

Opioidní léčba onkologicky nemocných v roce 2023

Michal Kouba

Klinika paliativní medicíny, 1. LF UK a VFN, Praha

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Opioidy jsou základem léčby středně silné (4–7/10 na numerické škále) a silné bolesti (nad 7/10) spojené s onkologickým onemocněním. U většiny pacientů vedou ke znatelné a uspokojivé úlevě rychle, část pacientů však vyžaduje pečlivé hledání optimálního režimu. Na straně lékaře je nutná znalost této lékové skupiny, zkušenost, trpělivost a komunikační schopnosti. V přehledovém článku je na základě aktuální literatury popsáno vnímání opioidní léčby odbornou i laickou veřejností, shrnuta etická východiska. Spolu s přehledem dostupných opioidů a jejich antagonistů jsou zmíněny nejčastější klinické scénáře, shrnuty nežádoucí účinky a připojeny tipy z praxe.

Klíčová slova: opioidy, nádorová bolest, opiátová epidemie, paliativní péče.

Opioid treatment of cancer patients in 2023

Opioids are the mainstay of treatment for moderate (4–7/10 on a numerical scale) and severe (above 7/10) cancer-related pain. In most patients, they rapidly lead to noticeable and satisfactory relief; however, in a proportion of patients, a thorough search for the optimal regimen is required. As for the doctor, knowledge of this particular drug class, experience, patience, and communicative skills are all required. Based on the current literature, the review article describes the perception of opioid treatment by both professionals and lay people and summarizes ethical considerations. In addition to an overview of available opioids and their antagonists, the most common clinical scenarios are presented, adverse effects are summarized, and tips from practice are included.

Key words: opioids, cancer-related pain, opioid epidemic, palliative care.

Místo opioidů v léčbě nádorové bolesti

Bolest je komplexní fenomén, její ovlivnění vyžaduje syntézu znalostí z více medicínských oborů a někdy také rozhled mimo biomedicínu. Poznatky o neurobiologii bolesti, neurotransmiterech, subjektivním vnímání a možnostech farmakologického i nefarmakologického ovlivnění se rozšiřují. Opioidy zůstávají nadále nejúčinnějšími léky v terapii nádorové bolesti. Za posledních deset let ale v této oblasti přibýlo jen minimum nových léků a omezený je také výhled do budoucna (1). Stěžejní roli opioidů v léčbě nádorové bolesti jednoznačně ilustrují recentní souhrnné články (2, 3, 4, 5) i doporučení respektovaných odborných společností (6, 7). Podáváme-li je poučeně, téměř neexistuje

kontraindikace podání silných opioidů na nádorovou bolest.

Na druhé straně opioidy nejsou v této indikaci všelékem. Bolest onkologických pacientů má téměř vždy komplexní charakter, může být způsobena nejen přímo nádorem, ale také toxicitou léčby či komorbiditami onkologického pacienta, velmi častá je úzkost či deprese v rámci existenciálního utrpení. Právě onkologičtí pacienti trpívají totální bolestí – celkovou bolestí zasahující fyzickou, psychickou, sociální a spirituální oblast. Myslet na tento hospicový koncept (8, 9) se osvědčuje i v kurativní léčbě onkologických pacientů, může nám to pomoci nacházet jiná řešení než eskalaci dávky opioidu a také pokorně uznat, že ne každou bolest dokážeme uspokojivě ztlumit farmaky. Trpělivý lidský kontakt v při-

měřeném čase a přijetí pacientových emocí v situaci, která nemá snadné řešení, mohou otevřít cestu k účinnému léčení bolesti za použití dalších možností (3):

- neopiátová analgetika a koanalgetika ze skupin antidepresiv, antikonvulziv, steroidů
- využití ketaminu (10), kanabinoidů (11), psychedelik (12)
- invazivní procedury (intratekální a epidurální analgezie, anestetické bloky plexů a lýzy nervových pletení, neurochirurgické výkony na míše a mozku) a procedury stimulující periferní nervy, míchu i mozek (13)
- radioterapie (analgetické paliativní ozáření nádorové masy, využití gama nože v lokalizovaném ozáření nervových struktur v mozku (14))
- fyzioterapie

