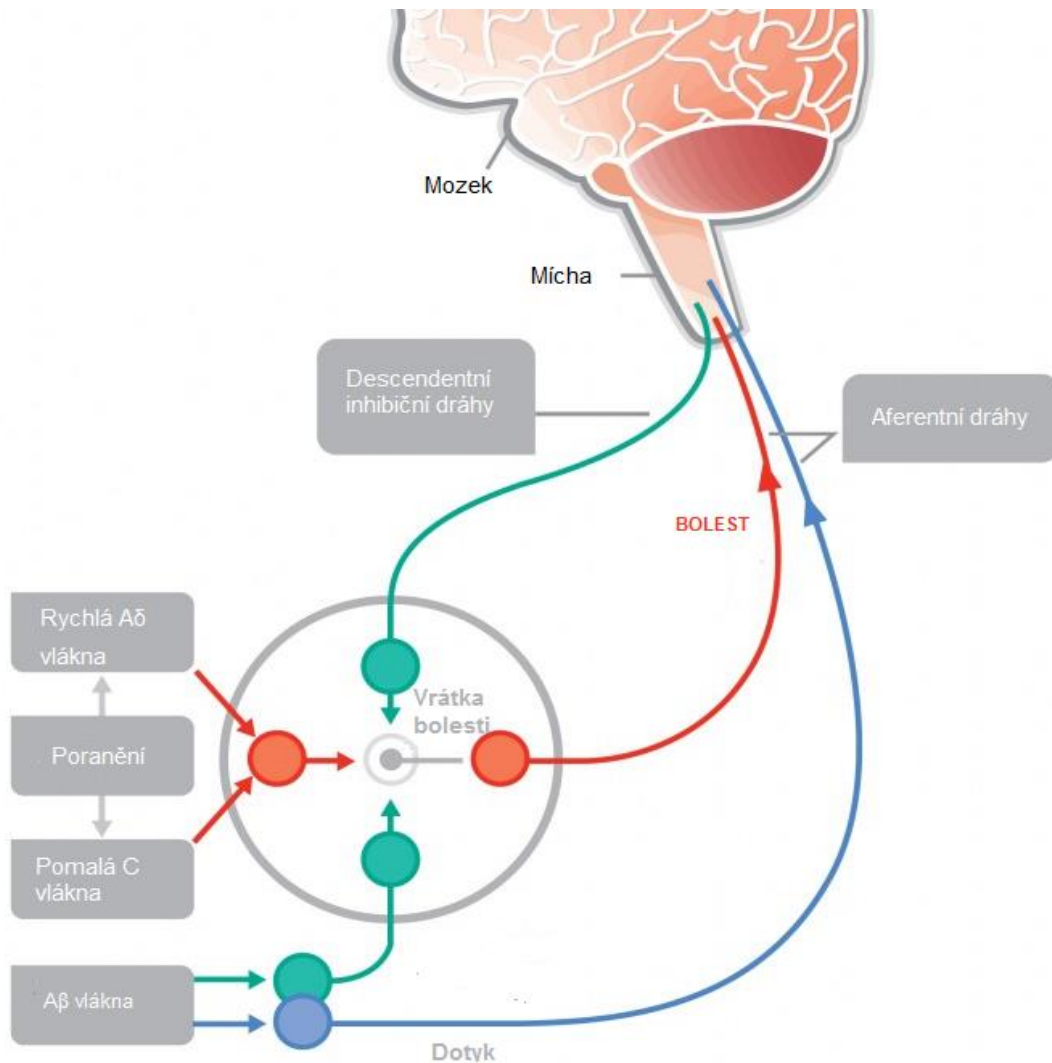
Převzato z: Ambler 2011

1.1.2 Vrátková teorie bolesti

Za první vědecký základ léčby bolesti je pokládána vrátková teorie bolesti, kterou v roce 1965 publikovali Melzack a Wall a kde se pokoušeli o souhrnný výklad bolesti (Melzack a Wall, 1965). Teorie vysvětluje, jakým mechanismem dochází k modulaci bolesti v páteřní míše. Vědci vycházeli z principu vedení bolestivé informace dvojí cestou, pomalou nemyelinizovanými vlákny a rychlou myelinizovanými vlákny. Informace vedená rychlými vlákny typu A δ může na míšní úrovni potlačit (přivřít vrátka) informaci o intenzivní

bolesti vedenou pomalými vlákny C. Nervový mechanismus v zadních rozích míšních působí tedy jako vrátka (odtud název – vrátková teorie), která mohou zvyšovat či snižovat tok nervových vzruchů z periferních vláken do CNS. Na míšní úrovni může dojít k potlačení bolestivého podnětu ještě dříve, než bolest vstoupí do vědomí (Obr. 2) (Godfrey 2005, Lincová et al. 2007, Haki 2011).

Vrátková teorie má stálou platnost, avšak původní Melzackova teorie byla doplněná řadou nových poznatků. Dnes je známo, že významný tlumivý vliv na nocicepci mají endogenní opioidní peptidy a biogenní aminy uvolňované z descendentních inhibičních drah, které vedou do zadních rohů míšních a kde zavírají vrátka a tak inhibují přenos bolestivého vzruchu na druhý neuron dráhy (Lincová et al. 2007).



Obr. 2 Vrátková teorie bolesti

Převzato z: Anonym (2004)

1.1.3 Receptory bolesti

Tělo vnímá bolest podrážděním receptorů bolesti nazývaných souhrnně nociceptory, někdy též nocisenzory. Tyto receptory reagující na bolestivé podněty jsou uloženy téměř ve všech tkáních – v kůži, ve svalech, kloubních pouzdrech i v některých vnitřních orgánech (srdce, stěna trávicí trubice aj.). Nociceptory zpravidla dělíme na:

- a) **volná nervová zakončení,**
- b) **vysokoprahové mechanoreceptory,**
- c) **polymodální nociceptory** (Rokyta 2000).

Volná nervová zakončení jsou specifickými nociceptory, které se vyskytují převážně na periférii, ale i ve vyšších etážích nervového systému. Jako receptory bolesti mohou za určitých okolností působit i nociceptory reagující na mechanická podráždění. Pouze podněty o vyšší intenzitě (nadprahové podněty), které mohou vést k poškození tkáně, vyvolají u mechanoreceptorů pocit bolesti. Největší skupinu nociceptorů tvoří polymodální nociceptory, které nejsou úzce specializované, reagují na stimulace mechanické, chemické i tepelné (Rokyta 2000).

Bolest nemusí být vždy spojena s podrážděním periferních nociceptorů. Může vznikat i ve vyšších etážích dráhy bolesti, při poškození v periferním nebo centrálním nervovém systému (Lincová et al. 2007)

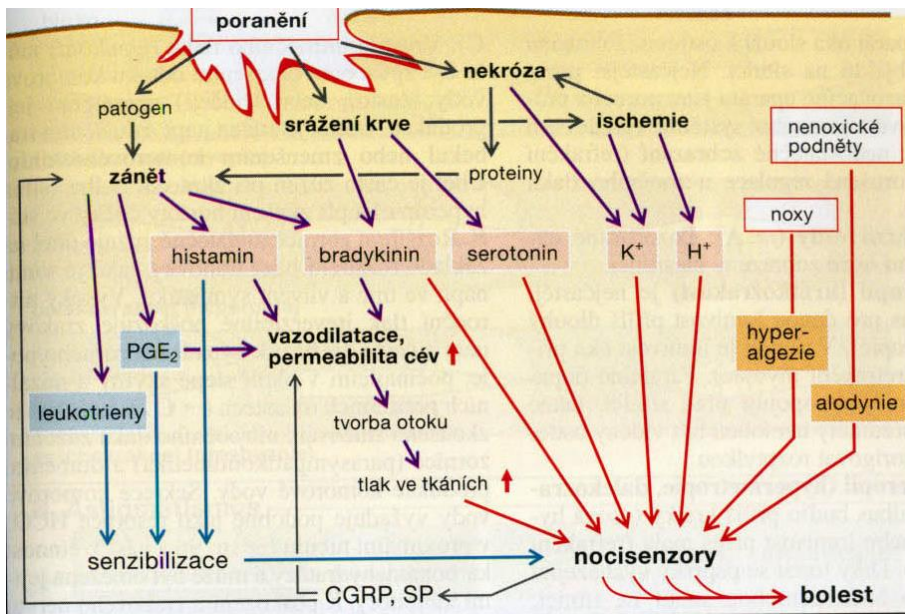
1.1.4 Chemické mediátory

Bez ohledu na typ podnětu je vlastní stimulace zakončení nociceptivních vláken v podstatě zprostředkována chemickými mediátory. Nociceptory normálně reagují pouze na podněty o vyšší intenzitě, které mohou vést k poškození tkání. Z těchto tkání se potom uvolňují zánětlivé působky a mediátory, které zpětně nociceptory ovlivňují. K nejznámějším mediátorům řadíme serotonin, histamin, bradikinin, prostaglandin E, leukotrieny, opioidní peptidy, SP – substanci P a VIP – vasoaktivní intestinální peptid (Horáček 2003, Lincová et al. 2007).

Při poškození tkání uvolňují nekrotické buňky draselné ionty a intracelulární bílkoviny. Vzestup extracelulární koncentrace draselných iontů depolarizuje nocisenzory a popř. vnikající patogenní mikroorganismy vyvolají

zánět. Při zánětu dochází k uvolnění kyseliny arachidonové, která se může pomocí enzymu lipooxygenázy přeměnit na leukotrieny, a pomocí enzymu cyklooxygenázy na prostaglandiny zejména typu E, mediátory bolesti. Následně dochází k uvolnění dalšího mediátoru histaminu. Tyto mediátory bolesti senzibilizují nocisenzory. Z toho vyplývá, že jindy podprahové noxické i nenoxické podněty mohou také vyvolat bolest (hyperalgezie, alodynie) (Obr. 3) (Silbernagl a Lang 2001).

Dále dochází k aktivaci srážení krve a tím k vyplavení bradykininu a serotoninu. Vzniklý uzávěr cévy vyvolá ischemii; tím se extracelulárně nahromadí ionty draselné a vodíkové, což aktivuje senzibilizované nocisenzory. Mediátory histamin, bradykinin a prostaglandin E zvýší permeabilitu cév a působí vazodilatačně. Dochází ke vzniku lokálního edému, který tlakem na tkáň rovněž stimuluje nocisenzory. Ty při dráždění uvolňují další peptidy – substanci P a „calcitonin gene related peptide“ (CGRP), které mimo jiné zánět podporují, působí vazodilatačně a ještě zvyšují propustnost kapilár (Obr. 3). Vnímavost nociceptorů ještě stoupá (**senzitivace**) a bolest poté může být vyvolána i nevelkým podrážděním, např. pohmatem (Silbernagl a Lang 2001, Horáček 2003, Lincová et al. 2007).



Obr. 3 Periferní mechanismy vzniku bolesti. SP – substance P, CGRP – calcitonin gene related peptide, PGE₂ – prostaglandin E₂

Převzato z: Silbernagl a Lang (2001)

Serotonin (5-hydroxytryptamin) je syntetizován z aminokyseliny tryptofanu. Působením na cévy může vyvolat bolesti hlavy (migrénu) a na míšní úrovni tlumí přenos bolesti. Histamin se tvoří z aminokyseliny histidinu a je spíše spojen s pocitem svědění. Peptidy (opioidní peptidy, substance P, CGRP, VIP aj.) tvoří skupinu mediátorů, které se nepodílejí na transmissi přímo, ale modulují působení klasických mediátorů. Uvolňují se ze stejných synapsí, avšak na rozdíl od klasických mediátorů se uvolňují v mnohem menším množství, avšak vzhledem k vysoké aktivitě je jejich účinek dlouhodobý (Rokyta 2000).

Mediátory můžeme rozdělit do několika skupin. Excitační, inhibiční a smíšené, jejichž funkce závisí na stavu nervového systému (mohou jak inhibovat, tak excitovat). K excitačním mediátorům patří substance P nebo aminokyseliny glutamát a aspartát působící na *N*-methyl-*D*-aspartátové (NMDA) receptory v zadních rozích míšních. Mezi inhibitory řadíme endogenní peptidy (enkefalin a β -endorfin), kyselinu gama aminomáselnou (GABA) a glycin. Endogenní opioid dynorfin, který může inhibovat i excitovat, je mediátorem se smíšenou funkcí (Vondráčková 2004).

Enkefalin se nachází především v míše, ve středním mozku, v hypothalamu, prodloužené míše a v periaqueduktální šedi. Endorfiny se vyskytují převážně ve vyšších etážích mozku a prodloužené míše. Opioidní peptidy se váží na své opioidní receptory, které jsou uloženy v amygdale, thalamu, periaqueduktální šedi a v zadních rozích. Nejdůležitějšími receptory pro bolest jsou μ (mí), κ (kappa) a δ (delta) (Rokyta 2000).

1.1.5 Typy aferentních vláken

Nocicepční aferentní vlákna, která vedou bolestivé vzruchy jsou dvojího charakteru – slabě myelinizovaná vlákna typu $A\delta$ a nemyelinizovaná vlákna C (Tab. 1).

Myelinizovaná vlákna typu $A\delta$ jsou vlákna s malým průměrem a velkou rychlostí přenosu vzruchu. Z pravidla nesou informaci o termickém či mechanickém podnětu a jedná se o vysokoprahová vlákna. Rychlost vedení se udává 5 – 30 m/sec. Bolest vedená těmito vlákny má ostrý, bodavý a řezavý charakter (Obr. 4) (Vondráčková 2004).

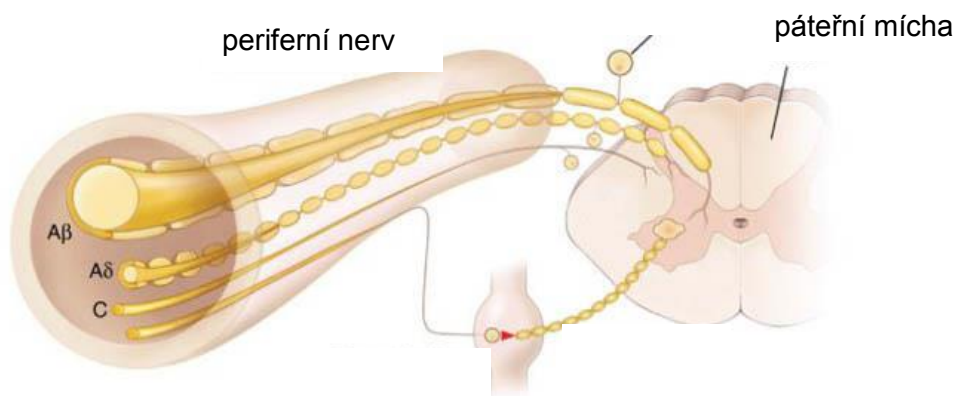
Nemyelinizovaná vlákna C jsou vlákna většího průměru a menší rychlosti přenosu - 0,2-5 m/s. Na rozdíl od vysokoprahových myelinizovaných vláken se jedná o vlákna polymodální. Tato pomalejší nemyelinizovaná vlákna vedou informaci o mechanickém, termickém a chemickém podnětu. Až 80% bolestivých vjemů je vedena těmito pomalejšími vlákny a je charakterizovaná jako bolest tupá, pálivá a špatně lokalizovatelná (Obr. 4) (Vondráčková 2004).

Charakter vláken a vedení vzruchu odpovídá typu bolesti. Někdy se bolest rozděluje na tzv. „první“ bolest a „druhou“. Nejprve se zpravidla objeví dobře lokalizovaná, ostrá, řezavá „první“ bolest vedená vlákny A δ . Potom následuje tupá, pálivá, špatně ohraničená „druhá“ bolest vedená vlákny C (Tab. 1) (Vondráčková 2004, Godfrey 2005).

Tab. 1 Charakteristika vláken bolesti

Typ vláken	Průměr	Myelinizace	Rychlost vedení m/s	Typ bolesti	Nociceptory na distálním konci
A δ vlákno	malý	ano	5 - 30	„první“ bolest	Vysokoprahové mechanoreceptory
C vlákno	velký	ne	0,2 - 5	„druhá“ bolest	Polymodální receptory

Modifikováno dle: Godfrey (2005)



Obr. 4 Typy nervových vláken

Převzato z: Anonym (2011b)

1.1.6 Centrální mechanismy

Pro přenos bolestivých stimulů je nejdůležitější vzestupnou dráhou spinothalamický trakt, který vede nociceptivní i nenociceptivní informace z neuronů zadních rohů přímo k diencefalickým strukturám a hypothalamu. Tyto struktury ovlivňují spánek, chuť k jídlu, regulaci teploty a stresové odpovědi. Hypothalamus zprostředkovává autonomní a neuroendokrinní regulaci bolesti. Porucha spánku, která je spojená s chronickou bolestí, je vyvolaná porušením těchto spojů v thalamických centrech. Tyto centra odpovídají za spánek a probuzení (Vondráčková 2004).

Dráhy, které vedou do somatosenzorické kůry zodpovídají za senzorickou a diskriminační charakteristiku bolesti. Další dráhy vedoucí do mediálního thalamu s kolaterálami do retikulární formace mozkového kmene, středního mozku, periaqueductální šedi a hypothalamu nebo přímo do bazálních částí předního mozku a somatosenzorického kortexu hrají důležitou roli v autonomní reflexní odpovědi a modulují emoční aspekty bolesti (Vondráčková 2004).

1.1.7 Mechanismy stresové analgezie

Bolest jako specifický silný stresor aktivuje stejné struktury v mozku jako i jiné nebolestivé stresory. Součástí stresové reakce je aktivace antinociceptivního systému v mozku, který tlumí bolest v závislosti na intenzitě stresu cestou neopioidní i opioidní analgezie. Z experimentů na zvířatech je patrné, že stresy o menší intenzitě vyvolávají opioidní analgezii, zatímco chronické nebo silné stresy aktivují neopioidní analgezii, při které zřejmě hrají významnou roli excitační aminokyseliny a NMDA receptory (Yamatonová et al. 2001).

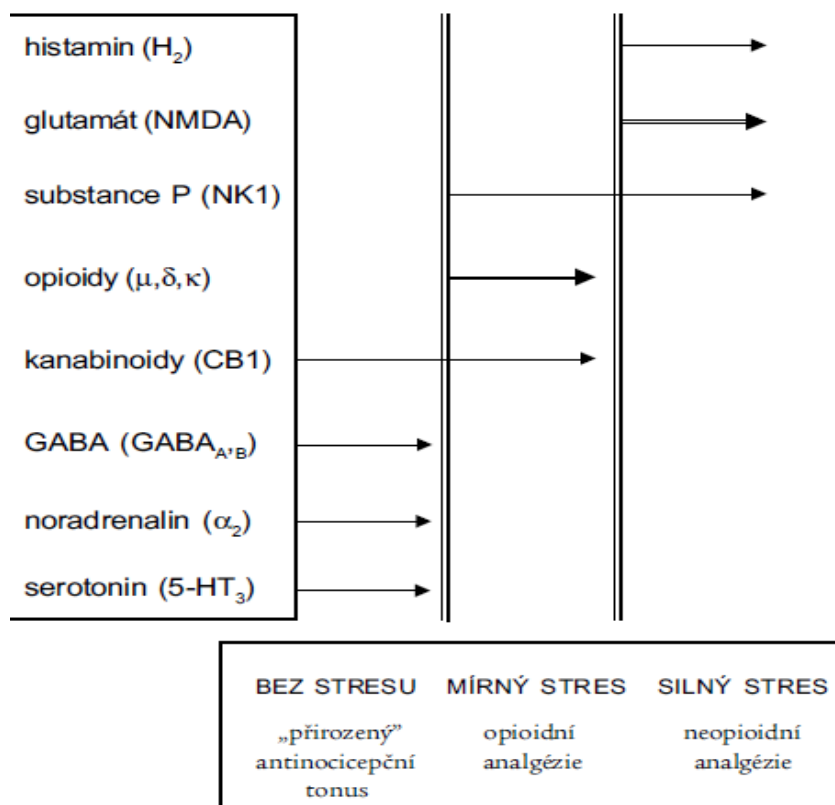
Vedle descendentního inhibičního systému, který moduluje bolest, existuje i facilitační systém. Výsledný efekt modulace pak závisí na vzájemném poměru inhibičních a facilitačních vlivů. Descendentní inhibiční systém zahrnuje páteřní a prodlouženou míchu a střední mozek, kde se nachází hierarchicky nejvyšší centrum – PAG. V periaqueductální šedi lze vyvolat silnou analgezii. Aktivací descendentního facilitačního systému dochází ke vzniku sekundární

hyperalgezie. Primární hyperalgezie vzniká v místě poranění, zatímco sekundární souvisí s poraněnou tkání, ale vzniká v nepoškozené oblasti, která přiléhá k poranění. To se projeví nárůstem excitability spinálních neuronů, která je poté důsledkem centrální senzitivace (Yamatonová et al. 2001).

