

Léčba chronické bolesti, atypické opioidy

MUDr. Marek Hák, Ph.D.

Centrum léčby bolesti Medicinecare, s. r. o., Brno

Chronická bolest představuje významný celospolečenský socio-ekonomický problém. Výraznou měrou se podílí na invalidizaci obyvatelstva vyspělých zemí světa a nepříznivě ovlivňuje kvalitu života. Strategie léčby chronické bolesti je multimodální; zahrnuje farmakoterapii, rehabilitační léčbu, psychoterapii, invazivní metody a některé další léčebné možnosti. Základní strategie léčby bolesti vychází z třístupňového analgetického žebříčku WHO. Základem léčby chronické bolesti jsou neopioidní analgetika, dle intenzity bolesti kombinovaná se slabými nebo silnými opioidy. Tato léčba může být doplňována adjuvantní analgetickou medikací. Opioidy v poslední době dělíme i na konvenční a atypické. Zástupcem atypických opioidů je především buprenorfin a tapentadol.

Klíčová slova: chronická bolest, neopioidní analgetika, atypické opioidy, buprenorfin, tapentadol hydrochlorid.

Chronic pain management, atypical opioids

Chronic pain is a major society-wide socio-economic problem. It significantly contributes to the population disability rate in developed countries and adversely affects the quality of life. The strategy of chronic pain management is multimodal, involving pharmacotherapy, rehabilitation therapy, psychotherapy, invasive methods, and some other therapeutic options. The basic pain management strategy is based on the WHO three-step analgesic ladder. Non-opioid analgesics are the mainstay of chronic pain management, combined with weak or strong opioids depending on the intensity of pain. This treatment can be supplemented with adjuvant analgesic medication. Recently, opioids have also been classified into conventional and atypical ones. Buprenorphine and tapentadol are the main examples of atypical opioids.

Key words: chronic pain, non-opioid analgesics, atypical opioids, buprenorphine, tapentadol hydrochloride.

Úvod

Bolest je jedním z prvních vjemů, s nímž se člověk ve svém životě setkává a který ho doprovází po celou dobu jeho existence. Světová zdravotnická organizace (World Health Organization, WHO) i Mezinárodní organizace pro studium bolesti (International Association for the Study of Pain, IASP) definují bolest jako „nepříjemný senzorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či možným poškozením tkání nebo zážitek, který je v termínech takového poškození popisován; bolest je vždy subjektivní“.

Chronická bolest patří k nejrozšířenějším medicínským problémům současnosti

s výrazným socio-ekonomickým dopadem. Prevalence chronické bolesti v ekonomicky vyspělých státech se udává kolem 20 %. Frekvence výskytu chronické bolesti v jednotlivých evropských zemích se liší jen mírně. Jedna z mála celoevropských studií, provedená v roce 2006 v 15 evropských zemích a v Izraeli, prokázala, že 19 % dospělého obyvatelstva má zkušenosti s dlouhodobou bolestí. Studie ze severovýchodních zemí hovoří o 24,2 % výskytu chronické bolesti v Norsku a 20,2 % výskytu ve Švédsku. Nejvyšší výskyt je ve Španělsku, Irsku a ve Velké Británii (12–30 %), nejvyšší naopak v Itálii, Polsku

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(6):478-481

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.071>

Článek přijat redakcí: 30. 9. 2024

Článek přijat k publikaci: 6. 11. 2024

MUDr. Marek Hák, Ph.D.

marek.hakl@volny.cz

INZERCE

a v Norsku (26–30%). Toto procento se v důsledku stárnutí populace postupně zvyšuje (Breiwick et al., 2006; MullerSwefcheet et al., 2011).

Obdobné výsledky vykazují i studie prováděné u populace v České republice; jedno z mála českých sledování uvádí, že bolest je příčinou asi 20 % návštěv u praktického lékaře (Skála, 2008).

Farmakoterapie bolesti

Opioidy

Opioidy se standardně dělí na slabé a silné.

Poslední dobou se setkáváme s dělením opioidů na konvenční opioidy a opioidy atypické. V našem článku bychom se více věnovali relativně nové skupině atypických opioidů.

Konvenční opioidy se opírají čistě o μ opioidní agonismus. Tyto léky mají silný analgetický potenciál zejména u nociceptivní bolesti. Hodí se jak pro léčbu onkologické, tak i neonkologické bolesti. Klasickými představiteli této skupiny

jsou fentanyl, oxycodon, hydromorfon a morfin. Nevýhodou těchto léků je vyšší výskyt opioidy indukovaných nežádoucích účinků a minimální efekt u neuropatické bolesti.