MUDr. Michal Kouba

Klinika paliativní medicíny 1. LF UK a VFN, Praha, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

michal.kouba@uhkt.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):346-352

Článek přijat redakcí: 2. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 22. 11. 2023

INZERCE

- využití komplementárních metod, někdy označovaných v zahraničí jako integrativní medicína (akupunktura, yoga, hypnóza, muzikoterapie atd.)
- na závěr, pro totální bolest je snad nejdůležitější práce v multidisciplinárním týmu, kdy pacient nachází cestu někdy k sestře, jindy k psychologovi či kaplanovi nebo sociální pracovníci

Mechanismus působení

Opioidy užívané v analgetické indikaci působí, podobně jako endogenní opioidy, na receptory μ , δ , κ , OPRL-1/nociceptinový receptor, které jsou exprimovány v četných tkáních, především v nervovém systému. Oproti endogenním opioidům mají ale protrahované působení. Opioidy na receptorech působí jako neurotransmitery a zabráňují přenosu nociceptivního signálu. Pro žádoucí analgetický účinek opioidů je zásadní presynaptické a postsynaptické působení na μ -receptorech v zadních rožích míšních. Opioidy – s velkým zjednodušením řečeno – blokují ascendentní dráhu bolesti a aktivují descendentní inhibiční dráhy. Genetický polymorfismus μ -receptoru může vést k různé individuální vnímavosti na bolest (15, 16, 17, 18).

Etické a společenské aspekty ovlivňující klinické použití opioidů

O právu pacienta na úlevu od bolesti se hovoří jako o základním lidském právu (19), jako lékaři o ni usilujeme na základě základních principů (beneficence a non-maleficence), a také z úcty k důstojnosti každého pacienta, především oslabeného – seniora, pacienta s demencí apod. (spravedlnost). Respekt k pacientově představě o léčbě bolesti je další nutnou podmínkou (autonomie). Společenské vnímání opioidů je mezi ostatními lékovými skupinami výjimečné. Z mnoha kontroverzních otázek zde komentujeme indikaci opioidů pro chronickou (často nenádorovou) bolest, problematiku nedostatečné či pozdní opioidové terapie v onkologii v důsledku opiofobie, souvislosti probíhající opioidové epidemie v USA, riziko zneužívání opioidů v onkologii, princip dvojího efektu v terminálních fázích onkologického onemocnění a problematiku odmítání opioidů pacientem.

Indikace opioidů pro chronickou (často nenádorovou) bolest

Zmínka o nenádorové bolesti je nutná i pro onkologickou problematiku. Mnoho let trvající bolest se vyskytuje například u vyléčených onkologických pacientů, kdy souvislost s nádorovým onemocněním a jeho léčbou nemusí být jasná. Dlouhé roky s bolestí ovlivňují kvalitu života, soběstačnost, schopnost naplnit společenské role. Bolest bývá provázená úzkostnou a depresivní symptomatologií. Mnohé z těchto potíží opioidy dávkované ke snížení intenzity bolesti neovlivní a eskalace dávky podle hodnoty na numerické škále bolesti nebývá správnou reakcí. Věta: „Mám bolest 10/10,“ může vést k tomu, že velkou dávku opioidu dostane nejméně vhodný pacient. Přístup k tomuto typu utrpení musí brát v úvahu všechny aspekty, nejen fyzickou bolest (20). I zde je vhodné uvažovat o jiných možnostech ovlivnění bolesti podobně jako u onkologické totální bolesti. Příliš liberální přístup k indikaci silného opioidu a neuvážené navyšování dávky může vést k letům závislosti se všemi zdravotními a sociálními důsledky. V indikaci nenádorové bolesti tedy opioidy zvažujeme pouze po vyčerpání jiných možností v případě, že bolest narušuje zásadně kvalitu života a benefit převažuje nad riziky. Časné pak hodnotíme, zda nastal požadovaný efekt (21).