Pokud je stimulována ventrální část PAG, dochází k uvolnění endogenních opioidů a navození opioidní analgezie. Jestliže dochází ke stimulaci dorzální nebo laterální části PAG, analgetický efekt je zprostředkován neopioidními látkami – kanabinoidy. Kanabinoidy snižují nebo tlumí spinální a thalamické odpovědi na bolestivou stimulaci a tím vyvolávají analgezi. Kanabinoidní i opioidní systém se aktivuje při bolesti, rozdíl je ve stupni, ve kterém jsou systémy tonicky aktivní. Endogenní opioidní systém je aktivován intenzivními podněty jako je stres nebo dlouhodobá intenzivní bolest. Zatímco kanabinoidy zřejmě udržují permanentní antinocicepci (Yamatonová et al. 2001).

Kromě zmíněných opioidů a kanabioidů existují ještě další modulátory bolesti: nociceptin, oleomid, galanin, GABA, neuropeptid Y, oxytocin, orexin, dopamin, noradrenalin, ghrelin, glutamát, substance P, serotonin, cholecystokinin, neurotensin, melanokortin, kokain a amfetamin regulující transkript (CART – kokain and amphetamin regulated transcript). Všechny tyto látky mají určitý vliv na bolest (Rokyta 2011).

Další studie naznačují, že téměř všechny známé mediátory hrají svou specifickou roli v opioidní i neopioidní analgesii. Níže uvedený obrázek (Obr. 5) schématicky shrnuje mediátorové systémy přenosu bolesti a antinocicepce. Přenos a tlumení bolesti není zajišťována jediným mediátorovým systémem, ale jedná se o spolupráci několika z nich. Přirozený antinocicepční tonus může sílit v závislosti na intenzitě stresu a postupně se mohou zapojovat i další okruhy (Yamatonová et al. 2001).



Obr. 5 Mediátorové systémy zajišťující stresovou analgezií. Zvýrazněné šipky u opioidů a glutamátu označují hlavní mediátory, které se podílí na stresové analgezií.

Převzato z: Yamatonová et al. (2001)

1.2 Dělení bolesti

Bolest můžeme rozdělit podle několika různých kritérií a to podle původu, délky trvání, lokalizace, intenzity aj. Nejčastějším a základním kritériem je dělení bolesti na základě délky jejího trvání, tedy na akutní a chronickou.

1.2.1 Akutní bolest

Akutní bolest (AB) trvá krátkodobě - řádově dny až týdny a méně než 3 měsíce. Z hlediska biologického je účelná, protože upozorňuje naše tělo, že došlo ke změně integrity v organismu. AB má tedy funkci signálu či symptomu vznikajícího onemocnění. Většinou je dobře lokalizovatelná, ostrého charakteru a vede k převaze sympatiku nad parasympatikem, k aktivaci neuroendokrinních, imunitních a zánětlivých reakcí, imunosupresi, katabolismu,

větší spotřebě kyslíku myokardem, ke snížení motility GIT (gastrointestinální trakt) a řadě dalších změn. Přímo souvisí s vyvolávající příčinou a ustává, je-li tato příčina odstraněna či zhojena (Hakl 2007, Hřib a Hakl 2011).

Odhalení příčiny často není dostatečně rychlé a i zhojení poranění potřebuje dostatečně dlouhou dobu, po kterou by pacient neměl trpět. Jinak dochází k rozvoji nepříznivých patofyziologických změn a k prohloubení stresu se všemi jeho negativními důsledky. Proto i v této fázi onemocnění by měla být zahájena účinná farmakoterapie bolesti (Doležal et al. 2008).

Akutní bolest je charakterizována dobrou odpovědí na farmakoterapii. Často si vystačíme pouze s jedinou léčebnou modalitou. Je potřeba podávat správné léčivo včas, v dostatečné síle a ve vhodné lékové formě. Symptomatická léčba má hluboký smysl a to nejen z hlediska etického, nýbrž i z hlediska preventivního. Jedním z největších rizik AB je její přechod do chronického stavu (tzv. „paměť bolesti“) (Doležal et al. 2004).

1.2.2 Chronická bolest

Chronická bolest (CHB) je bolest trvající déle než 3 – 6 měsíců, kdy nemocný se na bolest adaptuje. Za chronickou je třeba považovat bolest i při jejím kratším trvání, pokud přesahuje dobu pro dané onemocnění či poruchu obvyklou (Doležal et al. 2008).

Chronická dlouhotrvající bolest nemá žádnou biologicky důležitou funkci. Naopak se stává zdrojem duševního, tělesného i sociálního strádání a radikálně snižuje kvalitu života nemocného. Nejedná se tedy o signál upozorňující na onemocnění, ale již osamostatné onemocnění (syndrom) (Doležal et al. 2004).

Léčba CHB bývá komplexní. Uplatňuje se multidisciplinární přístup, který zahrnuje kombinaci postupů farmakologických a nefarmakologických. Bez ohledu na původ bolesti je základním pilířem léčby farmakoterapie, která je doplněná o postupy rehabilitační, psychoterapeutické, invazivní a paliativní u nemocných s nádorovým onemocněním. Dalšími možnostmi léčby je sociální podpora či alternativní medicína, meditace, jóga či akupunktura (Hakl 2011).

Pro větší přehlednost v rozdílnosti akutní a chronické bolesti uvádím níže přiloženou tabulku (Tab. 2).

Tab. 2 Rozdíly mezi akutní a chronickou bolestí

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

Modifikováno dle: Doležal et al. (2008)

1.3 Diagnostika a hodnocení bolesti

Pro správně vedenou léčbu bolesti je základním vodítkem pečlivě vypracovaná anamnéza. Při diagnostice bolestivých stavů se zaměříme na 5 základních oblastí:

- a) celkovou anamnézu pacienta a trvání bolesti,
- b) charakter bolesti a její časový průběh,
- c) faktory ovlivňující průběh bolesti,
- d) lokalizaci bolesti,
- e) intenzitu bolesti a její charakter (Doležal et al. 2008).

V podrobné osobní anamnéze pacienta se snažíme zachytit všechny prodělané choroby včetně těch, které se současnou bolestí zdánlivě nesouvisí. Některá chronická bolestivá onemocnění v rodině mohou být modelem naučeného bolestivého chování. Doba trvání bolesti nám určí, jestli se jedná o bolest akutní či chronickou. Rychlým a krátkým nástupem je charakterizována bolest akutní, která je signálem probíhajícího onemocnění a bude léčena podle příčiny. U chronické bolesti, která trvá delší období je základní příčina zvládnuta, vyléčena nebo stabilizována. Bolest se stává samostatným onemocněním a naším prvořadým úkolem je její léčba a tlumení, nikoliv léčení vyvolávající příčiny (Vondráčková 2004).

V klinickém obraze bolesti hraje důležitou roli spánek jako jeden z hlavních faktorů, který ovlivňuje průběh bolesti. Je důležité znát jeho poruchy v důsledku bolesti nebo psychických poruch, či dřívějších poruch spánku. Dalšími faktory může být deprese, stres, sociální a rodinná situace a mnoho dalších, které bolest ovlivňují (Vondráčková 2004).

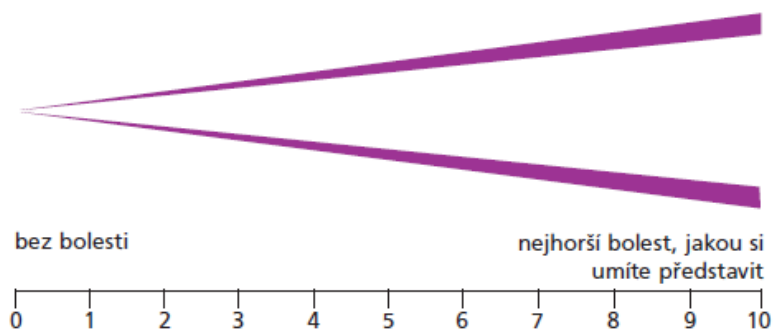
Lokalizace bolesti by měla být pacientem co nejvíce specifikována. Praxe ukazuje, že pouhé slovní sdělení je nedostatečné, protože pacient nevnímá anatomii a fyziologii těla stejně jako lékař. Proto se v diagnostice bolesti osvědčilo používání tzv. map bolesti. Mapy bolesti mohou být užitečné při definování umístění bolesti. Jedná se o nákresy postav člověka z několika úhlů a pacient přesně zakroužkuje, kde danou bolest cítí (Anonym 2011a).

1.3.1 Hodnocení intenzity bolesti

Intenzita bolesti je jedním z nejdůležitějších parametrů, který má význam pro volbu optimálních léčebných prostředků. Cílem je minimalizovat až trvale anulovat bolest. Vnímání bolesti je vždy subjektivní a určitou roli hraje i citová složka věci. Léčba musí být samozřejmě pravidelně monitorována. Důležitou pomůckou, zejména při zahájení analgetické léčby, je deník bolesti, který umožňuje zachytit spotřeby „záchranné“ léčby, vedlejších účinků, denních aktivit a kvality spánku (Doležal et al. 2008).

Standardem léčby je hodnocení intenzity bolesti dle vizuální analogové škály (VAS 0 – 10), kde 0 je stav bez bolesti, 10 je nejsilnější bolest, jakou si pacient dokáže představit (Obr. 6). Analogová vizuální škála se souborem

6 obličejů, které zobrazují výrazy ve tváři při bolesti, je užitečná zejména pro děti, kterým ještě chybí dostatečná slovní zásoba pro vyjádření bolesti nebo pro dospělé s kognitivním postižením (Obr. 7) (Doležal et al. 2008, Graham 2009).



Obr. 6 Vizuální analogová škála

Převzato z : Doležal et al. (2008)



Obr. 7 Vizuální obličejová škála

Převzato z: Graham (2009)

2 SPECIFIKA NÁDOROVÉ BOLESTI

Bolest je jedním z nejčastějších počátečních příznaků probíhajícího nádorového onemocnění a výrazně se podílí na snižování kvality života onkologického pacienta. Strach z bolestivého průběhu onemocnění je často daleko výraznější než strach ze smrti samotné. Podle posledních studií trpí bolestí v době stanovení diagnózy 30% pacientů, v průběhu protinádorové léčby 60 % pacientů a v pokročilých a terminálních stádiích nemoci udává bolest 80 – 90 % nemocných (Beuken et al. 2007, Hakl a Hřib 2009).

Nádorová bolest označuje souhrnně řadu bolestivých stavů, které se mohou lišit svým vztahem k nádorovému onemocnění a vyvolávajícím patogenetickým mechanismům. Onkologičtí pacienti mohou trpět několika typy bolestí současně. Každý z nich může vyžadovat zcela odlišný léčebný přístup (Sláma 2011a, Slováček 2012).

Onkologičtí pacienti potřebují úlevu od bolesti při všech stádiích nádorového onemocnění. Udává se, že kolem 1/3 pacientů podstupujících protinádorovou léčbu trpí bolestí. Z toho vyplývá, že potřeba úlevy od bolesti jde ruku v ruce s protinádorovou terapií. Více než 2/3 pacientů cítí bolesti v pokročilé či terminální fázi onemocnění, jenž se společně s ostatními symptomy dostává do popředí zájmu léčby. Bolest se stává syndromem, který je nutný léčit (Sláma 2011a).

Řada studií, která zkoumala účinek bolesti na pacienty s nádorovým onemocněním prokázala, že nekontrolované bolesti snižují kvalitu života. Vliv bolesti na náladu a psychické fungování je dobře dokumentována zejména u pacientů se zvýšeným rizikem úzkosti, deprese a sebevražednými myšlenkami. Přetrvávající bolest se střetávala s každodenní činností. Celkem 30 % pacientů uvedlo, že se dokázali postarat sami o sebe nebo o ostatní, a 52 % zmínilo, že bolest výrazně ovlivnila jejich výkon při práci. Pouze 48 % pacientů tvrdilo, že měli dobrou kvalitu života (Chapman 2012).

2.1 Klasifikace nádorových bolestí

Onkologičtí pacienti trpí v první řadě organicky podmíněnými bolestmi. Nejčastěji se jedná o bolesti způsobené vlastním nádorem, méně často

o bolesti v souvislosti s protinádorovou léčbou a s celkovým oslabením nemocného, nejméně se vyskytují bolesti bez vztahu k nádorovému onemocnění (Ševčík 2012).

Z hlediska převažujícího patofyziologického mechanismu lze nádorovou bolest rozdělit na:

- a) **nociceptorovou somatickou**, která je vyvolána drážděním nervových zakončení při místním poškození tkání (zánětem nebo ischemií). Obvykle je dobře lokalizována v místě poškození. Jedná se například o kostní metastázy, mukozitidu po chemoterapii či prorůstání nádoru do svalů a kůže.
- b) **nociceptorovou viscerální** vyvolanou drážděním nociceptorů ve vnitřních orgánech. Bolest je obvykle difúzní, neostře lokalizovaná, někdy pacientem udávaná na jiném místě než vzniká („přenesená“). Jedná se o nádory slinivky břišní, jater, střev či močového měchýře.
- c) **neuropatickou**, která vzniká v důsledku poškození struktur periferního nebo centrálního nervového systému. Pacient popisuje bolest jako brnivou, pálivou nebo elektrizující. Je to například bolestivá neuropatie po chemoterapii, infiltrace či ischemizace nervových struktur nádorem.
- d) **smíšenou**, která má současně vlastnosti neuropatické i nociceptorové bolesti. Jedná se o nádory v oblasti malé pánve prorůstající do svalů nebo kostí a současně destruuující nervové pleteně (Sláma 2011).

Nádorové bolesti můžeme také klasifikovat podle časového průběhu na akutní bolest a chronickou. Pro chronickou bolest je více než samotná délka trvání charakterističtější změny ve struktuře a funkci v centrálním a periferním nervovém systému souhrnně označované jako senzitivace, které vedou ke změnám ve zpracování nociceptivní stimulace. Rovněž dochází ke změnám psychickým a vegetativním, které souvisejí s dlouhotrvající bolestí (Skála et al. 2011).

V onkologii má velké množství bolestivých stavů rysy typické pro akutní bolesti. Jsou to především bolesti vyvolané protinádorovou léčbou. Po zhojení tkáňového poškození bolest většinou ustoupí. Pokud jsou bolesti vyvolané přímo nádorem, jeho infiltrací, kompresí, obstrukcí či expanzí, závisí průběh bolesti na výsledcích léčby základního onemocnění. Z toho vyplývá,

že nádorovou bolest můžeme charakterizovat jako bolest akutní, vyvolanou tkáňovým poškozením, která trvá v čase (řádově několik měsíců až let) a může zapříčinit změny v nervovém systému typické pro bolest chronickou (Skála et al. 2011).

2.1.1 Bolesti způsobené vlastním nádorem

Incidence bolestí závisí především na typu nádoru a jeho lokalizaci. Bolest se nejčastěji vyskytuje u nádorů umístěných v kostech a pankreatu, nejméně často u lymfomů a leukemií (Tab. 3). Mezi hlavní organické příčiny, které způsobují velké bolesti patří invaze do kostí, prorůstání nádoru do měkkých tkání, útlak nebo obstrukce dutých orgánů, útlak nebo infiltrace nervových struktur nádorem, ischemizace nervů, nervových pletení, některých mozkových struktur, míchy a mnoho dalších (Ševčík 2012).

Bolesti způsobené vlastním nádorem můžeme schematicky dělit na nociceptivní bolesti periostální, bolesti povrchové, bolesti měkkých tkání, bolesti viscerální, ischemické, neuropatické, bolesti charakteru reflexní sympatické dystrofie a bolesti centrální při ischemickém či nádorovém postižení některých mozkových nebo míšních struktur (Slováček 2012).

Tab. 3 Výskyt bolestí v závislosti na typu a lokalizaci nádoru

Typ nádoru a lokalizace	Procentuální výskyt bolesti
Kosti	85 – 100 %
Slinivka břišní	70 – 100 %
Vaječníky a děložní čípek	40 – 100 %
Tlusté střevo a konečník	50 – 95 %
Plíce	45 – 85 %
Dutina ústní	60 – 80 %
Žaludek	60 – 75 %
Prostata	40 – 75 %
Prsní žláza	35 – 65 %
Lymfomy	15 – 20 %

Převzato z: Hakl a Hřib (2009)

2.1.2 Bolesti v souvislosti s léčbou a diagnostikou

Bolesti zapříčiněné diagnostikou a protinádorovou léčbou vznikají v souvislosti s operačními a invazivními zákroky, s chemoterapií a radioterapií. Jedná se například o pooperační bolesti, o mukozitidu po chemoterapii a radioterapii (Ševčík 2012).

2.1.3 Bolesti způsobené celkovým oslabením nemocného

Při celkovém oslabení organismu je pacient náchylnější k infekcím, které se špatně hojí a způsobují dlouhodobou bolest. Jedná se například o postherpetické neuralgie, bolesti při herpes zoster, při dekubitách, při plísňových a bakteriálních infekcích či žilních trombózách a dalších (Ševčík 2012).

2.1.4 Bolesti bez vztahu k nádorovému onemocnění

I onkologicky nemocný pacient může trpět dalšími bolestmi, které nádor primárně nezpůsobuje. Jedná se například o migrény a tenzní bolesti hlavy, o myofasciální a osteoartikulární bolesti včetně bolestí při degenerativních onemocněních pohybového aparátu. Ve většině případů trpí pacienti bolestmi dvou a více typů současně (Ševčík 2012).

2.2 Vyšetření onkologického pacienta

Při vyšetřování každého bolestivého stavu onkologického pacienta je třeba nejdříve vyhodnotit jeho vztah k nádorovému onemocnění a pravděpodobnou příčinu. Předpokladem správného zhodnocení nádorové bolesti je vypracování komplexní anamnézy (základní otázky k objasnění možné příčiny bolesti uvádí Tab. 4), podrobná klinická, fyzikální a neurologická vyšetření, v případě potřeby doplněná o vyšetření elektrofyziologické, zobrazovací či laboratorní (Sláma 2011a, Skála et al. 2011).

Tab. 4 Užitečné otázky pro anamnézu bolesti

Kde to bolí?
Jak moc to bolí?
Jaká bolest je, jak vypadá?
Od kdy to bolí, objevuje se bolest pravidelně?
Co myslíte, že vaše bolesti způsobuje?
Co bolesti vyvolává?
Co bolest utlumuje?

Převzato z: Skála et al. (2011)

Důležité je zhodnocení bolesti z hlediska časového průběhu, jestli je bolest spíše trvalá nebo intermitentní a pokud dochází k velkým výkyvům v její intenzitě. Z praktického hlediska se jeví velmi významné rámcové zhodnocení pacientova psychického stavu a míry psychosociálního stresu. Dále je třeba se zaměřit na farmakologickou anamnézu a pátrání po abúzu a lékových závislostech (Skála et al. 2011).

Výše popsané zhodnocení je třeba provést jak na začátku léčby, tak i při každé změně intenzity, charakteru či lokalizace bolesti. V léčebné péči se při rozhodování o dávce analgetika řídíme především pacientem udávanou intenzitou bolesti (kapitola 1.3.1. Hodnocení intenzity bolesti) (Skála et al. 2011).

U onkologických diagnóz je nejnázve vymezitelná fáze, kdy je pacient ještě léčen chemoterapií („kauzální“ léčba) a kdy je léčen „již pouze“ symptomaticky (paliativně). Na nádory v České republice umírá ročně cca 28 000 pacientů (Skála et al. 2011).

2.3 Bolest v terminální fázi onkologického pacienta

U pacientů v terminální fázi je cílem léčby důstojné umírání. Z klinického hlediska se jedná o období dynamické. Dochází ke změně obrazu a intenzity tělesných obtíží a často vystupují na povrch především spirituální a psychosociální faktory. Intenzita bolesti je významně ovlivňována několika

faktory, které mohou vést ke zvýraznění, ale někdy rovněž k ústupu bolestí (Sláma 2007).

Faktory, které mohou způsobit zhoršení intenzity bolestí v terminální fázi:

- a) progresse nádoru s následným dalším tkáňovým poškozením,
- b) metabolické poruchy (hyperkalcémie, hyperglykémie),
- c) komplikace mobility (dekubity, muskuloskeletální bolest při svalových kontrakturách),
- d) nepravidelné užívání analgetik (při polykacích obtížích a zvracení),
- e) hyperalgie navozená dlouhodobým užíváním silných opioidů,
- f) delirium,
- g) úzkost a strach z umírání a blížící se smrti (Sláma 2007).

Faktory, které mohou vést ke zmírnění bolestí v terminální fázi:

- a) snížená pohyblivost pacienta vedoucí k menším bolestem skeletu při metastatickém nebo degenerativním postižení,
- b) dehydratace a renální insuficience vedoucí ke kumulaci aktivních metabolitů analgetik a zesílení jejich analgetického účinku,
- c) celková alterace stavu vědomí může vést ke sníženému vnímání bolesti (Sláma 2007).