Atypické opioidy se neopírají pouze o μ opioidní mechanismus, ale působí i na ostatních receptorech, a to rozdílným principem účinku (Tschenka et al., 2014). Někdy se chovají jako agonisté, jindy jako parciální agonisté nebo dokonce antagonisté. Kromě toho mohou využívat i jiný než opioidní princip účinku, nejčastěji ovlivňují zpětné vychytávání serotoninu nebo noradrenalinu (Shug, 2018; Raffa, 2014). U serotoninergních sestupných drah má antinociceptivní účinek aktivace 5- hydroxytryptanového receptoru (5HT1), u noradrenergí dráhy se efektu docílí aktivací $\alpha 2$ receptoru a omezením zpětného vychytávání noradrenalinu (Vranová, 2023). Mezi atypické opioidy řadíme buprenorfin, tramadol a tapentadol. Při analýze příčin nežádoucích účinků se zjistilo, že celá řada z nich je vázána na μ opioidní mechanismus. Proto vznikla snaha a vytvoření bezpečnějších opioidů.

Atypické opioidy tedy vynikají nejenom nižším výskytem opioidy indukovaných nežádoucích účinků, ale pozorujeme u nich i nižší tendenci ke vzniku tolerance a nižší riziko vzniku závislosti. Atypické opioidy samozřejmě však stále patří do skupiny slabých nebo silných opioidů a s konvenčními opioidy se mohou rotovat dle ekvivalenčních dávek. Tedy konvenční opioid můžeme v případě potřeby nahradit opioidem atypickým. Přínosné je to zejména u pacientů s výskytem nežádoucích účinků, s rychlým rozvojem tolerance nebo rizikem vzniku závislosti. S výhodou atypické opioidy používáme i u pacientů s neuropatickou komponentou bolesti.

Buprenorfin

Buprenorfin je řazen mezi tzv. atypické opioidy. Buprenorfin je parciální agonista na μ opioidních receptorech, antagonist na κ a δ receptorech a agonista na ORL1 (Opioid Receptor-Like 1). Částečný agonismus na μ opioidních receptorech odpovídá za silný analgetický efekt. Současně vykazuje stropový efekt, který se však vyskytuje až v dávkách 140 μ g. Tato dávka je dostatečně vysoká, aby pokryla i velmi vysokou intenzitu bolesti, tak jak to občas vidíme u onkologických nemocných. Antagonismus na κ a δ receptorech snižuje výskyt zácpy, dechového útlumu, úzkosti a vzniku závislosti. Také pozorujeme nižší výskyt tolerance. Agonismus na OP4 receptorech přispívá ke spínání analgezií.

Buprenorfin je látka s nízkou molekulovou hmotností a vysokou lipofilitou, což vede k dobré biologické dostupnosti. Buprenorfin se z 96 % váže na plazmatické bílkoviny. Místem metabolismu buprenorfinu jsou játra, podléhá významnému firstpass efektu. To ho jednoznačně předurčuje k transdermálnímu podání. Buprenorfin je metabolizován cytochromem CYP 450 (CYP3A4), v druhé fázi dochází ke konjugaci s kyselinou glukuronovou. Hlavním metabolitem je norbuprenorfin. Výhodou je, že buprenorfin ve svém vylučování není závislý na renálních funkcích, proto není zapotřebí redukovat dávku u seniorů nebo pacientů s omezenou funkcí ledvin (Body, 1999; Sláma, 2023; Gudín et Fudin 2020).

Péče o kůži při aplikaci buprenorfinu

Buprenorfin celkově vykazuje nízký výskyt nežádoucích účinků. Asi nejvíce limitující je lokální reakce kůže po nalepení náplasti. Může