Problematika nedostatečné či pozdní opioidové terapie v onkologii (opiofobie na straně lékařů)

Opioidy přinášejí kvalitní život bez nesitelné bolesti onkologickým pacientům a zároveň mohou ničit životy, když jsou indikovány špatně nebo zneužívány mimo medicínský kontext. Odtud pramení pocho-pitelné kontroverze, které ovlivňují praxi lékařů, vedou k mýtům o opioidech, ale také ke zdravé zdrženlivosti pacientů i zdravotníků při jejich indikaci. Fobie z podání opioidů (22) pro jejich riskantní profil (závislost, útlum dýchacího centra, urychlení smrti) mohou vést ke zbytečnému utrpení pacienta se silnou nádorovou bolestí. V kontextu onkologické bolesti, kde zdůrazňujeme právo pacienta na úlevu od bolesti, vzniklo pojmenování bolesti jako pátého vitálního znaku.

Pacientem kvantifikovaná intenzita bolesti se stala pilířem pro řízení léčby (vyžadovaným akreditačními systémy) a WHO analgetický žebřík a numerická škála bolesti zajistily přehledný systém lékové reakce na různou intenzitu bolesti. Rozšíření tohoto přístupu do ambulantní péče o pacienty s chronickou (převážně nenádorovou) bolestí však vede k použití nejsilnějších analgetik u nevhodných pacientů a stálo u zrodu opioidové epidemie.

Souvislosti probíhající opioidové epidemie v USA

Opioidovou epidemií v USA (80 000 úmrtí na předávkování opiáty za rok 2021 v USA odstartované benevolentním předepisováním opioidů od 90. let minulého století za významné podpory farmaceutických firem (23)) nelze pominout, protože zpětně ovlivňuje dostupnost opioidů pro onkologické pacienty (zatím v USA) a ovlivňuje doporučení pro užití opioidů. V ČR neprobíhá epidemie úmrtí v souvislosti se zneužíváním opioidů, jejich spotřeby zůstávají mnohonásobně nižší nežli v USA nebo Německu (www.oecd.org/health/opioids.htm) (24). Preskripce opioidů je v ČR nyní velmi liberální a onkologičtí pacienti se k adekvátní analgezií dostávají snadněji než dříve, opiofobie je slabší, e-recept odstranil bariéru receptu s modrým pruhem, není povinností zjišťovat, zda pacient neobdržel opioidy od jiného lékaře, neexistují limity dávkování vázané na určité odbornosti. Tím více je naší zodpovědností, abychom nedopustili podobný vývoj jako v USA.

Riziko zneužívání opioidů v onkologii

Rizikové užívání opiátů se z velké části děje v jiném kontextu než u onkologických pacientů. Malá část z nich však může být riziková pro zneužívání, rozvoj závislosti a nebezpečné nakládání s opioidy – je třeba myslet především na pacienty s anamnézou abúzu a závislosti na alkoholu a lécích, psychiatricky nemocné a ty, kteří se pohybují v sociálním prostředí, kde je zneužívání léků obvyklé (25, 26). U takových pacientů je dobré dodržovat pevná pravidla. Je třeba pečlivě vysvětlit užívání a každou změnu, zvláště se soustředit na vyloučení záměny retardovaných a neretardovaných preparátů a

záměny různých gramáží. S pacientem se domlouváme, že budou opioidy předepisovány jen jedním lékařem, zodpovědnost za hlídání potřeby dalšího receptu je na pacientovi a děje se při plánovaných kontrolách. Na lékaři je poté kontrola, zda žádost o další předpis odpovídá referované spotřebě, dávkování a předepsanému množství.