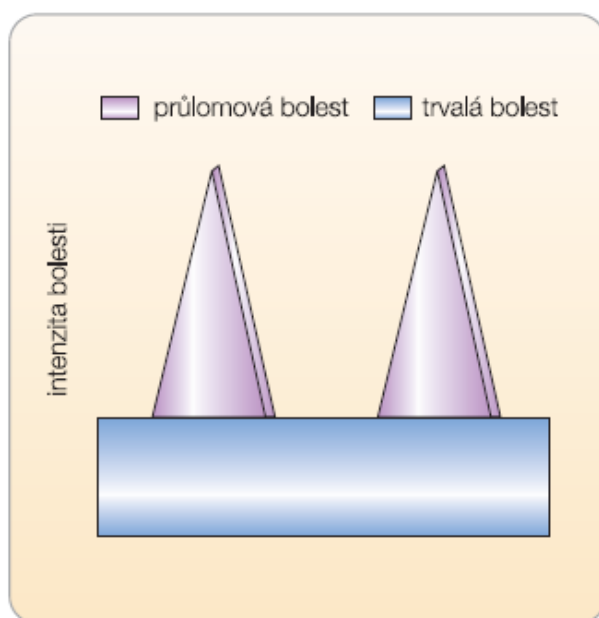
Výzkumy i klinické zkušenosti naznačují, že potřeba analgetik v terminální fázi v posledních 72 hodinách života velmi kolísá. Přibližně pouze u jedné třetiny až poloviny pacientů musí být dávka analgetik výrazněji zvyšována. U zbylé poloviny pacientů lze dostatečné úlevy od bolesti dosáhnout dlouhodobě zavedenými dávkami. Případně někdy je možné dávky dokonce mírně snížit (Skála et al. 2012).

2.4 Průlomová bolest

Průlomová (též epizodická) bolest (PB) je definována jako přechodné vzplanutí bolesti silné intenzity při dobře kontrolované bolesti analgetickou léčbou (Obr. 8). Nástup bolesti je náhlý a intenzivní s délkou trvání 30 – 90 minut (Smith 2012).

Průlomovou bolest zpravidla dělíme na:

- a) **spontánní (idiopatickou)**, vznikající bez zjevné příčiny, jejíž nástup je rychlý a náhlý.
- b) **incidentální**, vyvolanou určitou událostí či činností, která může být volní (pohyb, defekace, příjem potravy) nebo mimovolní (kýchnutí, peristaltika).
- c) **bolest na konci dávky (end-of-dose)** spojenou s klesající koncentrací analgetické léčby používané pro přetrvávající bolesti. Její nástup je postupnější a prodlouženější než u ostatních průlomových epizod (Smith 2012).



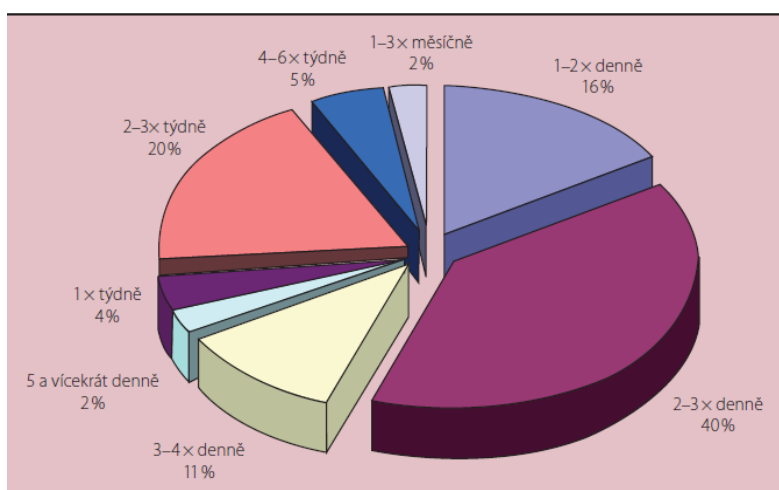
Obr. 8 Epizody průlomové bolesti

Převzato z: Fricová (2011)

V roce 2010 proběhl v České republice v rámci projektu PARMA (Pain Relief Management) dotazníkový průzkum, do kterého bylo zapojeno 474 onkologických pacientů léčených v paliativních, algeziologických a onkologických zařízeních. Cílem průzkumu bylo popsání základní klinické charakteristiky průlomové bolesti a obvyklé způsoby léčby. Jedná se o jeden z největších souborů pacientů s průlomovou bolestí, jenž byl v ČR publikován (Sláma 2011b).

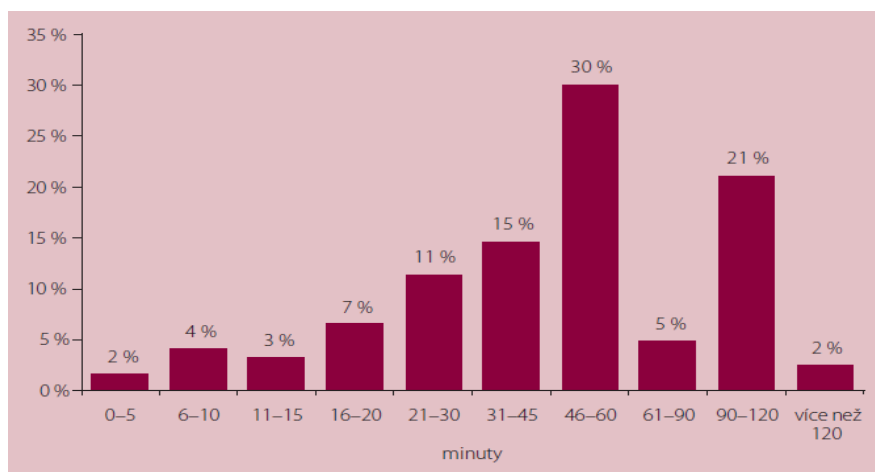
Výsledky průzkumu lze následovně shrnout:

- PB trpí podle průzkumu více než 75 % onkologických pacientů, kteří užívají pravidelně analgetika na chronickou bolest.
- Pacienti prožívají nejčastěji 2 – 3 epizody PB denně (Obr. 9).
- Trvání epizodické bolesti je v průměru kolem 30 – 60 minut, ve skutečnosti sahá od několika sekund po několik hodin (Obr. 10) (Sláma 2011b).



Obr. 9 Graf frekvence epizod průlomové bolesti dle výsledků projektu PARMA

Převzato z: Sláma (2011b)



Obr. 10 Graf rozložení epizod průlomové bolesti podle délky trvání dle výsledků projektu PARMA

Převzato z: Sláma (2011b)

2.4.1 Léčba průlomové bolesti

Základní léčebné strategie při léčení průlomové bolesti jsou:

1. optimální využití onkologické léčby (radioterapie, chemoterapie),
2. operační postupy,
3. ovlivnění spouštěcích a vyvolávajících faktorů průlomové bolesti,
4. psychologické postupy,
5. optimalizace pravidelné neopioidní a opioidní medikace,
6. využití intervenčních algeziologických metod podání tzv. záchranné medikace (Sláma 2011b).

Hlavním požadavkem na lék k léčbě průlomové bolesti (tzv. „záchranný lék“) je rychlý nástup a krátké trvání účinku, dostatečný analgetický účinek a příznivý profil nežádoucích účinků. Podle trvání a charakteru bolesti volíme jednu z následujících strategií:

1. Zvýšení dávky základní analgetické medikace.
2. Podání záchranné dávky neopioidního analgetika (paracetamol 1 g, ibuprofen 400 mg, diclofenac 50 mg, metamizol 500–1000 mg). Nevýhodou je poměrně pomalý nástup účinku, který je u perorálních forem za 20–40 minut a při opakovaném podání riziko překročení denních bezpečných dávek.
3. Podání záchranné dávky opioidního analgetika. Velikost jednotlivé dávky je individuální, obvykle se pohybuje v rozmezí 5–15 % celkové denní dávky. Při parenterálním podání (intravenózním - i.v., subkutánním - s.c.) nastupuje analgetický účinek do 3–10 minut. Při perorálním (p.o.) podání opioidů s rychlým uvolňováním nastupuje účinek po 20–40 minutách, maxima dosahuje až za 60 minut a trvá 4–6 hodin. U velmi krátkých epizod průlomové bolesti trvajících několik minut až půl hodiny obvykle nejsou perorální lékové formy účinné. U pacientů dlouhodobě léčených silnými opioidy je poté třeba zvážit podání preparátů transmukózního fentanylu – TMF: sprej k intranazální aplikaci nebo tablety k sublingvální aplikaci. Volba preparátu záleží na rozhodnutí a zkušenostech lékaře, celkovém klinickém stavu a individuálních preferencích onkologického pacienta. Účinná dávka TMF se musí individuálně titrovat neboť není v korelaci s celkovou denní dávkou opioidů (Vyzula et al. 2013).

2.5 Cíl léčby bolesti u onkologických pacientů

Cíl léčby bolesti u onkologických pacientů je dosažení úlevy od bolesti, která obvykle neznamena úplnou bezbolestnost. Hlavní je zmírnění bolesti na snesitelnou míru, která by pacienta výrazně neomezovala v jeho aktivitách, a která by významně negativně neovlivňovala jeho prožívání. Při léčbě se snažíme postupně dosáhnout následujících cílů:

1. zajištění bezbolestného spánku (= dosažitelný cíl u všech nemocných),
 2. úleva od bolesti v klidu (= dosažitelný cíl u naprosté většiny nemocných),
 3. úleva od bolesti při pohybu (= dosažitelný cíl u většiny nemocných)
- (Doležal et al. 2008).

Předpokladem úspěšné léčby onkologické nemoci je systematické zhodnocení bolesti, zasazení léčby bolesti do komplexního plánu léčby onkologické, využití farmakologických a nefarmakologických postupů, pravidelné sledování analgetického účinku (pomocí deníku bolesti), nežádoucích účinků a jejich rychlé řešení a v neposlední řadě včasné odeslání pacienta na specializované pracoviště léčby bolesti v případě nedostatečné odpovědi na systémově podávanou léčbu (Doležal et al. 2008).

3 FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

Základním pilířem léčby onkologické bolesti je farmakoterapie. Strategie léčby nádorové bolesti vychází ze třístupňového žebříčku léčby bolesti poprvé publikovaného WHO v roce 1986. Pro svoji jednoduchost, názornost a schematicnost byl později přejat i pro léčbu bolesti nenádorové (Hakl a Hřib 2009).

Volba a vedení analgetické léčby vychází především z pacientova údaje o intenzitě a charakteru bolesti a z konkrétního klinického stavu. Z toho vyplývá, že není rozhodující biologický původ bolestí (nádorová, nenádorová), ale její intenzita. Při výběru léčiva z analgetického žebříčku WHO se u akutní bolesti uplatňuje postup „shora dolů“ (step down), u chronické naopak postup „zdola nahoru“ (step up) (Hakl a Ševčík 2009).

3.1 Pravidla farmakologické léčby onkologické bolesti

Podle metodických pokynů z roku 2008 se při farmakologické léčbě onkologické bolesti řídíme následujícími základními pravidly:

1. Při léčbě se řídíme pacientovým údajem o charakteru a intenzitě bolesti.
2. Cílem naší léčby nemusí být vždy úplná bezbolestnost. Nutné je dosáhnout zmírnění bolesti na dobře snesitelnou úroveň.
3. Analgetika nasazujeme postupně podle síly jejich účinku dle třístupňového analgetického žebříčku WHO.
4. Za výhodné se považuje kombinace léků ze skupiny neopioidních analgetik se slabými nebo silnými opioidy.
5. Adjuvantní analgetika a pomocné léky podáváme zpravidla současně s analgetiky podle charakteru bolesti.
6. Analgetika podáváme v pravidelných časových intervalech, jejichž délka závisí na farmakokinetických vlastnostech jednotlivých léků a lékových forem.
7. K zajištění dostatečné kontroly bolesti při její kolísavé intenzitě (průlomová bolest) je potřeba kombinovat lékové formy opioidů s dlouhým účinkem s lékovými formami s rychlým uvolňováním.

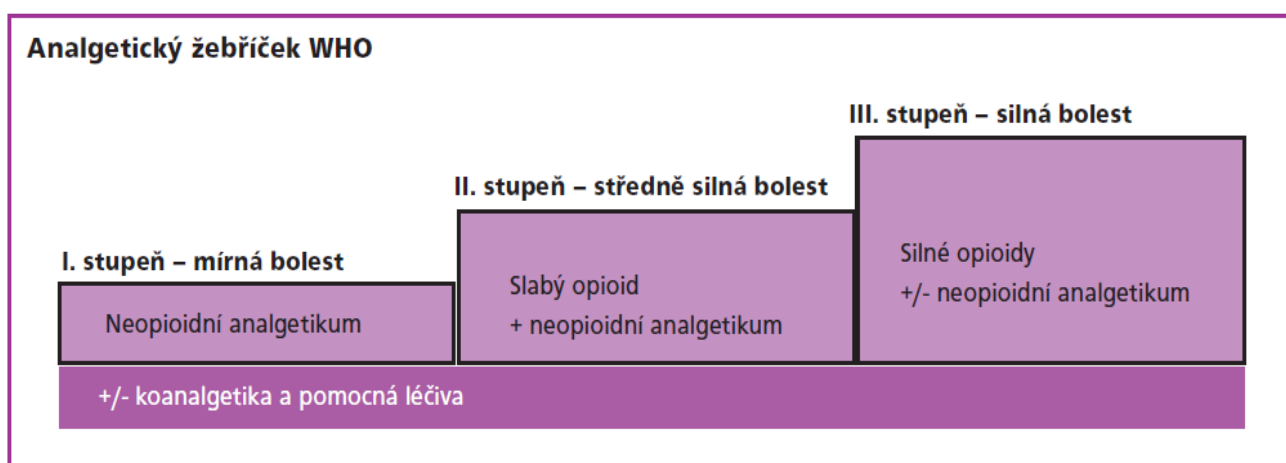
8. Dávku analgetika stanovujeme individuálně dle analgetického účinku a nežádoucích účinků. Uváděné doporučené a maximální dávky silných opioidů mají pouze informativní charakter, často je zapotřebí dávek vyšších.
9. Přednost dáváme co možná nejméně invazivnímu způsobu podání. Pro dlouhodobou léčbu se jeví jako výhodné podání perorální a transdermální. V případě nemožnosti těchto způsobů podání je možné některá analgetika podávat i rektálně (p.r.).
10. Pouze někteří nemocní potřebují k tlumení chronické bolesti analgetika injekční. Léky můžeme podávat buď formou jednotlivých dávek v pravidelných intervalech nebo formou kontinuální intravenózní či subkutánní infúze. Ke kontinuální aplikaci je výhodné využít přenosných infúzních pump („lineárních dávkovačů“).
11. Základem léčby je pravidelná kontrola analgetické účinnosti a výskytu nežádoucích účinků. Výskyt nežádoucího účinku není důvodem k přerušení podávání analgetik, ale k řešení těchto nežádoucích účinků pomocnými léky.
12. Pacientovi bychom měli vystavit písemný časový plán užívání léků s informací o důvodu jejich nasazení a kontakt na lékaře pro případ objevení závažných nežádoucích účinků.
13. Pacienta je nutné poučit o pravidlech užívání volně prodejných léků, přípravků a doplňků stravy na bolest a uklidnění.
14. Prospěch z analgezie musí jasně převyšovat zátěž nežádoucími účinky, potom můžeme hovořit o úspěšné farmakologické léčbě (Doležal et al. 2008).

3.2 Anagletický žebříček

Analgetický žebříček WHO (Obr. 11) je základním vodítkem pro strategii léčby bolesti. Farmakoterapie bolesti začíná na I. stupni, podáváním neopioidních analgetik. Při nedostatečném efektu se přidává slabý opioid (II. stupeň), který je ve III. stupni terapie vystřídán opioidem silným. Toto pravidlo není zcela striktní, v některých odůvodněných případech lze přeskočit II. stupeň terapie a k neopioidnímu analgetiku přidat rovnou menší dávku opioidu

silnějšího. Jedná se právě především o onkologické pacienty, u kterých předpokládáme rychlejší navyšování dávky analgetik (Doležal et al. 2008, Vyzula et al. 2013).

Vedle analgetik lze ve farmakoterapii bolesti využít i tzv. adjuvantních analgetik (koanalgetika), které mohou tlumit některé specifické bolestivé stavy a pomocných léků určených k léčbě vedlejších nežádoucích účinků analgetik (Doležal et al. 2008, Vyzula et al. 2013).



Obr. 11 Analgetický žebříček WHO

Převzato z: Doležal et al.(2008)

3.2.1 Analgetika I. stupně žebříčku

Neoploidní analgetika jsou analgetika I. stupně žebříčku WHO a jsou indikována v monoterapii k léčbě mírné bolesti. Pro léčbu středně silné až silné bolesti se ukazuje jako výhodná jejich kombinace s opioidy. Pokud po nasazení neoploidních léků v maximální dávce během 1-2 dní nedosáhneme zmírnění bolesti na snesitelnou míru, přecházíme na analgetika II. nebo III. stupně žebříčku WHO. Mezi pacienty může existovat velká variabilita analgetického účinku i nežádoucích účinků jednotlivých analgetik. Někdy se jeví jako výhodné vyzkoušení jiného neoploidního analgetika (Doležal et al. 2009, Vyzula et al. 2013).

Neoploidní analgetika mají tzv. „analgetický strop“, to znamená, že zvyšování dávek nad uvedenou maximální denní dávku (Tab. 5) obvykle nevede k posílení analgetického účinku, nýbrž ke zvýšení rizika závažných

nežádoucích účinků. Kombinace paracetamolu a metamizolu s nesteroidními antiflogistiky (NSA) zvyšuje analgetický účinek. Naproti tomu kombinace více nesteroidních antiflogistik není racionální a zvyšuje riziko výskytu závažných nežádoucích účinků (Vyzula et al 2013).

Tab. 5 Přehled nejčastěji užívaných neopioidních analgetik

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Analgetika - antipyretika					
Paracetamol	p.o., p.r., i. v.	30 min	4 x 500 – 1000	4 x 1000	
Metamizol	p.o., i. v.	30 min	4 x 500	6 x 1000	Není vhodný k dlouhodobé léčbě, riziko závažné agranulocytózy
COX 2 neselektivní NSA					
Ibuprofen	p.o.	15-20 min	4 x 400	4 x 600	
Naproxen	p.o.	2 h	2 x 250	2 x 500	
Indometacin	p.o., p.r.	60 min	2 x 50	2 x 100	
COX 2 preferenční NSA					
Diclofenac	p.o., p.r., i.m., i.v.	30 min	3 x 50	3 x 50	
Nimesulid	p.o.	30-60 min	2 x 100	2 x 100	Nevhodný k dlouhodobé léčbě, riziko závažné hepatotoxicity.

Modifikováno dle: Vyzula et al. (2013)

3.2.2 Analgetika II. stupně žebříčku

Analgetika II. stupně tzv. „slabé“ opioidy (Tab. 6) jsou indikovány k léčbě středně silné a silné bolesti. Výhodné je jejich podání v kombinaci s neopioidními analgetiky a koanalgetiky. Pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce a v kombinaci není do několika dnů dosaženo zmírnění bolesti, je nutné zvážit přechod na analgetika III. stupně – silné opioidy. V případech silné bolesti působené nádorem (např. prorůstání nádoru

do měkkých tkání a nervových pletení, kostní metastázy) je obvykle indikováno podání silných opioidů bez předchozí léčby opioidy slabými (Vyzula et al 2013).

Tab. 6 Přehled slabých opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)
Kodein	p.o.	30-60 min	4 x 30	240 mg
Dihydrokodein	p.o.	2-3 h	2 x 60	240 mg
Tramadol	p.o., p.r., i.v., i.m., s.c.	20-30 min	4 x 50	400 mg

Převzato z: Vyzula et al. (2013)

3.2.3 Analgetika III. stupně žebříčku

Analgetiky III. stupně žebříčku WHO jsou tzv. „silné“ opioidy, které jsou základní lékovou skupinou pro léčbu silné nádorové bolesti. Jsou indikovány vždy, když se nepodaří zmírnit bolest v přijatelně krátké době pomocí slabších analgetik (tj. slabými opioidy a neopioidními analgetiky), a to bez ohledu na prognózu základního onemocnění. Jejich dávka je postupně zvyšována („titrována“) dle analgetického účinku a míry nežádoucích účinků. Rychlost zvyšování dávky závisí na farmakologických vlastnostech léku a na intenzitě udávané bolesti. Obvyklé počáteční dávky u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni silnými opioidy, jsou uvedeny v tabulce (Tab. 7). Pokud není bolest dostatečně tlumena, lze zvýšit dávku o 30 – 50 %. K nalezení počáteční účinné dávky jsou výhodnější lékové formy s rychlým uvolňováním. Při použití lékové formy s pomalým uvolňováním je nutné k posouzení účinnosti dané dávky a rozhodnutí o jejím zvýšení vyčkat dosažení vyrovnané plazmatické hladiny (u retardovaného morfinu, hydromorfnu a oxycodonu 3 dny, u transdermálního fentanylu a buprenorfinu 5 – 7 dní) (Vyzula et al 2013).

Jako výhodné se jeví kombinace silných opioidů s neopioidními analgetiky a koanalgetiky k dosažení větší analgetické účinnosti. Naopak není vhodné kombinovat v dlouhodobé pravidelné medikaci silné a slabé opioidy.