Tab. 1. Nejčastěji používaná neopioidní analgetika

Analgetika – antipyretika					
Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Paracetamol	p.o., p.r., i.v.	Do 30 min dle aplik. formy	4 × 500–1 000	4 × 1 000	
Metamizol	p.o., i.v.	Do 30 min dle aplik. formy	4 × 500	6 × 1 000	Není vhodný k dlouhodobé léčbě – riziko závažné agranulocytózy.
COX 2 neselektivní NSA					
Ibuprofen	p.o.	15–20 min	4 × 400	4 × 600	
Diclofenac	p.o., p.r., i.m., i.v.	Do 30 min dle aplik. formy	3 × 50	3 × 50	
Naproxen	p.o.	2 h	2 × 250	2 × 500	KV šetrnost.
Indometacin	p.o., p.r.	60 min	2 × 50	2 × 100	Vysoké GIT riziko.
COX 2 preferenční NSA					
Nimesulid	p.o.	30–60 min	2 × 100	2 × 100	Omezené podávání na dobu max. 15 dnů, pouze akutní bolest.
Meloxicam	p.o., p.r.	90 min	1 × 15	1 × 15	Pacienti lépe snášeni než ostatní neselektivní NSA. V ČR zatím registrován pouze pro léčbu revmatologické bolesti.
COX 2 selektivní NSA					
Celecoxib	p.o.	45 min	2 × 100	2 × 200	Nižší riziko gastrotoxicity a krvácení než neselektivní NSA. V ČR zatím registrován pouze pro léčbu revmatologické bolesti.
Etoricoxib	p.o.	30 min	1 × 60	1 × 120	Nižší riziko gastrotoxicity a krvácení než neselektivní NSA. Vysoké riziko KV.
Parecoxib	i.v., i.m.	10 min	40 mg	80 mg	

se jednat o iritaci kůže, případně o časnou nebo i pozdní alergickou reakci. V prevenci tohoto nežádoucího účinku je důležité dodržovat některá režimová opatření.

V SPC je doporučeno před aplikací ostříhat nebo vyholit aplikační místo. Toto by však mělo být prováděno minimálně 24 hodin nebo lépe 48 hodin před aplikací vlastní náplasti. U pacientů s pergamenovou nebo suchou kůží doporučujeme místo aplikace po sejmutí náplasti ošetřit dexpanthenolem (Bepanthen). Velice důležité je střídání aplikačních míst. Nejlépe je využívat všech šest lokalizací – levá a pravá strana hrudníku, laterální strany paží, obě dvě strany zadní plochy zad, případně aplikace na stehna. V případě, že již dojde k mírnému zarudnutí, doporučujeme místo 2× denně protírat mastí mometason – furoát (Elocom) nebo jinou mastí s kortikosteroidem (triamcinolon je nyní ve výpadku). V každém případě je vhodné po každém sejmutí náplasti aplikační plochu preventivně protříst dexpanthenolem, k maximálnímu zamezení lokální reakce. Nově sbíráme zkušenosti s ošetřením iritované plochy mastí z léčebného konopí.

V současné době provádíme krátké sledování pacientů s nově nasazenou náplastí buprenorfinu. Dodržujeme veškerá výše uvedená opatření. Ke dni odevzdání článku do redakce máme vyhodnoceno 37 pacientů, kterým se nasazoval transdermální buprenorfin v různých gramážích. Lokální iritace kůže se vyskytla pouze u 4 pacientů, u 3 z nich byla mírného charakteru, kdy zarudnutí trvalo po odlepení náplasti 3–6 dnů. Po lokální aplikaci mometasonu a předchozí aplikaci Bepanthenu dochází k ústupu zarudnutí již po 1–2 dnech. Tito pacienti pokračovali nadále v užívání transdermálního buprenorfinu. U jednoho pacienta se objevila výrazná lokální reakce, kde zarudnutí kůže přecházelo až v mokrání. Lokálně jsme kůži zaléčili mometasonem a pacienta jsme převedli na jiný opioid. V případě mokrání kůže pod náplastí se dpo-

ručuje nasazení systémových antihistaminik případně lokálně aplikovat obložky s růžovým roztokem hypermanganu. Tyto intenzivní lokální reakce jsou naštěstí velmi vzácné.

Tapentadol hydrochlorid

Tapentadol hydrochlorid je typickým představitelem atypického opioidu. FDA jej pro klinické použití schválila v roce 2008, do České republiky se dostává v roce 2011. Tapentadol má 7× vyšší afinitu k μ opioidnímu receptoru než tramadol, ale 18× slabší afinitu k μ opioidnímu receptoru než morfin (Butler et al., 2015). Aktivita na μ opioidním receptoru odpovídá za velmi dobrý analgetický efekt u nociceptivní bolesti, mechanismus zpětného blokování noradrenalinu odpovídá za velmi dobrý efekt u neuropatické bolesti. Tapentadol je tedy jedním z nejvhodnějších opioidů pro léčbu neuropatické bolesti. Obecně jsou opioidy řazeny do druhé linie léčby neuropatické bolesti po antikonvulzivech a antidepresivech. Vzhledem k velmi nízké blokádě zpětného vychytávání serotoninu, se nemusíme obávat vzniku serotoninového syndromu, tak jak je tomu u tramadolu. Tapentadol je dle SPC určen pro léčbu ne-onkologické bolesti, což však neznamená, že by u onkologických pacientů nefungoval. Naopak je velmi dobře schopen vykrýt i neuropatickou komponentu nádorové bolesti. Prozatím však není dost informací z klinických studií, a proto jeho použití u onkologické bolesti je stále off label.