Princip dvojího efektu v použití opioidů v terminálních fázích onkologického onemocnění

V terminálních stádiích onkologického onemocnění je opioidní léčba spojena s etickým dilematem, zda eskalovat dávku pro nesnesitelnou bolest až na hranici útlu dechového centra (27). Pomáhá zde sice kontroverzní, ale po mnoha reformulacích přijímaný princip dvojího efektu (28, 29). Za eticky přijatelné zde považujeme takové konání, které splňuje 4 premisy:

1. Akce je dobrá nebo alespoň neutrální (tlumení bolesti takovou akcí je).
2. Zamýšlený je dobrý, ne špatný účinek (záměrem je tlumit bolest, ne tlumit dechové centrum).
3. Dobrého není dosaženo prostřednictvím špatného účinku (bolest tlumíme analgetickým efektem morfinu, ne zkrácením života).
4. Máme dostatečně závažný důvod připustit i nežádoucí špatný účinek (tlumení zničující bolesti je dostatečným důvodem).

Zhodnocení reálné situace ale zůstává obtížné. Zásadní rozlišení zamýšleného záměru a předvídatelného nežádoucího účinku se děje v úvahách v „hlavě“ lékaře a zevnímu pozorovateli nemusí být zřejmé. Lékař při stanovení dávky opiátu zvažuje, zda má před sebou pacienta opioid naivního či ne, zda fyzická bolest je opravdu nedostatečně kontrolovaná a zda není indikována paliativní sedace bezpečnějším způsobem, např. midazolamem. Opioidy obecně nezkracují život, jsou-li v analgetické indikaci poučeně a citlivě používány.

Ne vzácně však dochází k jednání, které uvedenému principu odporuje. Používá se někdy nešťastného termínu „divoká eutanázie“. Jde o postup, který nemá s eutanázií (usmrčení pacienta lékařem na základě jeho dobrovolné a kompetentní žádosti) nic společného.

K urychlení smrti dochází z několika důvodů:

- různá míra zkušenosti lékaře s dávkováním opiátů v různých kontextech
- zažitá postupy nemocničních týmů včetně nesprávného vedení sedace opiátem
- hodnotová rozvaha lékaře pod psychologickým tlakem (to je ale velmi obtížné zevně rozpoznat)

Problematika odmítání opioidů pacientem

Práce s pacienty, kteří opioidy i přes jinak neřešitelnou bolest z různých důvodů odmítají, může vést k velké psychologické zátěži pečujících zdravotníků. Vliv mohou mít ve společnosti tradované zvyklosti („morfin je jen pro umírající“), obava ze ztráty kontroly, obava ze závislosti, obava z urychlení smrti, zkušenost s neúspěšně vedenou opioidní léčbou, nedůvěra ve zdravotní systém. Velkou pozornost zde zasluhuje pacienti z etnických minorit a z různých kulturních a religiozních prostředí. Některé asijské kultury se snaží bolest dissimulovat, dokud lze, někteří azylanti mají zkušenost se zneužíváním léků politickým systémem, pro některé křesťanské kruhy může být bolest součástí Božího plánu a cestou k uzdravě (30). Pomoci může nenásilná nabídka, respekt k pacientovu tempu, otevřenost, normalizace obav, někdy také léčebný pokus s první dávkou podanou pod lékařským dozorem. Ještě komplikovanější je situace, když podání opioidů odmítá pečující rodina v roli osoby s právem zástupného souhlasu. Zde může pomoci trpělivé ocenění její role a pátrání po důvodech odmítnutí, která mohou souviset s vnitřní motivací příbuzných, obavou ze ztráty, pocitu viny apod. (31).

Klinické použití opioidů u onkologických pacientů

Léčbě bolesti v onkologii předchází diagnostika příčiny bolesti, snaha popsat pa-

tofyzologii (nociceptorová, neuropatická, smíšená), zařadit podle časového průběhu a tomu přizpůsobit rychlost léčby. Základní rozvahou na počátku je rozhodnout, zda umíme bolest odstranit kauzálně, či se soustředíme na symptomovou úlevu například opioidy nebo zda kauzální a symptomový přístup budeme kombinovat. Volba přístupu a dávkování opioidů bude ovlivněna cílem péče, ke kterému docházíme společně s pacientem a od kterého se odvíjí různá potřeba zachování plného vědomí, mobility (pacient s bolestivou komplikací v kurativní léčbě), či má-li přednost maximální úleva (terminální vyčerpaný pacient). To je třeba doprovodit dostatečnou observační efektu a minimalizací nežádoucích účinků včetně předcházení riziku zneužití opioidů (27). Léčba bolesti vyžaduje pečlivé hodnocení intenzity (verbální, vizuální analogová, numerická škála, dotazníkové nástroje). Intenzita pak určuje adekvátní léčbu chronické bolesti dle WHO žebříku (32). Podrobnosti lze nalézt v učebnicích (32, 33), další odstavce jsou věnovány některým praktickým postupům.