Slabé opioidy lze použít pouze v léčbě průlomové bolesti u pacientů léčených silnými opioidy. Někdy je výhodné kombinovat také lékové formy s pomalým uvolňováním, které jsou podávány pravidelně, a lékové formy s rychlým uvolňováním, které podáváme v případě průlomových bolesti (Vyzula et al. 2013).

Mezi pacienty existuje velká variabilita analgetických i nežádoucích účinků jednotlivých opioidů. Při nevýhodném poměru analgezie a nežádoucích účinků, nebo vzniku tolerance na určitý opioid, je výhodné vyzkoušet jiný opioid (tzv. „rotace opioidů“). Dále je nevhodné podávat současně parciální agonisty/antagonisty a čisté agonisty opioidních receptorů (např. pentazocin a morfin). Tato kombinace může vést ke zvýraznění nežádoucích účinků a zároveň ke snížení analgetického účinku. Důležité je pravidelné hodnocení a léčení případných nežádoucích účinků silných opioidů jako je zácpa, nevolnost či sedace (Vyzula et al. 2013).

Při stanovení dávky opioidu vycházíme z tzv. ekvianalgetické dávky, což je dávka se stejným analgetickým účinkem. Celkovou denní dávku opioidu je nutné přepočítat na jednotlivou dávku s ohledem na její poločas účinku a lékovou formu. Přepočet má pouze orientační hodnotu a musíme brát v úvahu individuální charakteristiky pacienta (např. věk, orgánové dysfunkce, přidružená onemocnění atd.) a podle toho vypočtenou dávku ještě přizpůsobit. Vypočítanou dávku zpravidla na začátku redukuje o 30 – 50 % (Vyzula et al. 2013).

Tab. 7 Přehled silných opioidů

	Aplikace	Nástup účinku	Trvání účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Mofrin s rychlým uvolňováním	p.o., p.r., s.c., i.m., i.v.	20 – 30 min	4 – 6 h	10 mg à 4 h	Není stanovena	Ekvianalgetické poměrné dávky: p.o. : p.r. = 1 : 1 p.o. : s.c. = 2-3 : 1 p.o. : i.v. = 3 : 1

Morfin s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	3 – 5 h	12 h	30 mg à 2 h	Není stanovena	
Fentanyl TTS	náplast	8 – 12 h	72 h	25 ug/h	Není stanovena	
Fentanyl citrát k transkukózní aplikaci	tablety k bukání aplikaci, spray k nasální aplikaci	5 – 15 min	3 – 4 h	Individuální 50 – 800 ug (viz poznámka)	Není stanovena	Nejvyšší jednotlivá dávka pro léčbu epizody průlomové bolesti: nasální sprej 400 ug, tableta k sublingvální aplikaci 800 ug
Oxycodon s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	1 – 3 h	8 – 12 h	10 mg à 12 h	Není stanovena	
Buprenorfin s rychlým uvolňováním	sublingv.	0,5 – 1 h	6 h	0, 2 mg à 6 h	0,4 mg à 6 h	V ČR v současné době registrován pouze k substituční léčbě drogově závislých
Buprenorfin TDS	náplast	10 – 12 h	72 – 84 h	35 ug/ h	140 ug/h	U většiny lze náplast měnit po 84 hodinách (2x týdně)
Hydromofron s řízeným uvolňováním	p.o.	3 – 5 h	12 h	4 – 6 mg à 12 h	Není stanovena	U preparátu Jurista je délka účinku 24 hodin. Lze podávat v jedné denní dávce
Silné opioidy, které nejsou vhodné k léčbě chronické nádorové bolesti, nebo s jejich užitím v této indikaci nejsou dostatečné zkušenosti						
Petidin						
Piritramid						
Sufentanil						
Remifentanil						

Převzato z: Vyzula et al. (2013)

3.2.4 Koanalgetika

Jako koanalgetika označujeme lékové skupiny, které se podávají současně s analgetiky v léčbě určitých specifických bolestivých stavů. Podle toho je zpravidla dělíme na koanalgetika k léčbě kostní bolesti, neuropatické bolesti, viscerální bolesti, centrální neuropatické bolesti a bolesti při intrakraniální hypertenzi (Tab. 8) (Vyzula et al. 2013).

Tab. 8 Nejčastěji používaná koanalgetika

Typ bolesti	Koanalgetika	Obvyklá denní dávka v mg
Neuropatická bolest	Gabapentin	900 – 1800
	Pregabalin	150 – 600
	Karbamazepin	600 – 1600
	Fenytoin	300 – 500
	Amitriptylin	25 – 75
	Clomipramin	25 – 75
Centrální bolesti, intrakraniální hypertenze, viscerální bolesti	Dexametazon	8 – 36
	Clodronát	1600 mg p.o.
Bolesti kostních metastáz	Pamidronát	60 – 90 mg/ 3-4 týdny i.v.
	Zoledronát	4 mg/ 3 – 4 týdny i.v.
	Ibandronát	6 mg/ 3 – 4 týdny i.v.
Viscerální bolesti	Butylscopolamin	60 – 120

Převzato z: Vyzula et al. (2013)

3.3 Analgetika – antipyretika

Analgetika – antipyretika řadíme do neopioidních analgetik I. stupně analgetického žebříčku WHO. V monoterapii jsou určeny pro léčbu mírných až středně silných bolestí. V kombinacích s ostatními analgetiky je lze podávat i při silné intenzitě bolestí. Mezi analgetika – antipyretika patří dvě látky – paracetamol a metamizol.

3.3.1 Paracetamol

Paracetamol (acetaminophen) má dobrý analgetický a antipyretický efekt bez výrazného protizánětlivého účinku. Jedná se o relativně bezpečné neopioidní analgetikum s nízkou vazbou na plazmatické bílkoviny a dobrým průchodem přes hematoencefalickou bariéru do mozku. Podstatou antipyretického účinku je inhibice tvorby PGE₂ v termoregulačním centru v hypothalamu. Mechanismus analgetického účinku není dosud znám. Existuje mnoho teorií a názorů, ale chybí dostatečné důkazy k závěru. Je pravděpodobné, že se jedná o centrální mechanismus na úrovni mozku a míchy. Nicméně žádný mechanismus dosud nebyl schopen popsat všechny jeho účinky dostatečně (Toussaint et al. 2010).

Biologická dostupnost paracetamolu po perorálním podání je 88 %. Látka se dobře resorbuje, po biotransformaci v játrech se konjuguje s glutathionem a vylučuje se ledvinami. Pouze 3% léčiva se vyloučí v nezměněné podobě močí. Eliminační poločas je asi 2 hodiny. Dávkování pro dospělého se pohybuje mezi 0,5 – 1,0 g až 4x denně ve 4 hodinových intervalech. U dětí je doporučená denní dávka 15 mg/kg a nesmí být překročena maximální denní dávka 90 mg/kg. Jednotlivé dávky se podávají s odstupem 6ti hodin (Lincová et al. 2007, Toussaint et al. 2010).

Po běžných terapeutických dávkách je výskyt nežádoucích účinků malý, někdy se mohou objevit alergické kožní reakce. Při akutním předávkování paracetamolem dochází k vyčerpání zásob glutathionu v játrech a vzniklý reaktivní metabolit *N*-acetylbenzochinonimin ireverzibilně poškozuje jaterní buňky a vyvolá jaterní selhání. Léčba spočívá v i.v. podání antidota *N*-acetylcysteinu, nejpozději do 10 hodin po intoxikaci. *N*-acetylcystein je

donorem SH-vazeb a tím zastoupí úlohu vyčerpaného glutathionu (Lincová et al. 2007).

Analgetickou účinnost perorálně podávaného paracetamolu lze dokonce zvýšit. Existuje několik následujících možností, jak tohoto cíle dosáhnout. Podávat dostatečné dávky paracetamolu s ohledem na tělesnou hmotnost i u dospělých, kombinací paracetamolu s dalšími farmaky, zejména s opioidy či NSA, nebo urychlit nástup analgetického účinku paracetamolu lékovou formou effervescentní nebo se zvýšenou solubilitou. Paracetamol nevyvolává iritaci gastrointestinálního traktu a lze jej použít pro léčbu mírně až středně silné bolesti, u nádorových bolestí zejména aditivně s opioidy (Kršiak 2011).

3.3.2 Metamizol

Metamizol má dobrý antipyretický a silný analgetický účinek, který po perorálním podání nastupuje poměrně rychle. Mechanismus účinku není jasný, ale oproti jiným inhibitorům eikosanoidů působí i při kolikovitých bolestech (viscerální bolest); tomu snad přispívá jeho spasmolytický účinek. K dosažení tohoto efektu jsou nutné vysoké intravenózní dávky (u dospělého mezi 0,25 – 2,5 g). Při užívání metamizolu se mohou objevit alergické reakce s poklesem krevního tlaku, oběhovým šokem nebo vzácně s depresí funkce kostní dřeně. Zdá se, že někdy se přeceňuje i riziko vzniku agranulocytózy po metamizolu (v některých zemích se metamizol kvůli tomu nepoužívá, v jiných je naopak hlavním neopioidním analgetikem). Výskyt agranulocytózy je poměrně vzácný. Udává se, že se objevuje maximálně 1 výskyt na několik tisíc předpisů, ale spíše až na několik desítek tisíc předpisů. Pokud je agranulocytóza včas rozpoznána a ošetřena, je reverzibilní. Nejčastějšími klinickými příznaky jsou faryngitis a horečka. I přesto by metamizol neměl být analgetikem první volby. Proto se podává pouze krátkodobě a pouze tehdy, jestliže je to z naléhavých důvodů v individuálním případě nutné – při silných kolikovitých či ischemických bolestech anebo u pacientů ohrožených krvácením. K dlouhodobé léčbě se nedoporučuje (Lüllmann et al. 2004, Kršiak 2008).

3.4 Nesteroidní antiflogistika

Nesteroidní antiflogistika jsou druhou skupinou neopioidních analgetik I. stupně analgetického žebříčku WHO. Pro své protizánětlivé, analgetické a antipyretické účinky jsou celosvětově nejběžněji používaná farmaka. Odhaduje se, že více než 100 miliónů lidí užívá tyto léky více – méně pravidelně (Lincová et al. 2007).

Základní vlastností nesteroidních antiflogistik je jejich protizánětlivé působení. Výraz „nesteroidní“ podtrhuje odlišnost jejich protizánětlivého účinků od látek steroidních (kortikoidů), které působí protizánětlivě odlišným mechanismem (Obr. 12). Jejich antipyretický efekt spočívá v rychlém a účinném snižování horečky, aniž by ovlivnily normální tělesnou teplotu. Bolest tlumí především periferním mechanismem a částečně i centrálním působením. Účinné jsou zejména v zánětlivých procesech, které vedou k senzitivizaci receptorů pro bolest na mechanické a chemické podněty. Zpravidla nepůsobí na viscerální bolesti. Nicméně u některých látek byl klinicky prokázán dobrý účinek i proti silné nezánnětlivé bolesti. Intenzita analgetického účinku je nižší než u opioidních analgetik, na druhé straně při chronické aplikaci nevedou ke vzniku vážné látkové závislosti (Lincová et al. 2007).

3.4.1 Mechanismus účinku nesteroidních antiflogistik

Za hlavní mechanismus účinku NSA se považuje inhibice syntézy prostaglandinů, kterou v roce 1971 popsal J. Vane. NSA působí inhibicí enzymů cyklooxygenázy (COX), které mění kyselinu arachidonovou na prostaglandiny (Obr. 12). Prostaglandiny se účastní regulace řady fyziologických procesů a za patologických situací se podílejí na rozvoji bolesti, horečky a zánětu. Jsou popisovány dva izoenzymy cyklooxygenázy, COX-1 a COX-2 (Lüllmann et al. 2004, Masár 2004).

COX-1 je enzym konstitutivní, který se vyskytuje téměř ve všech buňkách. Je nezbytný pro funkci některých orgánů, vyskytuje se hlavně v žaludeční sliznici, ledvinách, játrech a krevních destičkách. Produkci prostaglandinů je v těchto oblastech udržována jejich fyziologická a homeostatická funkce. Například prostaglandiny syntetizované v žaludeční

sliznici pomáhají udržovat průtok krve ve sliznici a jejich funkci bariéry. Prostaglandiny v játrech a ledvinách regulují regionální průtok krve. V krevních destičkách prostaglandiny ovlivňují jejich agregaci, která zrychluje krevní srážení (Tab. 8). COX-2 je enzym induktibilní, který je v dospělém organismu normálně přítomný pouze v malém množství. Uvádí se, že také COX-2 může plnit některé fyziologické funkce v CNS, trávicím ústrojí a v ledvinách, ale základní funkcí této izoformy zůstává syntéza prostaglandinů v místě zánětu (Tab. 9). Při zánětu či poranění hladina COX-2 stoupá v periferním a centrálním nervovém systému a v monocytech. Produkci COX-2 zvyšují proinflamační cytokiny (tumor necrosis factor alfa, intereleukin-1) a ostatní faktory – endotoxin, ischemie či hypoxie. Prostaglandiny syntetizované působením COX-2 podporují zánětlivé pochody především tím, že vyvolávají vazodilataci se zvýšenou permeabilitou cév a zvýšeným výstupem tekutiny. V postižené oblasti dále senzibilizují receptory bolesti. Prostaglandiny jsou produkovány též působením COX-2 v buňkách chrupavky, čímž mohou přispívat k bolestem kloubů a kloubní destrukci. Pyrogeny uvolňující se při rozpadu bakterií, zvyšují syntézu prostaglandinů v termoregulačním centru, které pak tělesnou teplotu zvýší a vyvine se horečka (Masár 2004, Lüllmann et al. 2004).

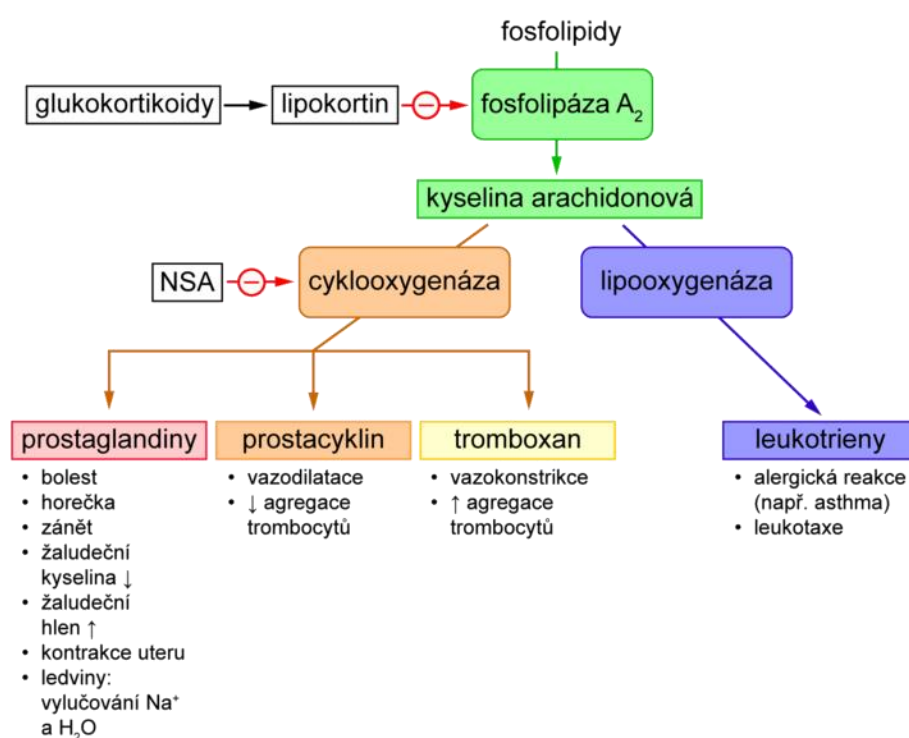
Z výše uvedeného vyplývá, že inhibicí cyklooxygenázy se vysvětlují nejen terapeutické – analgetické, antipyretické a protizánětlivé účinky NSA (inhibice COX-2), ale i účinky nežádoucí (inhibice COX-1).

Tab. 9 Následky tvorby prostaglandinů

zprostředkované COX-1 fyziologicky	zprostředkované COX-2 adaptivně, patologicky
žaludek: tvorba hlenu ↑ tvorba kyseliny ↓	zánět: vazodilatace cévní permeabilita ↑ citlivost receptorů bolesti ↑ hojení ran horečka
ledviny: prokrvení ↑, vylučování NaCl a H ₂ O ↑	ledviny: udržení prokrvení ledvin při dehydrataci

střevo: motorika	reprodukční funkce: ovulace, koncepce, nidace, kontrakce uteru
trombocyty: zvýšení agregace	trombocyty: inhibice agregace
endotel: vazokonstrikce	endotel: vazodilatace

Převzato z: Lüllmann et al. (2004)



Obr. 12 Mechanismus účinku NSA

Převzato z: Jeřábek (2011)

3.4.2 Farmakokinetika nesteroidních antiflogistik

NSA se kompletně vstřebávají z gastrointestinálního traktu. Toto vstřebávání může být zpomaleno potravou. Převážně se váží na plazmatické bílkoviny, zejména se jedná o albumin. Množství volného léku v organismu je poměrně malé. Vazba na bílkoviny může být snížena u různých chorobných

stavů, především se jedná o choroby ledvin a jater a pochopitelně při hypoalbuminemii. Metabolizace probíhá hlavně v játrech, kde vznikají aktivní metabolity, které jsou poté vylučovány ledvinami. Na základně plazmatického eliminačního poločasu můžeme určit frekvenci podávaného léku (Masár 2004).

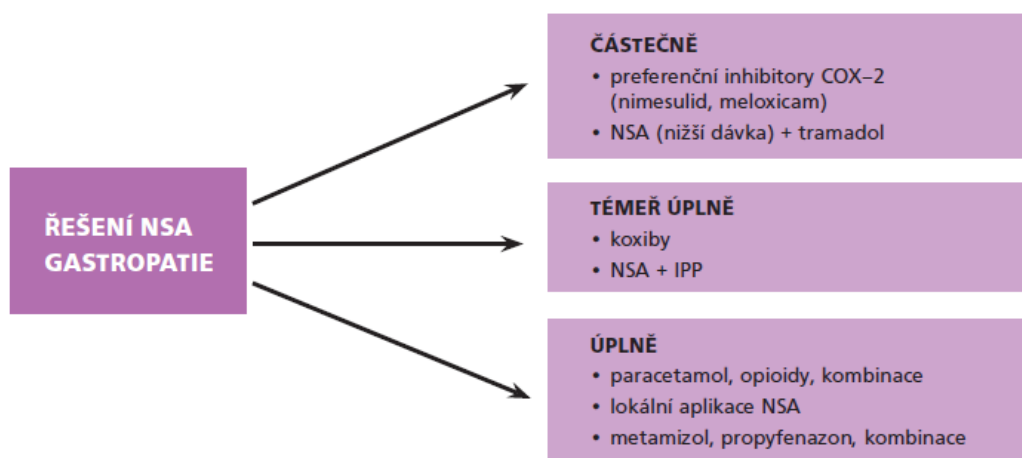
3.4.3 Nežádoucí účinky nesteroidních antiflogistik

NSA jsou skupinou léků s poměrně vysokou frekvencí nežádoucích účinků. Z didaktických důvodů je vhodné jejich rozdělení na prostaglandin non-dependentní a prostaglandin dependentní. První zmíněné souvisí především se zvýšenou tvorbou leukotrienů vyvolanou inhibitory cyklooxygenázy. Tyto inhibitory totiž obvykle neinterferují s lipooxygenázou, takže metabolismus kyseliny arachidonové směrem na leukotrieny je spíše zesílen (Obr. 12). Leukotrieny mohou vyvolat reakce, které imitují reakci alergickou. Tím bývají postiženi zejména alergici. Při dlouhodobém užívání NSA se může vyvinout bolest hlavy indukovaná analgetikem (Lüllmann et al. 2004).

Jak již bylo uvedeno, prostaglandin dependentní nežádoucí účinky souvisí s útlumem fyziologických funkcí COX-1 (Tab. 9) dependentních prostaglandinů hlavně v buňkách žaludeční sliznice a ledvinách. Nežádoucí účinky na ledviny, jako jsou akutní zhoršení renálních funkcí až renální selhání, hyperkalémie, porucha elektrolytové rovnováhy, retence sodíku a vody a následný vznik edémů. Renální nežádoucí účinky se projevují především při dlouhodobém podávání vysokých dávek a vážnými komplikacemi jsou hlavně ohroženi pacienti s preexistujícím renálním onemocněním. Dále se může objevit oslabení kontrakcí uterusu. V praxi jsou nejdůležitějšími nežádoucími účinky na žaludeční sliznici, které zahrnul J. Friče do pojmu NSA indukovaná gastropatie. Pod tímto pojmem rozumíme bolesti břicha, dyspeptické těžkosti, endoskopicky zjištělé léze, vředy, eroze a hemoragie, komplikace krvácení, perforace a komplikované vředy. Studie, do kterých byly zahrnuty tisíce souborů pacientů prokázaly, že riziko gastrointestinálního krvácení po NSA se zvyšuje u starších osob, zejména po 75. roku. Toto riziko je dále zvyšováno současným podáváním acetylsalicylové kyseliny (Lüllmann et al. 2004, Kršiak 2008, Lincová et al. 2007).