K dispozici máme jak retardované formy tapentadolu v gramážích od 50 do 250 mg, tak i rychle působící formy v gramážích 50–100 mg. SR (forma s postupným uvolňováním) se s výhodou používá k nastavení základní analgezie. Titrace je obvykle snadná a výskyt nežádoucích účinků minimální. IR (forma s rychlým nástupem) formu tapentadolu hydrochloridu využijeme jako záchran-

nou medikaci při akutním zhoršení bolesti u pacientů s nasazeným SR tapentadolem hydrochloridem, ale můžeme ji využít i jako záchranou medikaci u pacientů s jiným základním silným opioidem. IR forma má rychlý a razantní nástup účinku, několik dostupných gramáží potom umožňuje individuální nastavení medikace. Tapentadol hydrochlorid se poměrně rychle začlenil do systému silných opioidů a zaujal významné místo v systému rotace opioidů. Při přechodu z konvenčních na atypický opioid se řídíme ekvipotentními dávkami, lehce zvýšený pozor musíme dát na přítomnost abstinenčního syndromu, který se může objevit při nižší aktivitě atypických opioidů na μ opioidní receptory.

Tapentadol hydrochlorid tedy vyniká především nízkým výskytem nežádoucích účinků. Například výskyt zácpy je u tapentadolu ve srovnání s morfinem asi 50× nižší (Chanel et Schug, 2018), přičemž ekvipotentní dávka tapentadolu je pouze 2–3× nižší. V praxi pozorujeme i nižší výskyt vertiga a pocení. Výhodná je i dobrá afinita k léčbě neuropatické bolesti.

Tramadol

Tramadol je řazen mezi slabé opioidy, svým principem účinku spadá mezi atypické opioidy. Je agonistou na μ opioidních receptorech, zároveň ovlivňuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Jeho maximální dávka je 400 mg denně. Má příznivý farmakologický profil, je součástí řady kombinovaných léků. Má velmi dobrý účinek i u neuropatické bolesti.

Závěr

Chronická bolest je významným socioekonomickým problémem. Naštěstí v současnosti máme k dispozici řadu léků, které nám v boji s chronickou bolestí pomáhají. Je důležité se řídit základními pravidly farmakoterapie a využívat všech výhodných kombinací analgetik dle typu bolesti.

LITERATURA

1. Body JJ. Bone metastases. In Klastersky J., Schimpff S., Senn H. Supportive Care in Cancer. Marcel Dekker, Inc. 1999:453–481.
2. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287–333.
3. Gudín J, Fudín J. A narrative pharmacological review of buprenorphine and a unique opioid for the treatment of chronic pain. *Pain Ther*. 2020;9:41–45.
4. Chanel JS, Schug S. Toxicity of tapentadol: a systematic review. *Pain Manag*. 2018;8:327–329.
5. Müller-Schwefe G. Make a CHANGE: optimising communications and pain management decisions. *Curr Med Res Opin*. 2011;2:481–488.
6. Raffa RB. On subclasses of opioid analgesics. *Current Medical Research and Opinion*. 2014;30:2579–2584.
7. Schug SA. The atypical opioids. Buprenorphine, tramadol and tapentadol. *Medicine Today*. 2018;19:5–11.
8. Skála B. Doporučené postupy pro farmakoterapii bolesti

- a jejich dopad v oblasti primární péče. *Bolest*. 2008;3:151–155.
9. Sláma O. Buprenorfin v onkologické paliativní péči. *Acta medica*. 2023;11:16–19.
10. Tzschentke TM, Christoph K, Kögel BY. The μ -opioid receptor agonist/noradrenalin reuptake inhibition (MOR-NRI) concept in analgesia? The case of tapentadol. *CNS Drugs*. 2014;28:319–329.
11. Vránová V. Tapentadol hydrochlorid – inovativní atypický opioid s unikátním mechanismem účinku. *Remedia*. 2023;33(4):31–35.