Akutní silná nádorová bolest jako emergentní situace

V případech emergentní silné nádorové bolesti je třeba jednat okamžitě po zhodnocení charakteru, příčiny bolesti a dosavadní medikace (zásadní je zjistit, zda se jedná o pacienta opioid naivního či léčeného silnými opioidy, dobré je ptát se: „Stalo se to už? Co fungovalo?“). Rychle vyloučíme kauzálně řešitelné s nádorem nesouvisějící nebo nepřímou souvisějící příčiny bolesti (infarkt myokardu, náhlá příhoda břišní) a ihned titrujeme opioid k rychlé úlevě (Tab. 1). Také zhodnocení odpovědi zde musí probíhat rychle a opakovaně až do dosažení úlevy. Po zmírnění bolesti je třeba pátrat po vyvolávající příčině (růst nádoru, poškození tkání růstem, bolest v důsledku léčby, psychické vlivy) (34)

Tab. 1. Rychlá titrace opioidů pro silnou nádorovou bolest

Praktickým přístupem pro opioid naivního pacienta se silnou nádorovou bolestí (nad 7/10 na numerické škále) je podání morfinu 0,1 mg/kg a pro pacienty již léčené více než 60 mg morfinu/den podat 10 % denní dávky. Trvá-li po zhodnocení nadále bolest nad 7/10, podáme dvojnásobnou dávku, dojde-li k méně než 50 % úlevě, opakujeme stejnou dávku. Postup lze opakovat až k dosažení uspokojivé kontroly bolesti (35).
Jiným praktickým návodem pro opioid naivního pacienta je rychlá kontrola bolesti nitrožilním morfinem. Premedikujeme 10 mg metoklopramidu i.v., dále z natažené směsi morfinu 1 mg/ml (1 amp. à 10 mg v 10 ml FR) podat 1,5 ml i.v. každých 10 min až do dosažení úlevy nebo nepříjemného útlu (33).

Chronická nádorová bolest

Před nasazením opioidu je nutné věnovat čas vyjasnění si cíle léčby s pacientem. Zcela individuální je míra tolerance bolesti a míra tolerance nežádoucích účinků opioidů. Cílem většinou není zcela bezbolestný stav, ale dosažení únosné intenzity bolesti za tolerovatelných nežádoucích účinků (32). Zahájení opioidní léčby u pacienta s nedostatečnou kontrolou bolesti neopioindními analgetiky může probíhat v ambulantním režimu v řádu dnů až týdnů. V případě nádorové bolesti lze vynechat druhý krok WHO žebříku – tedy slabé opioidy. Volba preparátu většinou není zásadní – dle recentních doporučení lze zahájit opioidní léčbu morfinem, oxycodonem anebo hydromorfonem, ale klinická rozvaha začít jiným opioidem je možná (36) (Tab. 2).

Tab. 2. Zahájení a eskalace terapie opioidy

Vhodné je začít nízkou dávkou perorálního morfinu (15–30 mg morfinu/den).
Potřebné zvyšování dávek z důvodu progresu nemoci nebo nastupující tolerance bývá o 30–50%. Nejčastěji se užívá přístup, kdy se sečte dávka medikace podané na průlomovou bolest nad dávkou bazálního opioidu a přepočte se dle převodové tabulky na ekvianalgetickou dávku tohoto bazálního opioidu. O tuto dávku se poté bazální opioid navýší.