Pro oslabení prostaglandin dependentních nežádoucích účinků byly vyvíjené nové látky, které by selektivně inhibovaly zánětlivou, induktibilní formu COX-2, aniž by ovlivňovaly COX-1. Z hlediska selektivity ke COX-2 můžeme NSA rozdělit na COX-2 neselektivní, COX-2 preferenční (které ve vyšších dávkách vykazují určitou inhibici COX-2) a COX-2 selektivní. Preferenční inhibitory jsou jen částečně bezpečnější z hlediska gastrotoxicity než klasická NSA, výrazně bezpečnější profil gastrotoxicity vykazují až COX-2 selektivní látky (tzv. „coxiby“). Pokud je vhodnější při dlouhodobé léčbě indikovat COX-2 neselektivní léky, musíme zvážit gastrointestinální rizika a případně k terapii přidat gastroprotektivní léčbu (IPP – inhibitory protonové pumpy). Možná řešení gastropatie z užívání NSA je shrnuto v Obr. 13 (Lincová et al. 2007).

Globálně můžeme konstatovat, že 10-20% pacientů trpí dyspeptickými obtížemi. Mortalita na komplikovanou gastropatii zaviněnou užíváním NSA dosahuje podle literatury okolo 10%, podle dostupných údajů umírá takto v USA asi 16 000 pacientů ročně (Masár 2004).



Obr. 13 Řešení gastropatie. IPP – inhibitory protonové pumpy

Převzato z: Doležal et al. (2008)

V posledních letech se do středu pozornosti dostalo riziko kardiovaskulárních účinků NSA, a to pro zvýšení relativního rizika kardiovaskulárních příhod (infarktu myokardu a cévních mozkových příhod) u COX-2 selektivních inhibitorů. Studie VIGOR prokázala, že užívání rofecoxibu bylo spojeno s vyšším rizikem infarktu myokardu ve srovnání s naproxenem.

Z těchto důvodů došlo k celosvětovému stažení rofekoxibu z trhu. Novější studie navíc ukazují, že zvýšené riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků je i u „konvenčních“ neselektivních NSA. Riziko je vyšší u starších pacientů, zejména s kardiálním onemocněním, u kterých bylo zjištěno vyšší riziko městnaného srdečního selhání po neselektivních NSA. Jejich podávání zdvojnásobilo riziko hospitalizace pro městnané srdeční selhání a zdesateronásobilo toto riziko u pacientů s předcházejícím kardiálním onemocněním (Musil 2006, Kršiak 2008).

3.4.4 Zástupci nejčastěji používaných nesteroidních antiflogistik ve farmakoterapii nádorové bolesti

Výběr NSA je dán především zkušeností pacientů z předchozího užívání NSA, požadovanou dobou účinku a rychlostí nástupu. NSA, která mají dlouhou dobu působení, setrvávají v oběhu dlouho, a proto se u nich vyskytují častější nežádoucí účinky a při nedodržení doporučeného intervalu užívání hrozí riziko jejich kumulace v organismu. Pokud charakter bolesti vyžaduje rychlý nástup účinku, je vhodné použít např. ibuprofen nebo rozpustné formy např. diclofenacu, nimesulidu. Pokud naopak potřebujeme potlačit bolest noční, volíme látky s delší dobou působení, jako jsou retardované formy diclofenacu či naproxen (Vondráčková 2004).

Ze zástupců uvádím pouze nejčastěji používaná NSA ve farmakoterapii nádorové bolesti publikovaná Českou onkologickou společností v 16. vydání Modré knihy z roku 2013 (Vyzula et al. 2013).

COX-2 neselektivní NSA

Ibuprofen

Ibuprofen je jedním z nejužívanějších nesteroidních antiflogistik vůbec. Patří mezi deriváty kyseliny propionové a podává se jako racemát. Nástup účinku je poměrně rychlý za 15-20 minut. Eliminační poločas je krátký (4 hodiny), proto se musí podávat několikrát denně v jednotlivé denní dávce 200-800 mg, přičemž maximální denní dávka je 2400 mg (Lincová et al. 2007).

Naproxen

Naproxen má z derivátů kyseliny propionové nejdelší poločas (13 hodin). Nástup jeho účinku je 120 minut. Má střední riziko gastrointestinálního krvácení (relativní riziko 9,1). Dostupný je jako sodná sůl nebo báze. Preparáty se sodnou solí mají rychlý nástup účinku, a proto jsou vhodné pro akutní pooperační bolest (Lincová et al. 2007, Doležal et al. 2008).

Indometacin

Indometacin má silný analgetický efekt, ale vysoké riziko krvácení z gastrointestinálního traktu. Pro časté a závažné nežádoucí účinky (až u 30 % léčených) a vysoký výskyt interakcí s jinými léky se používá spíše krátkodobě, zejména u akutních stavů ve speciálních indikacích. Není tedy vhodný k dlouhodobému užívání. Podává v maximální denní dávce 200 mg (Lincová et al. 2007).

COX-2 preferenční NSA

Diclofenac

Diclofenac je derivátem kyseliny fenyloctové se středně silným protizánětlivým, dobrým analgetickým a mírným antipyretickým účinkem a dobrou tolerancí ze strany trávicího ústrojí. Projevy nežádoucích účinků jsou spíše mírné. Vyrábí se jak v retardovaných formách, tak ve formách s rychlým nástupem účinku. Z toho vyplývá, že je možné volit nástup a délku účinku podle potřeb pacienta. Maximální denní dávka je 150 mg (Lincová et al. 2007).

Nimesulid

Nimesulid řadíme k preferenčním inhibitorům cyklooxygenázy 2. Poměr inhibičních koncentrací COX-2/COX-1 kolísá v různých studiích v závislosti na použité metodice od 0,76 až 0,0004. Z tohoto údaje vyplývá, že 1,3 až 2,5x selektivněji inhibuje COX-2 než COX-1 (Famaey 1997). Z gastrointestinálního traktu se velmi dobře absorbuje a vstřebává. Podle bioekvivalenčních studií se množství vstřebané účinné látky prakticky nemění v závislosti na typu aplikační formy (tj. u tablet, suspenze či granulí). Nimesulid ve formě granulí je nutné před podáním rozpustit ve vodě, čímž je dosaženo rychlejšího nástupu účinku.

Má nižší riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků než ostatní NSA, ale vyšší riziko hepatotoxicity. Pro hepatotoxické působení je jeho použití v Evropské Unii omezeno na 15 dní, proto je indikován pouze pro akutní bolest. Maximální denní dávka je 200 mg (Doležal a Slíva 2004).

U 68 pacientů s nádorovou bolestí byla srovnána účinnost nimesulidu jako prvního stupně žebříčku WHO pro léčbu bolesti s naproxenem. V této studii se účinnost obou NSA ukázala jako srovnatelná (Gallucci et al. 1992).

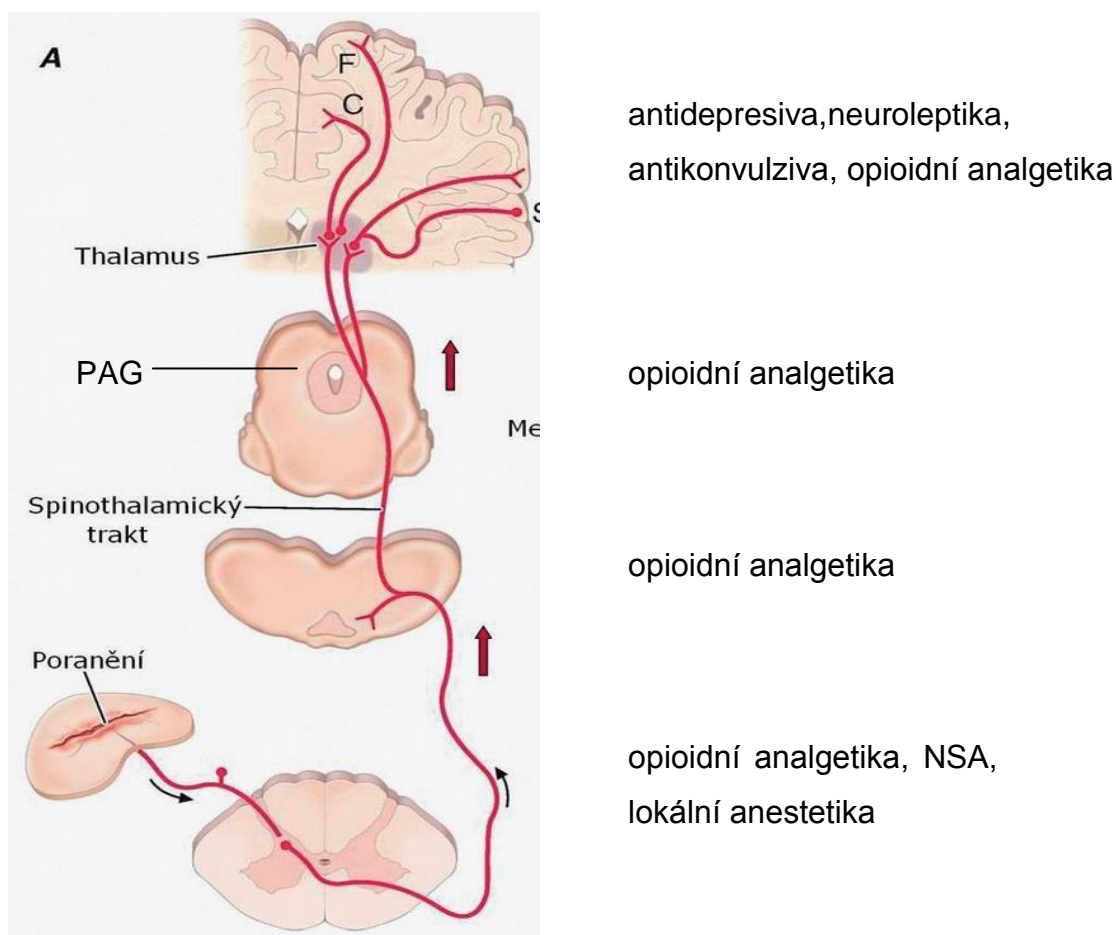
Nesteroidní antiflogistika jsou nepostradatelnou složkou komplexní léčby chronické bolesti. Jejich kombinace se slabými opioidy má velmi dobré analgetické působení, někdy dokonce lepší, než by v daném případě měly silné opioidy (Vondráčková 2004).

3.5 Opioidní analgetika

Opioidní analgetika brání vzniku bolestivého vjemu již na míšní úrovni nebo na úrovni nociceptorů. Standardem této skupiny je morfin, dříve se proto těmto látkám také říkalo morfiová analgetika. Název opiáty se používá pro označení syntetických látek s analgetickými účinky, podobnými strukturálně morfinu. Termín opioidy je daleko rozsáhlejší, zahrnuje syntetické i endogenní opioidní peptidy, a také exogenní opioidní analgetika (Lincová et al. 2007).

3.5.1 Mechanismus účinku opioidních analgetik

Opioidní analgetika působí především v centrálním nervovém systému v oblastech, ve kterých dochází k přenosu a modulaci bolestivých impulsů – v míše, thalamu, periaqueduktální šedé hmotě, hypothalamu, retikulární formaci, mozkové kůře, ale i na periferních nociceptorech či v periferních tkáních. Místem jejich periferního působení je také intramurální nervová pleteň, která reguluje gastrointestinální motilitu. Uvedená místa jsou bohatě zásobená neurony obsahujícími endogenní opioidní peptidy. Souběžně se zde vyskytují i specifické receptory, na které se vážou nejen endogenní opioidní peptidy, ale také exogenně podaná opioidní analgetika (Obr. 14) (Lincová et al. 2007).



Obr. 14 Dráha vedení bolesti a místa působení opioidních analgetik, NSA a některých adjuvantních léčiv tlumících bolest (antidepresiv, antikonvulziv, lokálních anestetik, neuroleptik)

Modifikováno dle: Ambler (2011)

Endogenní opioidy mají peptidovou strukturu a vznikají postupnou hydrolýzou určitých progenitorů v nervové tkáni. Jednotlivé prekurzorové molekuly mají odlišnou distribuci jak v CNS, tak i na periférii a vedou ke vzniku nejen odlišných endogenních opioidů (jimiž jsou β -endorfin, dynorfiny a enkefaliny), ale i řady neopioidních peptidů (například adrenokortikotropní hormon – ACTH či melanocyty stimulující hormon). Úloha endogenních opioidů není zatím plně objasněna, v lidském organismu plní funkci hormonů (zejména endorfiny), neuromodulátorů a neurotransmiterů v místě synapse (enkefaliny), (Adam et al. 2005, Lincová et al. 2007).

Kromě silného analgetického působení ovlivňují endogenní opioidy také psychické, vegetativní a endokrinní funkce. V jednom neuronu se zpravidla

vyskytuje více endogenních opioidů současně. Tyto fyziologicky produkované opioidní peptidy se váží na odpovídající opioidní receptory. Vzhledem ke špatnému průniku do CNS a rychlému odbourávání nelze přirozené endogenní opioidy zatím terapeuticky využít (Adam et al. 2005, Lincová et al. 2007).

V centrálním nervovém systému jsou popsány tři základní typy opioidních receptorů - μ (mí), δ (delta) a κ (kappa). Všechny tyto receptory jsou zodpovědné za analgetické působení. Jejich stimulace v podstatě způsobuje snížený přenos a vedení bolestivých signálů. Rozložení opioidních receptorů v CNS není rovnoměrné a souvisí s žádoucími i nežádoucími účinky jejich stimulace. Schématicky uvádím pořadí jejich zastoupení v CNS:

- a) kortex: κ > δ > mí
- b) limbický systém: mí > κ > δ
- c) mozkový kmen: mí > δ > κ
- d) mícha: mí > δ > κ (Adam et al. 2005).

Název mí receptorů je odvozen od jejich hlavního agonisty, morfinu. Dle terminologie IUPHAR (International Union of Pharmacology) se označují také jako OP3 receptory. Stimulace μ -receptorů vyvolává analgezií především na supraspinální úrovni, dále také euforii, závislost, miózu, depresi dechového centra a centra pro kašel a obstipaci (Tab. 10). Mí receptory se dělí na dva subtypy s indexem 1 a 2. Analgezie je zprostředkována dominantně μ_1 -receptory, zatímco ostatní účinky dominantně μ_2 -receptory. Název receptorů kappa (OP2 dle IUPHAR terminologie) je odvozen od hlavního agonisty ketocyklazocinu. Ligandy, které se vážou na κ -receptory vyvolávají také analgezií, ta je však spojena s podstatně menším návykovým potenciálem. Snad vlivem deficitu kappa receptorů v limbickém systému je síla analgezie po jejich stimulaci menší než po stimulaci mí receptorů. Aktivací κ -receptorů vzniká také sedace a dysforie (Tab. 10). Na delta receptory (OP1 receptory) se dominantně váží endogenní opioidy enkefaliny. Název souvisí s agonistou D-Ala-D-Leu Enkefalinem. Enkefaliny se uvolňují při stresu a zvyšují tak práh bolestivosti. Receptory δ a κ způsobují analgezií převážně na míšní úrovni. Dále se někdy uvádějí také σ -receptory, které se však neřadí do skupiny opioidních receptorů, zprostředkovávají psychomimetické účinky některých opioidních

analgetik. Stimulace σ -receptorů působí excitaci, tachykardii, hypertenzi, ale i dysforii a halucinace (Adam et al. 2005).

Tab. 10: Funkční aspekty hlavních typů opioidních receptorů

Funkce	μ	δ	κ
Analgezie			
supraspinální	+++	-	-
spinální	++	++	+
periferní	++	-	++
Útlum respirace	+++	++	-
Mióza	++	-	+
Snížená motilita GIT	++	++	+
Euforie	+++	-	-
Dysforie	-	-	+++
Sedace	++	-	++
Fyzická závislost	+++	-	+

Převzato z: Hrdina (2012)

Na opioidní receptory se mohou vázat čtyři typy ligandů:

1. **Čistí agonisté** mají agonistický vztah k více typům receptorů. Jsou schopny se na ně vázat a vyvolat vnitřní aktivitu.
2. **Parciální agonisté**, kteří stimulují pouze určitý typ receptoru, avšak vyvolávají za obdobných podmínek pouze nižší aktivitu než agonisté. Mají malou intenzitu vnitřní aktivity.
3. **Smíšené agonisté – antagonisté** jsou ligandy, které jeden z opioidních receptorů stimulují a jiný naopak blokují.
4. **Čistí antagonisté** jsou látky s afinitou k opioidním receptorům, ale bez schopnosti vyvolat vnitřní aktivitu (Opavský 2002).

3.5.2 Farmakokinetika opioidních analgetik

Většina opioidních analgetik se dobře vstřebává z trávicího ústrojí. Jejich účinek po perorálním podání bývá obvykle nižší než po podání parenterálním či rektálním. Důvodem je jejich nízká biologická dostupnost zapříčiněná značnou metabolizací při prvním průchodu játry. Individuální variabilita je důvodem k titraci vhodné perorální dávky. V játrech jsou opioidní analgetika biotransformována na polární metabolity, které se poté snadno vylučují ledvinami. U mnoha látek vznikají aktivní metabolity, které se při chronickém podávání mohou podílet nejen na analgetickém působení, ale i na nežádoucích účincích. Po vstupu do systémové cirkulace jsou opioidy distribuovány do tkání a jejich koncentrace v plazmě se rychle snižuje. Vysoce lipofilní látky jako například fentanyl či sufentanil pronikají velmi rychle a snadno hematoencefalickou bariérou a podléhají značné redistribuci do tukové tkáně. Jejich následné uvolňování může být poté spojeno s novou fází útlumu CNS. Morfin a příbuzné látky přestupují i přes placentární bariéru a při podání před porodem mohou způsobit útlum dýchání u novorozence (Lincová et al. 2007).

3.5.3 Farmakologické účinky opioidních analgetik

Popsány jsou farmakologické účinky morfinu jako základního prototypového zástupce čistých agonistů. Účinky parciálních agonistů či smíšených agonistů-antagonistů se v některých aspektech liší.

Centrální nervový systém

Analgetický účinek opioidních analgetik intenzivně tlumí vnímání bolestivého vjemu. Působí lépe na stálé, těžké bolesti než na přerušovanou, ostrou bolest. Jejich analgetický účinek je selektivní. Neoslabují vnímání jiných senzitivních podnětů. Analgezie je provázena odstraněním napětí, strachu, emočním zklidněním a pocitem spokojenosti. Dobrá nálada může vyústit až v euforii, pocit vnitřní blaženosti. Euforie může vyvolat touhu po opakování tohoto příjemného zážitku, což může vést ke vzniku drogové závislosti.

K projevům euforie, somatické a psychické závislosti dochází častěji po podání selektivních μ -opioidních agonistů než při chronickém užívání parciálních agonistů nebo smíšených agonistů-antagonistů. Je to dáno odlišným ovlivněním μ -receptorů, které mají vztah ke vzniku euforie. Někdy se naopak může objevit i dysforie. Průvodním jevem analgetického působení opioidů bývá sedace (zklidnění), která je obvyklá již po terapeutických dávkách. Se zvýšením dávky nastupuje ospalost a velmi vysoké dávky působí hypnoticky až narkoticky (Lincová et al. 2007).

Při terapeutickém podání opioidů je riziko vzniku závislosti relativně malé. Hrozba závislosti nemá bránit dostatečně intenzivní léčbě bolesti, zejména chronických bolestí provázejících nádorová onemocnění. Závislost vzniká především u predisponovaných jedinců (Lincová et al. 2007).

Útlum respirace způsobené opioidy je důsledkem jejich tlumivého působení na respirační centrum v medulla oblongata. Většina opioidních analgetik tlumí různě intenzivně centrum pro kašel a má již v terapeutických dávkách dobré antitusické účinky, které však nekorelují s útlumem dýchání ani s intenzitou analgetického působení. Morfin také tlumí pohyb řasinkového epitelu v bronších, čímž může docházet k zahuštění bronchiálního sekretu při jeho chronickém používání a přispívat ke vzniku bronchopneumonie, která je častá u závislých jedinců (Lincová et al. 2007).

Častým a nepříjemným vedlejším účinkem při podávání opioidů je nauzea a zvracení způsobené stimulací chemorecepční spouštěcí zóny v prodloužené míše v area postrema. Při chronickém podávání může tento nežádoucí účinek vymizet v důsledku inhibičního působení na centrum pro zvracení. Zvracení je časté zejména u onkologických pacientů, u nichž je vhodné opioidní analgetika podávat současně s antiemetiky (Lincová et al. 2007).

Drážděním parasympatické části jádra nervus oculomotorius vyvolávají opioidy typickou miózu „velikosti špendlíkové hlavičky“. Na tento účinek nevzniká tolerance, takže se objevuje nejen při předávkování opioidy, ale i u závislých jedinců (Lincová et al. 2007).

Neuroendokrinní systém

V hypothalamu inhibují morfin a jeho příbuzné látky uvolnění gonadoliberinu a kortikotropin uvolňujícího hormonu a tím dochází ke snížení hladiny cirkulujícího folikulostimulujícího, adrenokortikotropního a luteinizačního hormonu, dále pak testosteronu a kortisonu. Morfin dále vyvolává vzestup koncentrací prolaktinu a zvýšeným uvolňováním antidiuretického hormonu snižuje diurézu (Lincová et al. 2007).

Kardiovaskulární systém

U opioidních analgetik nejsou pozorovány výraznější změny v kardiovaskulárním systému. Při vyšších dávkách morfinu se může objevit ortostatická hypotenze či vazodilatace, na které se podílí vyplavení histaminu. V důsledku útlumu respirace a následné hyperkapnie (dané vzestupem parciálního tlaku oxidu uhličitého v arteriální krvi) dochází k vazodilataci mozkových cév a vzestupu intrakraniálního tlaku (Lincová et al. 2007).

Gastrointestinální trakt

Gastrointestinální trakt je bohatý na opioidní receptory. Jejich aktivace vede ke zvýšení tonu hladké svaloviny v trávicím ústrojí, a to i ve žlučových cestách. Snížení motility trávicího systému vede ke zpomalení vyprazdňování žaludku a při zpomalení střevní pasáže dochází k zahuštění střevního obsahu a k obstipaci, která je úporná zejména při chronickém podávání opioidů (Lincová et al. 2007).

Urogenitální systém

V urogenitálním systému morfin a jeho příbuzné látky zvyšují tonus pánviček, ureteru, detruzoru a sfinkteru močového měchýře. Současně dochází k tlumení vnímání pocitu plného měchýře, což může vést k retenci moči. Snížením děložní motility a tonu dělohy mohou silné opiáty vést k prodloužení porodu. Při nadměrné stimulaci dělohy oxytocinem mohou na druhou stranu děložní kontrakce normalizovat (Lincová et al. 2007).

3.5.4 Nežádoucí účinky opioidních analgetik

K nejčastějším nežádoucím účinkům opioidních analgetik patří nauzea, zvracení, obstipace, sedace, ospalost, zmatenost, retence moči či útlum dýchání, závažný zejména při předávkování. Jedním z nejvýznamnějších nežádoucích účinků je možnost vzniku drogové závislosti. Při chronickém užívání opioidních analgetik se vyvíjí typický syndrom závislosti charakterizovaný

- a) **psychickou závislostí** projevujícím se nutkání po droze při abstinenci přetrvávající měsíce. Zpočátku je touha po droze ovladatelná, později neovladatelná.
- b) **tolerancí** rozvíjející se během 2-3 týdnů, která se týká zejména analgezie, útlumu respirace a euforie. Vznik tolerance znamená, že pro dosažení daného účinku je třeba neustále zvyšovat dávky. Při dlouhodobé léčbě bývá nutností podávání stále vyšších dávek a jejich zvyšování až na desetinásobek či dvacetinásobek výchozí denní dávky. U pacientů s nádorovou bolestí je důvodem ke zvyšování dávek jak tolerance, tak progresse nádoru s narůstající intenzitou bolesti.
- c) **fyzickou závislostí** projevující se při náhlém vysazení či snížení dávek charakteristickým abstinčním syndromem (hyperventilací, projevy sympatikotonie, mydriázou, průjmem, úzkostí). Nástup, intenzita i trvání abstinčního syndromu závisí na typu látky a na jejím biologickém poločase (čím je kratší, tím je nástup rychlejší a průběh bouřlivější a celkové trvání kratší) (Lincová et al. 2007, Hrdina 2012).

Souhrn nežádoucích účinků a možnosti jejich terapie jsou shrnuty v příloze 1.

3.5.5 Rotace opioidů

Analgetický účinek a nežádoucí účinky opioidních analgetik závisí na dávce. Mezi pacienty však může existovat značná variabilita ve vnímavosti a citlivosti k analgetickému účinku a nežádoucím účinkům jednotlivých opioidů. Rotaci opioidů, čímž se rozumí změna podávaného druhu opioidu, provádíme tehdy, když se nám ani přes dostatečné zvyšování dávky u pacienta nedaří

bolest dostatečně zmírnit, nebo pokud je zvyšování provázeno příliš zatěžujícími nežádoucími účinky (především úpornou zácpou, celkovým útlumem, zmateností). Při rotaci musíme u nového opioidu vypočítat tzv. ekvianalgetickou dávku, tedy dávku, která by měla mít srovnatelný účinek s původním opioidem. Tabulka pro přepočet ekvianalgetických dávek je uvedena v příloze 2 (Sláma 2011a).

3.5.6 Zástupci nejpoužívanějších opioidních analgetik ve farmakoterapii nádorové bolesti

Základní praktické dělení opioidních analgetik je na slabé a silné opioidy.

Podkladem tohoto dělení je míra aktivace opioidních receptorů a afinity k nim (Lejčko 2009).

Ze zástupců uvádím pouze nejčastěji používaná opioidní analgetika ve farmakoterapii nádorové bolesti publikovaná Českou onkologickou společností v 16. vydání Modré knihy z roku 2013 (Vyzula et al. 2013).

Slabé opioidy

Kodein

Kodein je agonistou opioidních receptorů a při perorální aplikaci se velmi dobře vstřebává. V organismu je z 10% demetylován a vzniká tak morfin, což je zřejmě příčinou jeho analgetického účinku. Analgetický účinek kodeinu je slabý a trvá asi 6 hodin, proto se často používá v kombinacích s neopioindními analgetiky. Kodein se v organismu metabolizuje na neúčinné metabolity a ty jsou poté vyloučeny močí. Užívá se jako antitusikum a slabé analgetikum v kombinacích. Maximální dávka je 240 mg za den (Adam et al. 2005).

Dihydrokodein

Dihydrokodein je polosyntetickým derivátem kodeinu, jehož analgetický účinek je snad o něco větší než účinek samotného kodeinu. Prakticky se úplně vstřebává ze zažívacího traktu. Jeho nežádoucí účinky se podobají účinkům morfinu, jsou však výrazně slabší intenzity. Používá se jako antitusikum a slabé analgetikum v kombinacích. Dihydrokodein se užívá jen ve formě retardovaných

tablet s řízeným uvolňováním, které umožňují dosáhnout dostatečného efektu při podávání ve 12ti hodinových intervalech. Maximální denní dávka je 240 mg (Adam et al. 2005).

Tramadol

Tramadol je syntetickým derivátem opioidních analgetik. Jeho analgetický účinek se odvíjí jak přes opioidní receptory, tak přes neopioidní složku analgetického působení. Neopioidní analgetický účinek pravděpodobně spočívá v uvolnění serotoninu a inhibici serotoninového a noradrenalinového přenosu vzruchů na některých neuronech (blokací zpětného vychytávání serotoninu neurony). Vzhledem k tomuto kombinovanému účinku považují někteří autoři za možné kombinovat morfin s tramadolem, byť jinak se ctí zásada nepřidávat k silným agonistům mí receptorů slabé agonisty těchto receptorů. Jeho analgetický účinek odpovídá při běžných dávkách asi jedné desetíně účinku morfinu. Vzhledem k jeho nízké afinitě k μ -receptorům má minimální nežádoucí účinky typické pro morfin (obstipace, retence moči, deprese dechového centra). Nebezpečí návyku je poměrně malé. Výhodou je možnost jeho perorálního podání, a proto v současnosti patří mezi nepoužívanější centrálně působící analgetika. Maximální denní dávka je 400 mg (Adam 2005, Lincová et al. 2007).

Silné opioidy

Morfin

Morfin je nejstarší známé opioidní analgetikum. Je referenčním analgetikem pro hodnocení analgetické a dávkové účinnosti ostatních opioidů. Slouží také jako základní opioid při posuzování vedlejších účinků. Profil vedlejších účinků – obstipace, zvracení, nauzea, deprese kognitivních funkcí, sedace, aditivní potenciál je stále důvodem pro hledání ideální opioidní molekuly. Morfin je hlavním přirozeným alkaloidem přítomným v opiu, zaschlé šťávě z makovic. Tvoří asi 10% obsahu opia. Již v roce 1805 F. W. A. Sertürner chemicky izoloval morfin a od té doby je zaveden do terapie. Farmakokinetika morfinu je komplikovaná. Po perorální aplikaci přestoupí do krevního řečiště jen 15-25 % podaného množství v nezměněné formě. Presystémová eliminace je

tedy velmi vysoká. Morfin se dále konjuguje v játrech s kyselinou glukuronovou a přitom vznikají dva glukuronidy: 3-glukuronid, který nemá analgetické účinky, a 6-glukuronid, jehož analgetický účinek je silnější než analgetický účinek výchozí látky. Poměr glukuronidů je druhově rozdílný, u člověka bývá 5:1 ve prospěch neúčinného 3-glukuronidu. Hladina glukuronidů v krvi je po p.o. podání morfinu vyšší než hladina nezměněného morfinu. Všechny tři látky se vylučují ledvinami. Ačkoli jsou glukuronidy polární látky přestupují hematoencefalickou bariérou a způsobují významné klinické účinky (Lejčko 2006).

Jestliže se však morfin podává ve formě retardovaného přípravku, presystémové eliminace relativně přibývá, protože se játrům nabízí za určitou časovou jednotku menší množství látky. Tak dochází ke vzniku vyššího podílu glukuronidů a tím i vyššího podílu účinnějšího 6-glukuronidu. V tomto speciálním případě zpomalená nabídka látky zvyšuje a prodlužuje její účinek (Lüllmann et al. 2004).

V terapii nádorových onemocnění se používá morfin s rychlým uvolňováním pro léčbu průlomové bolesti a morfin s řízeným uvolňováním pro léčbu chronických bolestí s postupným uvolňováním působícím 12 až 24 hodin. Injekční formy jsou výhodné zejména pro akutní silné bolesti. Maximální dávka morfinu není stanovena (Lüllmann et al. 2004).

Fentanyl

Fentanyl patří mezi nejúčinnější opioidní analgetika s vysokou selektivitou k μ -receptorům. Jako vysoce lipofilní látka rychle proniká do CNS a po parenterálním podání vyvolává do několika minut krátkodobou silnou analgezií, trvající v závislosti na použité látce 10 až 30 minut. Rychle nastupující velmi intenzivní a krátkodobý analgetický efekt i minimální ovlivnění kardiovaskulárních funkcí umožňují použít fentanyl a jeho deriváty v anesteziologii buď samostatně, nebo v kombinaci. Má 70-100krát vyšší dávkovou účinnost než morfin (Lincová et al. 2007).

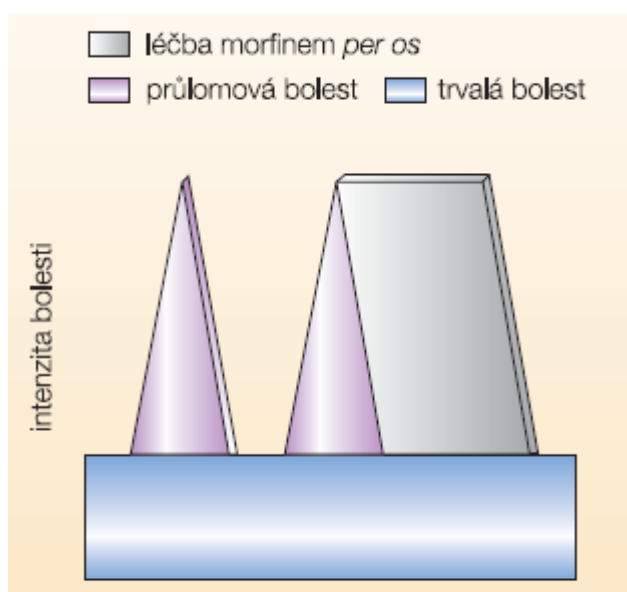
Vysoká rozpustnost fentanylu v tucích a jeho krátký biologický poločas umožňují použití v transdermální lékové formě, kdy se z náplastí postupně uvolňuje v průběhu 70 hodin. Fentanyl byl vlastně prvním silným opioidem použitým ve formě transdermálního terapeutického systému (TTS)

pro transdermální podávání. Účinek po prvním podání nastupuje asi až za 18 hodin. V transdermální formě je vhodný zejména k tišení krutých chronických bolestí především v onkologii. Transdermální opioidy jsou určeny pro ty pacienty s chronickou bolestí, pro něž nejsou jiné aplikační formy opioidů vhodné. V praxi se jedná především o pacienty, kteří nemohou přijímat perorální lékové formy (nádorové onemocnění jícnu, žaludku, orofaryngu či dutiny ústní) nebo u nichž je perorální příjem opioidu spojen s výraznými nežádoucími účinky (těžká zácpa, nauzea, zvracení). Transdermální aplikace se realizuje prostřednictvím rezervoáru (depa) umístěného v náplasti nebo přímo, z modernější, bezpečnější a terapeuticky výhodnější matrixové náplasti. Dříve byla preskripce transdermálních opioidů omezena pouze na pacienty s projevy výrazných nežádoucích účinků po p.o. aplikačních formách opioidů či na pacienty s neschopností perorálního příjmu. Toto omezení od 1. dubna 2007 již neplatí. Jednotlivé přípravky TTS fentanylu se od sebe technologicky liší. Transdermální aplikační formy jsou oblíbené především pro svou aplikační jednoduchost, až třídní účinnost a nižší výskyt některých nežádoucích účinků. Nevýhodou bývá především jejich vyšší cena (Ševčík a Hakl 2007).

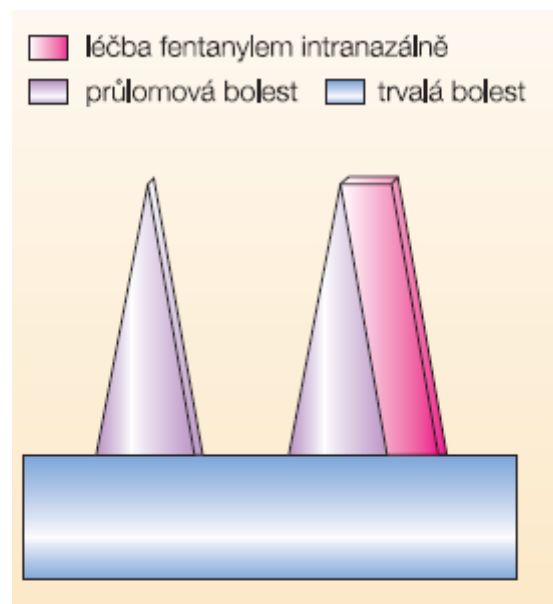
Fentanyl jako fentanyl citrát se používá k transmukózní aplikaci, kdy se využívá snadného transportu přes sliznici dutiny ústní a nosní. Rychlým průnikem do oběhu je pohotově dosaženo úlevy od bolesti. Nejpoužívanějšími lékovými formami v léčbě nádorových průlomových bolestí jsou bukání tablety, které se vkládají na bukání sliznici, a nosní sprej. Bukání tableta se rozpouští technologií OraVescent a umožňuje rychlejší průnik bukání sliznicí. Redukce bolesti nastává už po 10 minutách (Zeppetella a Ribeiro 2003). Biologická dostupnost fentanylu je 65 %, z toho 48 % se vstřebává velmi rychle (Freye 2009) (Vondráčková 2011, Nosková 2010).

Na začátku roku 2010 se na trhu objevila nová forma fentanylu upravená jako aerosol pro podávání nosní sliznicí. Tento nový intranazální fentanyl je určen pro léčbu průlomových bolestí u onkologických pacientů. Podávání touto neinvazivní cestou umožňuje rychlý účinek a přímou cestu do CNS. Bohatě vaskularizovaná nosní sliznice s vysoce permeabilní strukturou umožňuje rychlý přestup látky do kapilár. Dobrý efekt intranazálně podaného fentanylu opakovaně potvrdily výsledky několika studií. Intranazální aplikace předpokládá

neporušenou nosní sliznici, nepřítomnost patologie v dutině nosní a pacientovu compliance. Pro srovnání uvádím grafy (Obr. 15 a 16) umožňující porovnat působení morfinu podávaného per os, který začne účinkovat do 30 minut a plazmatická hladina se udrží 4 hodiny, a intranazálně podávaného fentanylu, který začne účinkovat do 7 minut a plazmatickou hladinu udrží průměrně hodinu (Fricová 2009, Nosková 2010, Vondáčková 2011).



Obr. 15 Graf ovlivnění průlomové bolesti morfinem podávaným per os.



Obr. 16 Graf ovlivnění průlomové bolesti intranasálně podaným fentanylem.

Převzaty z: Fricová (2009)

Transmukózní přípravky fentanylu jsou určeny zejména pro léčbu typických atak průlomové bolesti u onkologických pacientů s dobře nastavenou bazální analgetickou léčbou. Typická ataka bolesti nastupuje během několika málo minut a zpravidla netrvá déle jak 30–50 minut. Neměla by se objevovat více než 4× denně, pokud se objevuje vícekrát, je vhodnější zvýšit základní analgetickou medikaci (Hakl 2012).

Oxycodon

Oxycodon je polosynteticky připravený derivát z analgeticky neúčinného opiového alkaloidu tebainu. Má podobné analgetické účinky jako morfin, je čistým agonistou μ - a κ -receptorů, přičemž jeho aktivita je výraznější na kappa receptorech. Jeho biologická dostupnost je až 87 %, protože na rozdíl od jiných

opiooidů podléhá menšímu first-pass efektu. Při léčbě onkologických bolestí se používá zejména oxycodon s řízeným uvolňováním. Jeho maximální denní dávka není stanovena (Adam et al. 2005).

Buprenorfin

Buprenorfin je semisyntetický derivát opiooidních analgetik. Je jediným klinicky používaným parciálním agonistou μ -receptorů. Pro výraznou metabolizaci při první pasáži játry se nehodí k perorálnímu podávání. Po sublingválním nebo parenterálním podání má dobré analgetické účinky a působí dlouhodobě v rozmezí 6 až 8 hodin. Buprenorfin s rychlým uvolňováním ve formě sublingválních tablet se převážně používá k substituční terapii při léčbě závislosti na opioidech. Riziko vzniku závislosti po jeho podání je nižší než po podání silných agonistů. (Ševčík 2003, Lincová et al. 2007).

Transdermální buprenorfin výrazně rozšířil možnosti neinvazivní dlouhodobé léčby u pacientů se závažnými bolestmi především onkologického, ale i neonkologického původu. Jeho vlastnosti umožňují zapojení do režimu rotace opiooidů. Klinické zkušenosti s transdermálním buprenorfinem prokázaly jak kvalitní analgetickou účinnost, tak i dobrou snášenlivost u mnoha pacientů i indikací. U většiny pacientů lze náplast měnit po 84 hodinách, tedy pravidelně 2x týdně (Ševčík a Adam 2006).

Srovnání transdermálního buprenorfinu a transdermálního fentanylu uvádí tabulka (Tab. 11).

Tab. 11 Srovnání vybraných parametrů transdermálních opiooidů

parametr	fentanyl TTS	buprenorfin TDS
vztah k receptorům	plný agonista	parciální agonista
stropový efekt	ne	ano
doba účinku	72 hod.	72 hod.
aktivní metabolit	ne	ano
použití u dětí (do 18 let)	možné	nedoporučuje se
použití u pacientů s jaterním onemocněním	možné	možné
použití u pacientů s ledvinným onemocněním	možné	možné
použití v těhotenství	nedoporučuje se	kontraindikace
použití při kojení	nedoporučuje se	nedoporučuje se

Převzato z: Lejčko (2006)

Hydromorfon

Hydromorfon je analgetikem ze skupiny silných agonistů opioidních receptorů. Jedná se o semisyntetický derivát morfinu. Syntetizován byl již v roce 1921 a do terapie byl zaveden v roce 1926. Má vysokou afinitu k μ receptorům, přičemž jeho vazba na kappa receptory je slabší. Po perorálním podání je asi 5x účinnější než morfin podaný tou samou cestou. Hydromorfon se dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu a na plazmatický albumin se váže méně než z 30 %. Je metabolizován v játrech a jeho metabolity jsou vylučovány především močí. Při použití běžných lékových forem je k dosažení účinné analgezie nutnost podávání každých 4-6 hodin. Proto byly zavedeny novější technologické formy pro jeho perorální aplikaci. Moderní systém tablet s prodlouženým uvolňováním OROS (Oral Release Osmotic System). Tato léková forma funguje na principu osmotické pumpy a zajišťuje účinnou plazmatickou koncentraci hydromorfonu po celých 24 hodin. Hydromorfon v této lékové formě je vhodný pro léčbu chronických nádorových bolestí, což je patrné ze srovnání s morfinem u pacientů s nádorovou bolestí ve dvojité zaslepené studii. V ekvipotentních dávkách byl srovnatelně účinný jako morfin (Sarhill 2001, Urbánek 2007).