V léčbě nádorové bolesti není žádná definovaná stropová dávka opioidu, ale zhruba na ekvivalentu 300 mg morfinu denně pomyslný strop zvažujeme (37). Při dosažení této dávky je dobré provést opakované zhodnocení příčiny a charakteru bolesti a v dalším postupu zvážit adekvátní intervence (ovlivnění existenciálního utrpení, invazivní analgetický zákrok, rotace opioidu, použití methadonu, ketaminu, koanalgetik, psychofarmak, kanabinoidů). Modifikovaný přístup vyžaduje také neuropatická bolest, na níž nelze WHO žebřík uplatnit – terapii zahajujeme koanalgetiky ze skupiny antikonvulziv a antidepresiv a teprve následně do léčby přidáváme opioidy.

Průlomová bolest

Průlomovou bolestí myslíme významné náhlé zvýšení intezity bolesti nad úroveň středně silné u pacienta s jinak kontrolovanou chronickou bolestí stabilní dávkou bazálního opioidu. Přichází idiopaticky nebo má známou vyvolávající příčinu (incidentální bolest) – například pohyb, popřípadě se vyskytuje na konci dávkového intervalu. Podobné ataky

Tab. 3. Rotace na methadon

Praktický postup rotace na methadon
V terapii nádorové bolesti se uplatňují dva přístupy – buď přidat nízkou dávku ke stávajícímu opioidu („add-on“), výhodou je jednoduché dávkování, účinnost analgezie může být významně navýšena. Jde o přístup s limitovanou evidencí (41, 42). Druhým přístupem převod dle tabulek či nomogramů, nikdy nezahajujeme s více než 30 mg na den. Event. navyšování ne dříve než za 5 až 7 dní. Převod z morfinu na methadon je možný okamžitým ukončením nebo postupným snižováním původního opioidu, někdy je k rotaci vhodná hospitalizace.

mívají dvě třetiny pacientů s chronickou nádorovou bolestí. Jde o komplexní fenomén vznikající z různých příčin, také klinický obraz může být různý a variabilní i u jednoho pacienta. Farmakologický zákrok se považuje za vhodný, dojde-li k navýšení intenzity bolesti o více než 3 body v numerické škále (38). V terapii užíváme krátkodobě působící opioid, v ambulantní péči lépe transmukózní formy fentanylu (39) nežli morfin. Dávkování není jednoznačně doporučeno, z klinického pohledu je vhodným přístupem podávat zhruba 10 (5–20) % chronické denní dávky. V nemocničném prostředí bývá nejčastěji k dispozici s.c. či i.v. podání morfinu. U pacientů na kontinuální i.v. či s.c. infuzi opioidu je dobrým řešením speciální pumpa k pacientem řízené opioidní analgezii, kdy si pacient sám spustí podání dávky na průlomovou bolest.

Rotace opioidů a převody na základě ekvianalgetických poměrů

Rotace na jiný opioid je častým krokem v případě nedostatečného efektu či obtížných nežádoucích účinků nebo potřeby použít jinou lékovou formu. Až ve dvou třetinách případů je rotace následována příznivým efektem (37). Při rotaci je třeba dodržet následující pravidla: vypočtenou dávku z tabulky ekvianalgetických poměrů snížíme o 25 až 50%, s výjimkou transdermálního fentanylu, kde se redukce nedoporučuje. Není-li analgezie po změně dostatečná, doplňujeme jednotlivou dávkou rychle působícího opioidu (10% denní dávky). Zvláštní pravidla platí pro převod na methadon. Rotaci

na methadon zvažujeme v případě intolerance či neurotoxicity opiátu první volby, při závažné renální insuficienci či přítomné neuropatické složce bolesti (Tab. 3). I přes dobrou službu, kterou poskytují převodové tabulky ekvianalgetických dávek opioidů (Tab. 4 a 5) a on-line kalkulačky (např. <https://clincalc.com/Opioids/>), je dobře si uvědomit, že evidence o přesnosti ekvianalgetických dávek je limitovaná a pečlivá kontrola efektu a nežádoucích účinků v průběhu rotace je vždy nutná (40). Je také vhodné mít na paměti orientační stropové dávky (viz výše).