3.6 Adjuvantní analgetika, koanalgetika

U bolestí vysoké intenzity rezistentních nebo částečně rezistentních na účinky opioidů nebo při rozvoji tolerance k analgetickému účinku základních analgetik poskytuje farmakoterapie další možnosti použití široké skupiny léčiv označovaných souhrnně jako „adjuvantní“ analgetika, popř. „koanalgetika“. V léčbě onkologické bolesti je zpravidla užíváme současně s analgetiky a to v léčbě takových bolestivých stavů, které se samotnými analgetiky nedaří uspokojivě zvládnout. Někdy je možné koanalgetika podat samostatně, například při léčbě čistě neuropatické bolesti můžeme někdy předepsat léky ze skupiny antikonvulziv nebo antidepresiv bez analgetik. Látky sem řazené působí odlišnými mechanismy, na různých úrovních a v různých strukturách CNS. Jejich analgetická účinnost se pohybuje v rozsáhlém rozmezí, a proto se též někdy označují za tzv. modulátory bolesti, na rozdíl od vlastních analgetik, charakterizovaných jako „pain killers“ (Sláma 2011a).

Z farmakologických skupin se do koanalgetik zařazují antiepileptika, antidepresiva, anxiolytika, neuroleptika a psychostimulancia. K potlačení nocicepce a bolesti byla použita i léčiva z jiných skupin: lokální anestetika k systémové aplikaci, antihistaminika, α_2 sympatomimetikum clonidin, inhibitory acetylcholinesterázy, antiarytmikum mexiletin, inhibitory mikrotubulárního transportu v nervových vláknech – např. alkaloid vinblastin, blokátory kalciového kanálu a další látky (Tab. 12) (Sláma 2011a).

Adjuvantní analgetika se používají přednostně u periferních neuropatických bolestí, u bolestí centrálních neurogenních, u bolestí s autonomní symptomatickou složkou, a i u krutých nádorových bolestí, kde klasická analgetika nepřinesla uspokojivý efekt. Z hlediska účinku se tyto látky velice liší a zasahují do neurotransmise nebo ovlivňují abnormální aktivitu neuronů (antiepileptika), případně ovlivňují membránové procesy (tzv. látky s membránově stabilizujícími účinky, kam řadíme lokální anestetika, antiarytmika a antiepileptika). Je zřejmé, že léčiva z různých skupin mohou ovlivňovat i dva nebo všechny tři z uvedených účinků (Opavský 2002).

Při volbě dávkování koanalgetik není zatím bohužel možné opřít se o data získaná z randomizovaných studií. Postupuje se tedy individuálně, metodou „pokus-omyl“. Je nutné pravidelné vyhodnocování analgetického efektu a také možných nežádoucích účinků zvolené kombinace léků. Neefektivní koanalgetika je nutné v krátkém čase vysadit (Sláma 2011a).

Tab. 12 Přehled adjuvantních analgetik

Název léku	Počáteční dávka	Obvyklá účinná dávka
Víceúčelová koanalgetika pro různé bolestivé stavy		
Kortikoidy		
• Prednison	5-10 mg 1x denně	individuální
• Dexametazon	1-2 mg 1-2x denně	individuální
• Metylprednizolon	4-8 mg 1x denně	individuální
Alfa-sympatomimetika		
• Clonidin	0,1 mg p.o. 1x denně	individuální
• Tizanidin	2 mg na noc	Individuální (až 38 mg/denně)

Neuroleptika		
• Levomepromazin	25-50 ng 1-2x denně	Obvykle do 150 mg denně
• Olanzapin	2,5 mg 1x denně	individuální
• Tiaprid	100 mg 1-3x denně	Obvykle do 400 mg denně
Koanalgetika k léčbě neuropatické bolesti		
Antidepresiva		
<i>TCA (tricyklická antidepresiva)</i>		
• Amitriptylin	12,5-25 mg na noc	25-50 mg 1-3x denně
• Imipramin	10-25 mg na noc	50-150 mg na noc
• Dosulepin	10-25 mg na noc	25-50 mg 2-3x denně
<i>SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors)</i>		
• Paroxetin	10-20 mg 1x denně	20-40 mg 1x denně
• Citalopram	10-20 mg 1x denně	20-40 mg 1x denně
• Escitalopram	5-10 mg 1x denně	10 mg 1x denně
<i>NSRI (noradrenalin and serotonin reuptake inhibitors)</i>		
• Venlafaxin	37,5 mg 1x denně	37,5 – 112,5 mg 2x denně
<i>Jiná</i>		
• Bupropion	59 mg na noc	50-100 mg 2-3x denně
Antikonvulziva		
• Karbamazepin	200 mg 1-2x denně	300-800 mg 2x denně
• Gabapentin	100-300 mg na noc	300-1 200 mg 3x denně
• Lamotrigin	25 mg 1x denně	100-200 mg 2x denně
• Phenytoin	100-200 mg na noc	100-150 mg 3x denně
• Pregabalin	150 mg 1x denně	300-600 mg 2x denně
• Valproát sodný	150 mg 1x denně	150-300 mg 2x denně
Antiarytmika a lokální anestetika		
• Mexiletin	100 mg 1x denně	100-300 mg 3x denně
• Trimecain i.v.	2mg/kg za 30 min	2-5 mg/kg 1-2x denně
• Lidocain k lokálnímu užití		
Antagonisté NMDA (N-methyl-D-aspartát)		
• Ketamin	Neexistuje standardní dávkování	

Koanalgetika k léčbě bolesti kostních metastáz		
Kortikoidy – viz výše		
Kalcitonin		200 IU intranazálně 1x denně
Bifosfonáty		
• Clodronát		800 mg p.o. 2x denně
• Pamidronát		60-90 mg i.v. po 4 týdnech
• Ibandronát		6 mg i.v. po 3-4 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 3x denně
• Mefenoxalon	200 mg na noc	200 mg 3x denně
Tizadin	2 mg na noc	individuální
Baclofen	5 mg 3x denně	10-20 mg 3x denně
Benzodiazepiny		
• Diazepam	1 mg 1-2x denně	2-10 mg 2-4x denně
• Klonazepam	0,5 mg 3x denně	1-2 mg 3x denně
• Tetrazepam	25-50 mg na noc	50 mg 3x denně
Koanalgetika k léčbě bolesti z maligní střevní obstrukce		
Octreotid	0,3 mg/den kontinuálně s.c.	individuální
Skopolamin butylbromid	20-40 mg/den kontinuálně s.c.	60-80 mg kontinuálně s.c.
Kortikoidy (viz výše)		
• Dexametazon	4 mg 2x denně	individuální
• Metylprednizolon	8-12 mg 2-3x denně	16-24 mg 3x denně
Ostatní koanalgetika		
Psychostimulancia		
• Metylfenidát	2,5 mg 2x denně	10-20 mg 2x denně
• Modafinil	100 mg 2x denně	individuální

Převzato z: Sláma (2011a)

3.6.1 Zástupci některých nejčastěji používaných koanalgetik v léčbě nádorových bolestí

Podrobnější informace o zástupcích uvádím pouze pro nejčastěji používaná adjuvantní analgetika ve farmakoterapii nádorové bolesti publikovaná Českou onkologickou společností v 16. vydání Modré knihy z roku 2013 (Vyzula et al 2013).

Kostní nádorová bolest

Kostní nádorová bolest je převážně bolestí nocicepční somatickou. Někdy bývá přítomná i složka neuropatická. Kromě základních analgetik přidáváme při vyjádřené neuropatické složce některá antikonvulsiva či antidepresiva. Analgetický efekt bisfosfonátů byl prokázán u kostního postižení při nádoru ledvin, plic, prostaty, prsu a mnohočetného myelomu. Při rozsáhlém metastatickém postižení skeletu bývají analgeticky účinné i kortikoidy (prednisolon 20-40 mg, dexametazon 4-8 mg) (Vyzula et al. 2013).

Bisfosfonáty jsou účinné inhibitory osteoklasty zprostředkované kostní resorpce. Inhibicí aktivity osteoklastů dochází ke snížení aktivity kostního metabolismu. Bisfosfonáty prokazatelně zlepšují kvalitu přežívání, mírní bolesti, snižují riziko hyperkalcemie a patologických zlomenin. Můžeme je rozdělit podle intenzity jejich účinku a relativní síly, s jakou jsou schopny ovlivnit osteoklasty a tak zabránit resorpci kostí. Skórování vychází z charakteristiky clodronátu, jenž má hodnotu relativní síly 1, alendronát 150, ibandronát 860, pamidronát 100 a zoledronát 10 000. Nejpoužívanější bisfosfonáty v léčbě onkologických bolestí jsou clodronát, pamidronát, zoledronát a ibandronát (Gruna et al. 2010, Vachalovský 2011).

Viscerální bolest

Při léčbě viscerální onkologické bolesti používáme vedle analgetik také spasmolytika. Příkladem může být butylscopolamin. V případech bolestí způsobenými distenzí pouzdra jater nebo sleziny se jeví jako účinné i kortikoidy (Vyzula et al 2013).

Neuropatická bolest

Viscerální bolest se dělí na bolest vyvolanou poškozením nervových struktur nebo vyvolanou útlakem těchto struktur. Přechod mezi oběma typy je plynulý. U bolestí vyvolaných kompresí nervových struktur (útlak nervových pletení tumorózní expanzí v pánvi, akutní fáze maligní míšní komprese) se obvykle léčba zahajuje kombinací analgetik a kortikoidů. Při nedostatečném efektu lze přidat koanalgetika ze skupiny antidepresiv a antikonvulziv. U bolestí, které jsou vyvolané poškozením nervových struktur (interkostobrachiální neuralgie po mastektomii, bolestivé neuropatie po chemoterapii, infiltrace brachiálního plexu Pancoastovým tumorem) zahajujeme léčbu antidepresivy a/ nebo antikonvulziv a v případě nedostatečného účinku kombinujeme nejčastěji s opioidními analgetiky (Vyzula et al 2013).

Antikonvulziva

Antikonvulziva pravděpodobně snižují abnormální neuronální výboje bolestivých vláken účinkem na iontové kanály nebo neurotransmitery. Lékem volby je karbamazepin zejména u neuralgií. Léčba se zahajuje dávkou 20 až 100 mg denně a pomalu stoupáme do léčebného efektu. Maximální denní dávka nepřekračuje 1200 mg, větší dávku je doporučováno podávat na noc. Nežádoucími účinky, které se mohou objevit, jsou závratě, únava, ospalost, neklid, rozmazané vidění či kardiální poruchy. Fenytoin jako další zástupce antikonvulziv používaných při nádorových bolestích, vykazuje membránově stabilizační účinky. Při jeho dlouhodobém používání se objevují poruchy rovnováhy, závratě, třes a poruchy hemopoetického aparátu (Tirayová 2001).

Gabapentin je analogem inhibičního neurotransmiteru GABA a nejčastěji používaným antikonvulzivem. Při perorální léčbě je biologická dostupnost 60 %. Z trávicího traktu se absorbuje 50-60 % podané dávky. Biologická dostupnost však klesá se zvýšenou dávkou. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo za 2-3 hodiny po perorálním podání. Téměř se neváže na bílkoviny krevní plazmy a má vysokou tkáňovou dostupnost. Prostupuje dobře přes hematoencefalickou bariéru. Mechanismus účinku spočívá v modulaci koncentrace a metabolismu aminokyselin v CNS, zejména glutamátu a GABA. Ovlivňuje prostupnost Na^+ a Ca^{++} kanálů a zvyšuje hladinu serotoninu v séru. Gabapentin se nemetabolizuje v játrech ani v jiných tkání a vylučuje se

převážně močí. Obvyklá denní dávka se pohybuje v rozmezí 900 – 1800 mg (Perníková et al. 2002).

Nověji lze využít i pregabalin s podobným spektrem účinků jako gabapentin. Pregabalin je lékem druhé volby, zde je nutné postupné dosažení analgeticky účinné dávky, často i 300-600 mg denně. Jeho častým nežádoucím účinkem bývají zejména při vyšších dávkách otoky a přírůstek hmotnosti, což nemívá příznivou odezvu u pacientů. Výrazně je však zlepšena kvalita spánku. V praxi bývá oblíben z důvodů dávkování 2x denně (Hakl a Leštianský 2011).

Antidepressiva

Antidepressiva vykazují analgetickou účinnost v kontrolovaných studiích u 40-74 % léčených pro bolest, zmírnění bolesti o více než 50 % udává 1/3 nemocných. Analgetický účinek není závislý na výskytu deprese, projevuje se i u nemocných, kteří netrpěli depresivními projevy. Velikost dávek potřebných k dosažení analgetické účinnosti jsou nižší než dávky ke zvládnutí depresí. Hlavním předpokládaným mechanismem účinku je blokáda zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu, které inhibují nociceptivní receptory. Na analgetickém působení se rovněž podílí i stabilizující efekt na buněčné membrány. Nejprůkaznější depresivní účinnost prokazují tricyklická antidepressiva, přičemž v nádorové bolesti se využívá zejména jejich schopnost potencovat účinek opioidů stimulujících opioidní receptory, proto jsou v praxi hojně využívána, zejména na noc (Tirayová 2001).

Nejužívanějším antidepressivem při léčbě onkologické bolesti je amitriptylin. Obvykle je dávkování zahájeno dávkou 10-25 mg na noc pro jeho tlumivý efekt. V postupných týdenních intervalech se dávka zvyšuje o 25 mg až do objevení analgetického účinku. Obvyklá dostatečná analgetická denní dávka amitriptylinu je 75 mg. Dále je možné použít dosulepin, citalopram, escitalopram, bupropion, venlafaxin a další (Tirayová 2001, Sláma 2011a).

Bolest při nitrolební hypertenzi

Farmakologická léčba spočívá v aplikaci analgetik a antiedematozní terapii (kortikoidy, mannitol). Kortikoidy mají mimo všeobecně známý účinek na mechanismy zánětu a metabolismus i vliv na kardiovaskulární a plicní funkce

(zvýšená citlivost na katecholaminy resp. na bronchodilatancia) a slabý mineralokortikotropní účinek. V léčbě intrakraniální hypertenze u mozkových nádorů zastávají glukokortikoidy naprosto dominantní úlohu. Z nejpoužívanějších látek můžeme uvést dexamethazon, jehož zaváděcí denní dávka je kolem 24 mg a díky dobrému vstřebávání jej lze podat perorálně. Obvyklá denní dávka se pohybuje v rozmezí 8 až 36 mg (Vondráčková 2009).

4 Další možnosti léčby nádorové bolesti

Tato práce je zaměřena především na farmakologickou léčbu onkologických bolestí. Systémovým podáváním analgetik a koanalgetik lze dosáhnout dostatečného zmírnění bolestí u 80-90% onkologických pacientů, u zbylých 10-20% onkologicky nemocných však samotné systémové podávání nestačí. Nejčastější příčinou neúspěchu jsou bolestivé stavy, jejichž léčba vyžaduje vysoké dávky analgetik nebo je zatížena závažnými nežádoucími účinky. U těchto pacientů je třeba zvážit nefarmakologické postupy v léčbě bolesti (Dlouhá 2002, Kozák 2002).

Ke komplexní analgetické léčbě patří také anesteziologické techniky, analgetická radioterapie, aplikace radioizotopů, systémová kauzální léčba, rehabilitační postupy, psychologická podpora nemocného i jeho blízkých. Pro úplnost dále uvádím pouze schématicky a ve zkratce některé tyto další možnosti léčby nádorové bolesti (Dlouhá 2002, Kozák 2002).

4.1 Anesteziologické postupy

V analgetických postupech se často opomíjí úloha anesteziologických technik, které mohou být využity v každém stupni analgetického žebříčku dle WHO. Některé techniky je možno použít i bez dalších farmak (neurostimulační techniky), jiné mají za základ lokální anestetika (invazivní techniky, nervové blokády). Indikace těchto technik vystupuje do popředí zejména u III. stupně analgezie dle WHO, kde dobře indikovaná centrální blokáda (např. epidurální analgezie) umožní dávkování analgetické směsi v domácím prostředí a může pacienta ušetřit výrazného útlumu při celkovém podání analgetik a psychotropních adjuvancií (Kozák 2002).

Anesteziologické postupy využívají principu přechodného nebo trvalého přerušení bolestivých impulsů na úrovni periferního nebo centrálního nervového systému aplikací různých chemických látek do blízkosti příslušných nervových struktur. Vlastní místo blokády (míšň etáž), typ (intratekální – do mozkomíšního moku, epidurální – do blízkosti nervových kořenů vně tvrdé pleny), aplikační systém (port, podkožně implantovaný systém, zevní tunelizovaný katétr), podávané léky (opioidy, lokální anestetika, clonidin, kortikoidy, ketamin,

baklofen) závisí na charakteru bolestivého stavu, na předpokládané délce léčby, přání pacienta a délce jeho přežití (Sláma 2011a).

Neuromodulační léčba je nejmodernějším přístupem v léčbě chronické bolesti. Za neuromodulační léčbu je považována každá léčebná technika, která využívá aplikace účinné látky přímo k nervovým strukturám nebo technika využívající ke svému efektu elektrického proudu. V užším slova smyslu jsou k neuromodulacím řazeny pouze implantabilní pumpy pro subarachnoidální aplikaci léčiv a epidurální nebo periferní neurostimulace pomocí implantovaného stimulátoru napojeného na stimulační elektrodu. Generátor a elektrody jsou umístěny v epidurálním prostoru, v mozku nebo přímo u periferního nervu. Stimulace přesně definovaným elektrickým proudem tlumí vnímání či vedení bolesti. Implantabilní pumpy obsahují rezervoár pro léčivo. Pomocí ovladače lze vstupovat do programu pumpy a měnit parametry dávkování (Hakl 2011b).

Nejčastěji aplikovanými látkami jsou morfin nebo baklofen pro spinální aplikaci. Novinkou je látka ziconotid. Jedná se o synteticky vyrobený toxin mořského měkkýše *Conus magus*. Ziconotid je vysoce účinná látka určena k subarachnoidální aplikaci prostřednictvím programovatelných pump. Je indikovaná u pacientů, kde subarachnoidální aplikace kortikoidů nepřináší dostatečný léčebný efekt. Princip účinku je selektivní blokáde N typu napěťových kalciových kanálů, prostřednictvím kterých inhibuje uvolňování pronociceptivních neuromediátorů (glutamát, kalcitonin, SP) v CNS. Princip účinku je tedy zcela odlišný od principu působení opioidů, nevzniká na něj tolerance a nevykazuje nežádoucí účinky obvyklé pro opioidy (Hakl 2011 a).

4.2 Radioterapie

I když není analgetický efekt radioterapie dosud přesně objasněn, předpokládá se, že zmenšení objemu nádoru a inhibice uvolňování chemických mediátorů bolesti jsou jeho hlavními mechanismy. Analgetická radioterapie může významně ovlivnit bolestivost kostních i měkkotkáňových nádorových ložisek. Nejčastější indikací bývají bolestivé kostní metastázy. Po ozáření ložiska dochází k úlevě od bolesti až u 80 % pacientů. Analgetický efekt nastupuje průměrně 2 až 4 týdny po ozáření. V případě recidivy bolesti po více

jak 6 měsících je možné očekávat analgetický efekt po dalším ozáření. Radioterapie kromě zmírnění bolestí také snižuje riziko možných komplikací (patologických fraktur nebo míšní komprese). U analgetické radioterapie je možné zvážit různé frakcionace ozáření. Radioterapie při paliativním řešení bolestí se používá i u dalších onkologických onemocnění. Trvání analgetického účinku je velice individuální, závisí do značné míry na typu nádoru. U pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním může radioterapie příznivě ovlivnit délku a kvalitu života (Mercadante 1997, Sláma a Vorlíček 2007, Pochop 2012).

4.3 Využití otevřených zářičů

U všech metastáz s přítomnou osteoplastickou komponentou je účinné podávání radioaktivních beta zářičů, neboť v místech nejintenzivnějšího kostního metabolismu, v kostních metastázách s osteoplastickou komponentou, dojde k jejich vychytání a zabudování do hydroxyapatitu. Dochází ke kumulaci radioaktivního prvku v místě metastázy a ozáření patologických i fyziologických buněk v této lokalizaci. Indikací k metodě využití otevřených zářičů je multifokální kostní postižení, kdy není možná zevní paliativní radioterapie (Adam et al. 2005, Sláma 2011).

V klinické praxi používáme nejčastěji radiofarmaka Stroncium 89 (čistý beta zářič) a Samarium 153 (smíšený beta a alfa zářič). Ve srovnání s externím ozářením ložisek metastáz je terapeutické podání uvedených radiofarmak méně invazní, obvykle lépe snášeno a má přibližně stejnou terapeutickou odpověď. Podstatné však je, že je účinné i při mnohočetném kostním rozsevu, kdy by nebylo možné léčit veškerá ložiska zevním ozářením. Největší výhodou je intravenózní aplikace a i delší doba přetrvávajícího analgetického efektu. Analgetický efekt je dosažen u 50 až 90 % pacientů s nástupem účinku 1 až 2 týdnem po aplikaci. U pomalu progredujících tumorů může účinek nastupovat pomaleji. Maximální efekt můžeme očekávat mezi 6 až 8 týdnem po podání radiofarmaka s tím, že účinek přetrvává zpravidla až několik měsíců. Při opětovném projevení bolestí lze aplikaci radiofarmaka zopakovat (Adam et al. 2005, Sláma 2011a).