Tab. 4. Relativní účinnosti opioidů

Relativní účinnost vybraných opiátů ve vztahu k morfinu (volně podle 35)	
Codein, Dihydrocodein	1/10
Tramadol	1/10
Tapentadol	1/3
Oxycodon	1,5–2
Methadon	5–10
Buprenorfin (transdermální)	100
Fentanyl (transdermální)	100

Nežádoucí účinky

U velké části pacientů je součástí onkologické léčby předcházení a léčba nežádoucích účinků opioidů. V Tab. 6 uvádíme přehled těch nejčastějších s praktickými poznámkami.

Přehled v ČR dostupných opioidů

Slabé opioidy – přehled dostupných preparátů a poznámky k praktickému použití

Slabé opioidy bývají druhým krokem v léčbě chronické bolesti dle WHO žebříčku, v případě silné bolesti se pokládá za možné

Tab. 5. Orientační ekvianalgetické dávky vybraných opioidů (volně podle 32) (pro ostatní – <https://clincalc.com/Opioids/>)

Morfin s.c., i.m.	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p.o.	30	60	90	120	150	180	240	300	600
Fentanyl transdermální µg/h	12,5	25		50		75	100	125	250
Buprenorfin transdermální µg/h	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140		
Oxycodon	20	40	60	80	100	120	160	200	400
Hydromorfon	4	8	12	16	20	24	32	40	80
Tapentadol	100	200	300	400	500				
Piritramid i.m.	15	30	45						

Tab. 6. Přehled nežádoucích účinků silných opioidů u onkologických pacientů (volně podle 35)

Nejčastější, většinou přechodné	
Nauzea a zvracení	Často mizí během několika dnů. Předcházení nauzey metoklopramidem může zlepšit compliance na počátku léčby.
Obluzenost, nerovnováha, nestabilita	Kontrola ostatní tlumivé medikace a ev. její redukce. Dobrá hydratace.
Delirium v úvodu	Hrozí u specificky křehkých pacientů – terminální, starší, probíhající infekci, metabolické potíže.
Časté, dlouhodobé	
Zácpa	Laxativa patří k zahájení opioidní léčby s výjimkou pacienta s průjmami. Naloxegol pro pacienty s nedostatečným efektem laxativ.
Sucho v ústech	Většinou tolerováno, režimová opatření.
Méně časté	
Neurotoxická – hyperalgezie, alodynie, myoklonus	Bývá důvodem k rotaci opioidu a zvažování methadonu.
Pocení	Někdy lze kontrolovat antihistaminiky, event. butylskopolaminem, jindy rotací opioidu.
Serotoninová toxicita	Hyperaktivita autonomního nervového systému + neuromuskulární aktivita + zmatenost. Týká se pouze tramadolu, pethidinu, vzácněji fentanylu. Pozor na interakce s rizikovými léky.
Svědění	Není-li dostatečný efekt antihistaminik, vyžaduje rotaci opioidu.
Retence moči	U pacientů s omezeným kontaktem se může projevit výrazným neklidem.
Spasmus Oddiho svěrače	Starší literatura udává menší riziko pro pethidin než morfin, evidence je nedostatečná. Bezpečný v tomto směru se zdá fentanyl, spazmu může pravděpodobně bránit naloxegol (43,44).
Útlum dechového centra	Bolest působí aktivně proti opiátu působenému útlumu. Terapie naloxonem.
Endokrinopatie	Komplexní změny – útlum hypothalamo-hypofyzární osy (s hypogonadismem, hypokortikalismem) si může vyžádat substituční léčbu.
Vliv na imunitní systém	Komplexní vlivy, klinický význam není zcela jasný.
Delirium	Zvláště hypoaktivní delirium u pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním může uniknout pozornosti a je vhodný jeho screening (25).
Závislost	U nádorové bolesti vzniká vzácně, ale i rizikové onkologické pacienty lze identifikovat.