4.4 Systémová kauzální onkologická léčba

Do kategorie systémové kauzální onkologické léčby patří chemoterapie, hormonoterapie a biologická léčba (imunoterapie). Biologická, cytostatická a hormonální terapie ovlivňuje aktivitu nádorového bujení systémově, tedy včetně dceřiných ložisek. Kauzální léčba nádorové bolesti spočívá především ve využití postupů protinádorové léčby. Jejich obecným principem je zmenšení nebo odstranění nádoru (chemoterapie, hormonální léčba) nebo snížení jeho biologické aktivity (biologická léčba). U hormonsenzitivních (nádor prsu a prostaty) a chemosenzitivních nádorů (mnohočetný myelom, lymfomy) může mít podání systémové protinádorové léčby významný analgetický efekt a mělo by se vždy zvážit. Vliv na intenzitu a charakter bolesti je většinou úměrný vlivu léčby na velikost nádoru (Doležal 2010, Sláma 2011a).

4.5 Psychoterapeutické postupy

Onkologické onemocnění představuje pro pacienty i blízké velkou psychickou zátěž. U pacienta i jeho rodiny je nutné pravidelně hodnotit psychický stav, psychické reakce (obavy z budoucnosti, stres) a psychiatrické jevy (deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, delirantní stavy). Předmětem psychologického hodnocení by mělo být také pacientovo chápání nemoci a rovněž podpora strategií, pomocí kterých se pacient se svou těžkou situací vyrovnává - relaxace, umění, sezení s psychologem, hypnóza, kognitivní metody a další (Sláma 2011a).

DISKUZE

V dnešní době jsou nádorová onemocnění druhou nejčastější příčinou úmrtí pacientů ve vyspělých zemích, proto je nutné studovat a stále hledat nové možnosti jejich léčby. Terapie onkologické bolesti se v posledních letech stala stěžejní součástí komplexního plánu onkologické léčby. Významnou událostí ovlivňující strategii léčby nádorové bolesti bylo vydání tzv. „Třístupňového žebříčku léčby bolesti“ z roku 1986 Mezinárodní zdravotnickou organizací. Základ terapie podle žebříčku WHO tvoří neopioidní analgetika, v případě jejich neúčinnosti se přidávají slabé opioidy, které mohou být následně nahrazeny opioidem silným. Pouze v léčbě některých onkologických bolestí, kde předpokládáme rychlé zhoršování nebo je jejich intenzita bolesti velmi vysoká, je doporučován tzv. systém „výťahu“. Tento systém spočívá v přeskočení II. stupně žebříčku a nasazení přímo silných opioidů. S tímto názorem se neztotožňuji, protože si myslím, že než se přistoupí k léčbě silnými opioidy, měly by být vyzkoušeny všechny dostupné možnosti. Bolest je totiž subjektivní a i při intenzivních bolestivých impulzech může být dobře účinná kombinace NSA a slabého opioidu. Silné opioidy, jako analgeticky neúčinnější látky, by měly zůstat poslední rezervou. Při onkologických bolestech by bylo vhodné postupovat podle daného žebříčku a stále kontrolovat účinnost léčby a až při nedostatku účinku kombinace NSA a slabého opioidu vyměnit tento opioid za silný.

Doporučení pro léčbu onkologické bolesti vycházejí z představy, že je nutné pravidelným podáváním analgetika dosáhnout dostatečné a vyrovnané plazmatické koncentrace léčiva, aby byla bolest trvale pokryta adekvátní koncentrací analgetika. Obecně se dává přednost co nejméně invazivnímu podání, které umožní dosáhnout vyrovnaných plazmatických koncentrací. To umožnil především vývoj perorálních a transdermálních lékových forem s prodlouženým uvolňováním. Mohlo by se zdát, že účinná léčba onkologické bolesti je pouze otázkou dostatečné dávky správně zvoleného analgetika podávaného ve vhodných intervalech. Každodenní klinická zkušenost i řada studií prokázala, že u většiny pacientů intenzita bolesti během dne kolísá v závislosti na řadě různých faktorů. Fáze dobře kontrolované bolesti jsou přerušovány epizodami velmi silné, kruté bolesti označované jako tzv.

průlomová bolest. Průlomovou bolestí trpí více než 3/4 onkologických pacientů. Na základě mých zjištěných poznatků sledávám signifikantní přínos v zavedení nových aplikačních forem fentanylu v léčbě průlomové bolesti, které využívají snadného transportu přes sliznici dutiny ústní a nosní. Tablety vkládající se pod jazyk nebo na bukání sliznici a nosní sprej jsou velkým přínosem. Z pohledu farmakologického vchází neodmyslitelně do popředí zejména jejich výhody ve farmakokinetickém profilu, snížení výskytu nežádoucích účinků a snadném způsobu jejich aplikace, pro který jsou oblíbené nejen u pacientů, ale i lékařů. Nevýhodou byla především jejich vyšší cena, která však se vstupem generických transdermálních fentanylů na trh postupně klesá.

Bolest je subjektivní a její léčba závisí především na intenzitě bolestivých vjemů určovaných pacientem. V terapii, která není založená na striktně stanovených velikostech dávky podávaného léku a kde je hlavním určovatelem podaného množství pacient, by se podle mého názoru měly při preskripci zohlednit nejen doporučené postupy, nejnovější poznatky a data klinických studií, ale také okolnosti konkrétního pacienta (mentalita, přidružené choroby, psychické a sociální aspekty aj.). Na základě mých zjištěných poznatků o bolesti mohu konstatovat, že u všech onkologických pacientů jsme schopni účinně bolest tlumit. Pokud je terapie vedena přesně a správně, je možné udržet bolest pod kontrolou u většiny pacientů. Přesto nejméně u 50-80 % onkologických nemocných nejsou bolesti tlumeny adekvátně. Příčinou může být neinformovanost a neochota některých lékařů zabývat se bolestí jako syndromem, tedy komplexně a také ignorování metodických postupů pro léčbu onkologické bolesti, které bývají uveřejněny v řadě periodik a které jsou trvale umístěny na internetových stránkách Společnosti pro studium a léčbu bolesti. Dalším důvodem může být nedůvěra onkologického pacienta v léčbu analgetiky, neochota spolupráce, nedodržování rad svých lékařů či rezignace. Proto se v praxi ukazuje důležitý vztah důvěry a otevřenosti mezi ošetřujícím personálem a pacientem a včasné přizvání příslušných specialistů.

ZÁVĚR

Bolest je jedním z počátečních příznaků probíhajícího onkologického onemocnění a výrazně snižuje kvalitu života pacienta. Cílem léčby bolesti u onkologických pacientů je zmírnění bolesti na snesitelnou míru. Úplné a trvalé bezbolestnosti obvykle nejsme schopni dosáhnout, ale u všech nemocných dokážeme zajistit bezbolestný spánek, u naprosté většiny dosáhnout úlevy od bolesti v klidu a u většiny zabezpečit úlevu od bolesti při pohybu. Předpokladem úspěšné terapie je systematické zhodnocení bolesti, zasazení léčby bolesti do komplexního plánu onkologické léčby, využití farmakologických i nefarmakologických postupů, pravidelné sledování analgetického účinku, nežádoucích účinků a jejich rychlé řešení a v neposlední řadě včasné odeslání pacienta na specializované pracoviště léčby bolesti.

Základním pilířem léčby nádorové bolesti je farmakoterapie, která může být doplněna i řadou dalších nefarmakologických postupů uvedených v závěru práce. Hlavními skupiny používající se k léčbě onkologické bolesti jsou neopioidní a opioidní analgetika, která bývají často doplněna o různá koanalgetika ze skupin antikonvulziv, antidepresiv, bisfosfonátů, kortikoidů a mnoha dalších podle charakteru bolesti. Léčba bolesti neřeší samotné onkologické onemocnění, ale zlepšuje kvalitu života pacienta během onkologické léčby či v terminálním stádiu onemocnění.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ

Adam Z et al. Kostní nádorová choroba. Praha: Grada publishing a.s., 2005: 40-49, 165-94.

Beuken van Everdingen MHJ, Rijke JM, Kessels AG, Schoulen HC, Kleef M, Patin J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology* 2007;18:1437–49.

Dlouhá J, Havlíková J, Marek O. Léčba chronické bolesti. *Interní Med* 2002;12:578-81.

Doležal J, Vošmik M, Petera J, Vižďa J. Léčba bolesti ionizujícím zářením u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami. *Onkologie* 2010;4(3):172–6.

Doležal T, Slíva J. Nimesulidum. *Remedia* 2004;14(1):2-10.

Doležal T et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti. *Remedia* 2004;14(3):9

Doležal T et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti. *Remedia* 2009,19(6):15.

Doležal T. et al. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře: Bolest. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, novelizace 2008:3-24

Famaey JP. In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview. *Inflamm Res* 1997;46:437-46.

Frey E. A new transmucosal drug delivery system for patients with breakthrough cancer pain: the fentanyl effervescent buccal tablet. *Pain Res* 2009;2:13–20

Fricová J. Intranazální fentanyl – nová léková forma pro léčbu průlomové bolesti u onkologických pacientů. *Remedia* 2009;19(6):469–71.

Fricová J. Současné možnosti léčby průlomové bolesti u onkologických pacientů. *Remedia* 2011;21(1):14–19.

Gallucci M et al. Nimesulide in the treatment of advanced cancer pain: Double-blind comparison with naproxen. *Arzneimittelforschung* 1992;42(8):1028-30.

Godfrey H. Understanding pain, part 1: physiology of pain. *British Journal of nursing* 2005;14(16):846-52.

Gruna J, Dvořáčková J, Hodan R, Cvek J. Osteonekrózy čelistí u onkologicky nemocných. *Remedia* 2010;20(5):338–42.

Hakl M, Hřib R. Farmakoterapie léčby onkologické bolesti. *Med Pro Prax* 2009; 6(suppl.F):45-50.

Hakl M, Leštianský B. Aktuální trendy v léčbě bolesti. *Med praxi* 2011;8(12):532–36.

Hakl M, Ševčík P. Farmakoterapie bolesti. *Klin Farmakol Farm* 2009;23(4):171–73.

Hakl M. Invazivní metody v léčbě chronické bolesti. *Neurol prax: Brožúra: Liečba chronickej nemoci* 2011b;suppl:42-7.

Hakl M. Léčba bolesti v ČR – chronická bolest a trendy v invazivních postupech. *Interní Med* 2011a;11(11):488-90.

Hakl M. Novinky v terapii bolesti. *Klin Farmakol Farm* 2012;26(2):102-5

Hakl M. Racionální léčba akutní bolesti. Interní Med 2007;3:2.

Horáček J. Interdisciplinární symptomy ve vnitřním lékařství: Bolest. In: Bureš J, Horáček J. Základy vnitřního lékařství. Praha:Galén:Karolinum, 2003:123.

Hrdina R. Opioidní analgetika: přednáška. Hradec Králové, 2012

Hřib R, Hakl M. Akutní bolest. Remedia 2005;15(4-5):379-83.

Chapman S. Cancer pain part 1: causes and classification. Nursing Standard 2012;26(47):42-6.

Kozák J. Léčba bolesti v ČR – chronická bolest a trendy v invazivních postupech. Remedia 2002;12(6):364-69.

Kršiak M. Jak zvýšit analgetickou účinnost paracetamolu?. Interní Med 2011;13(3):140-42.

Kršiak M. Pokroky ve farmakoterapii bolesti. Paliat med liec boles 2008;1(3):114-8.

Lejčko J. Přehled opioidních analgetik. Prakt lékáren 2009; 5(4):172–5.

Lejčko J. Silné opioidy v léčbě chronické bolesti. Neurol praxi 2006;3:141–4.

Lincová D et al. Základní a aplikovaná farmakologie. 2. dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2007:285-308

Lokaj P. Léčba bolesti u dětí s nádorovým onemocněním. Pediatr praxi 2009;10(6):385–8.

Lüllmann H et al. Farmakologie a toxikologie. 2. české vyd. Praha: Grada Publishing, a.s., 2004:321-356.

Masár O. Nesteroidní antiflogistika. *Neurol praxi* 2004;5:268-70.

Melzac R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science: New Series* 1965;150(3699):971-979.

Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997;69(1-2):1-18

Musil D. Ze zahraničního tisku. *Interní Med* 2006; 7 a 8:366.

Nosková V. Fentanyl v bukální formě – nové řešení průlomové bolesti. *Remedia* 2010;20(3):201–3.

Opavský J. Stručný přehled analgeticky účinných léčiv pro klinickou praxi. *Remedia* 2002;12(6):409–23.

Perníková I et al. Gabapentin v léčbě neuropatické bolesti u onkologických a hematologických dětských pacientů. *Remedia* 2002;12(6):479-82.

Pochop L. Kostní nádorová bolest a možnosti její léčby. *Onkologie* 2012;6(1):9–11.

Rokyta R et al. *Fyziologie*. Praha: ISV, 2000:283-284.

Rokyta R. Patofyziologie chronické bolesti. *Neurol. prax: Brožúra: Liečba chronickej nemoci* 2011;suppl:9-13.

Sarhill N, Walsh D, Nelson KA. Hydromorphone: pharmacology and clinical applications in cancer patients. *Support Care Cancor* 2001;9:84–96.

Silbernagl S, Lang F. *Atlas patofyziologie člověka*. Praha: Grada, 2001:320-321.

Skála B et al. Paliativní péče o pacienty v terminálním stádiu nemoci: Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře, 2011. Praha 10: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, novelizace 2011:18.

Sláma O, Vorlíček J. Nádorová bolest a možnosti její léčby. Urol List 2007;5(2):14-20.

Sláma O. Bolest u pacientů s nádorovým onemocněním. Neurol prax: Brožúra: Liečba chronickej nemoci 2011a;suppl:57-68.

Sláma O. Klinický obraz a současné možnosti léčby průlomové bolesti u onkologických pacientů. Onkolog 2011b;5(2):87-90.

Sláma O. Mírnění bolesti u umírajících nemocných. Klin Farmakol Farm 2007;21(2):59-61.

Slováček L. Viscerální bolest v onkologii. Onkologie 2012;6(1):18-20.

Smith H. A Comprehensive Review of Rapid-Onset Opioids for Breakthrough Pain. CNS Drugs 2012;26(6):510-35.

Ševčík P, Adam Z. Transdermální buprenorfin. Remedia 2006;16(5):514–21.

Ševčík P, Hák M. Transdermální fentanyl na českém trhu. Remedia 2007;17(4):390–3.

Ševčík P. Buprenorphinum. Remedia 2003;13(6):360-70

Tirayová L. Psychofarmakologie v onkologii: možnosti ovlivnění bolesti. Psychiatr praxi 2001;5:201-5.

Toussaint K et al. What do we (not) know about how paracetamol (acetaminophen) works?. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2010;35:617-38.

Urbánek K. Hydromorfon v lékové formě s prodlouženým uvolňováním aktivním osmotickým systémem OROS. *Remedia* 2007;17(5):502–3.

Vachalovský V. Kostní metastázy u karcinomu prostaty, současná doporučení pro podávání bisfosfonátů. *Urol praxi* 2011;12(6):340–4.

Vondráčková D. Chronická bolest: Patofyziologie a léčba. *Neurol prax* 2004;6:331-7.

Vondráčková D. Manitol, hypertonický NaCl a kortikoidy v léčbě nitrolební hypertenze. *Neurol praxi* 2009;10(1):19–23.

Vondráčková D. Transmukózní fentanyl v léčbě průlomové bolesti. *Remedia* 2011;21(6):448–51.

Vyzula R et al. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 16. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2013:193-199.

Yamamotová A, Pometlová M, Rokyta R. Společné mechanismy bolesti a stresu. *Psychiatrie: Časopis pro moderní psychiatrii* 2001;5(3):18-22.

Zeppetella G, Ribeiro MDC. Pharmacotherapy of cancer – related episodic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:493–502.

CITACE ELEKTRONICKÝCH DOKUMENTŮ

Ambler Z. Neuropatická bolest – hlavní příčiny a terapie. In: Postgraduální medicína. 2011. Dostupné na URL:<http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/neuropaticka-bolest-hlavni-priciny-a-terapie-460128>. Přístup 10. 1. 2013

Anonym. A Review of the Evaluation of Pain Using a Variety of Pain Scales. In: Dannemiller: education center. 2011a. Dostupné na URL: <http://cme.dannemiller.com/articles/activity.cfm?id=318&f=1>. Přístup 16. 1. 2013

Anonym. About Cryo-Soothe Products. In: Trigenics. 2004. Dostupné na URL: <http://trigenics.com/new/products/cryosoothedetail.html>. Přístup 10. 1. 2013

Anonym. Narcotic drug. In: Pharmacy division . 2011b. Dostupné na URL: http://www.med.cmu.ac.th/hospital/dis/2011/index.php?option=com_content&view=article&id=72:narcotic-drug&catid=19:knowledge2&Itemid=39. Přístup 11. 1. 2013

Graham RB. The Purpose of Pain Scales. In: IntelliHealth. 2009. Dostupné na URL:<http://www.intelihealth.com/IH/ihtlH/WSIHW000/29721/32087.html>. Přístup 16.1. 2013

Jeřábek J. Metabolismus a účinky eikosanoidů. In: Wikiskripta . 2011. Dostupné na URL:http://www.wikiskripta.eu/index.php/Soubor:Metabolismus_a_%C3%BA%C4%8Dinky_eikosanoid%C5%AF.png. Přístup 12. 3. 2013

John D et al. IASP Taxonomy. In: International Association for the Study of Pain. 22. 5. 2012. Dostupné na URL: http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Pain_Definitions. Přístup 6. 1. 2013

Ševčík P, Hřib R, Vorlíček J, Hakl M. Onkologická bolest - diagnostika. In: léčba-bolesti. 2002. Dostupné na URL: http://www.lecba-bolesti.cz/dokumenty/nadorova_bolest_dg.pdf. Přístup 25. 1. 2013

Příloha 1 Nežádoucí účinky opioidních analgetik a jejich léčení

Příznak	Léčení
Zácpa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pravidelné užívání stolici změkčujících laxativ 2. Adekvátní zavodnění 3. Podání laxativa
Sedace	<ol style="list-style-type: none"> 1. Je-li analgezie dostatečná, snížení dávky opioidů 2. Není-li kontraindikace, snížit dávku opioidů a přidat léky s nižším sedativním účinkem (NSA, paracetamol) 3. Trvá-li sedace, zkusit psychostimulancia 4. Zvážit výměnu opioidů
Nevolnost	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vyloučit organickou příčinu (obstrukce střeva, intrakraniální hypertenze) 2. Antiemetika (ondansetron) 3. Výměna opioidů
Retence moči	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vyloučit organickou příčinu (obstrukce močových cest tumorem, komprese míchy) 2. Adekvátní zavodnění 3. Vyloučit renální selhání 4. Vyvarovat se dalších léků s anticholinergním účinkem (antihistaminika) 5. Krátkodobá katetrizace močového měchýře (většinou na prvním místě) 6. Je-li analgezie dostatečná, snížení opioidů, není-li dostatečná, výměna
Svědění	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vyloučit jiné příčiny (alergie na léky, cholestáza) 2. Antihistaminika 3. Je-li analgezie dostatečná, snížení opioidů, není-li dostatečná, výměna opioidů (fentanyl uvolní méně histaminu)
Útlum dechu (mírný až střední)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Probuzení, podpůrné dýchání 2. Podání kyslíku maskou 3. Nepodávat opioidy až do okamžiku úpravy dýchání, redukovat dávku
Rozlada Zmatenost Halucinace	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vyloučit jiné příčiny 2. Poté výměna opioidů 3. Podání neuroleptik (haloperidol)
Myoklony	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obvykle se objeví při vysokých dávkách opioidů nebo po rychlém zvýšení dávky 2. Nejsou-li časté a neobtěžují-li dítě, není třeba je léčit 3. Zvážit výměnu opioidů 4. Léčba clonazepamem

Modifikováno dle: Lokaj (2009)

Příloha 2 Ekvianalgetické dávky opioidů

Tabulka porovnává ekvianalgetické denní dávky opioidů. Celkovou denní dávku je třeba přepočítat na jednotlivou dávku s ohledem na lékovou formu a její poločas účinku. (např. 60 mg morfinu/24h kontinuálně s.c. odpovídá 24 mg hydromorfonu/24h. Tuto dávku lze podat jako Palladone 12 mg 2x denně, nebo Journista 24mg 1x denně).

Morfin ¹ s.c. (i.m., i.v.) d	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p.o. mg	20–30	40–60	90	120	150	180	240	300	600
Fentanyl TTS µg/hod	12	25		50		75	100	125	250
Oxycodon p.o. mg	20 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (90)	160 (120)	200 (150)	400 (300)
Buprenorfin TDS µg/h	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon mg p.o.	4	8	12	16	20	24	32	40	80
Petidin mg i.m.	100 (75)								
Piritramid mg i.m.	15	30	45						

1) u morfinu při převodu z parenterálního na perorálního podání vycházíme z poměru 1:3, tj. 10 mg morfinu s.c. odpovídá 20–30 mg morfinu p.o. s rychlým uvolňováním

Převzato z: Vyzula et al. (2013)