Tab. 7. Slabé opioidy dostupné v ČR

Opioid	Receptorová aktivita	Léková forma	Nástup účinku	Poznámka
Codein	μ-agonista	p.o. tablety	30 min	V praxi častěji používaný jako antitusikum, event. k ovlivnění průjmu
Dihydrocodein	μ-agonista	p.o. tablety s řízeným uvolňováním	2–3 h	
Tramadol	μ-agonista, inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu	p.o. tablety s rychlým i řízeným uvolňováním, kapky, čípky, i.v. injekce	30 min	Pro část pacientů vhodný k léčbě chronické nádorové bolesti, někdy i v kombinovaných preparátech s paracetamolem

tento stupeň přeskóčit. Před érou e-receptů bylo možné pozorovat určitý blok některých lékařů předepsat adekvátní silný opioid na recept s modrým pruhem a protahovat nedostatečně účinnou léčbu slabými opioidy. Eskalace dávek slabých opioidů mnohdy nedává u nádorové bolesti smysl.

Silné opioidy – přehled dostupných preparátů a poznámky k praktickému použití (Tab. 8)

Antagonisté – poznámky k praktickému použití

Antagonisty užívané v léčbě předávkování, managementu závislosti a v léčbě nežádoucích účinků opioidů můžeme rozdělit na ty, které přestupují hematoencefalickou bariéru a působí v centrálním nervovém systému (naloxon, naltrexon) a na periferně působící antagonisty (naloxegol, metylnaltrexon, naloxon v perorálních kombinovaných preparátech) (Tab. 9).

Organizační zajištění vedení opioidní léčby v onkologii

Řídit opioidní analgezii by měl jeden lékař a v ČR to může být velmi dobře i lékař praktický. Ve větších nemocnicích a také v onkologických centrech řídí opioidní léčbu buď onkologové, algeziologové center pro léčbu bolesti nebo konziliární paliativní týmy. V ambulantní sféře se jedná nejčastěji o zodpovědnost onkologů, ambulancí pro léčbu bolesti, vzácněji paliativních ambulancí a v terminálních fázích také hospicových lékařů kamenných či lůžkových hospiců. Autor je konziliářem nemocničního paliativního týmu a setkává se s pacienty v různém prostředí a kooperuje s kolegy různých odborností. Některé postřehy z této pozice jsou shrnuty v Tab. 11.

Závěr

Opioidy zůstávají nejučinnějšími a tedy základními léky v léčbě nádorové bolesti.

Zatímco jsme se v předcházejících desetiletích v České republice setkávali s opiofobií a nedostatečnou preskripcí, lze v budoucnu očekávat zvyšující se potřebu bezpečné a dobře regulované preskripce opioidů ve snaze zabránit škodlivému abúzu a nežádoucímu rozšíření opioidů mimo indikované případy. Úkolem lékaře bude i nadále dobře zvažovat, zda je daný pacient k opioidní terapii správně indikován a zároveň zajistit, aby pacienti s nádorovou bolestí dosáhli snadno na adekvátní terapii. Iniciální volba preparátu bývá jednoduchá, dle efektu a nežádoucích účinků bývá nutná jejich léčba a ev. rotace dle přepočtu na ekvianalgetické dávky. Stejně významné jako farmakologické charakteristiky opioidů je dobré znát preskripční zvyklosti lékařů v různém prostředí a různých odborností. Paliativní konziliář může přispět k dobré komunikaci napříč obory a napomoci provést pacienta zdravotním systémem za setrvalé dobré kontroly bolesti.

Tab. 8. Silné opioidy dostupné v ČR

Opioid	Receptorová aktivita	Léková forma	Nástup účinku	Poznámka
Morfin	μ, κ, δ agonista	p.o. tablety s rychlým i řízeným uvolňováním, kapky, inj. (s.c., i.v.)	p.o. 20 min (v hodinách u retardované formy) s.c. 10 min i.v. 3–5 min	Neretardované formy jsou užívány ke kontrole průlomové bolesti, nástup účinku je ale pomalejší nežli u trans mukózních forem fentanylu.
Hydromorfon	μ, κ, δ agonista	p.o. tablety s rychlým i řízeným uvolňováním	hodiny	
Fentanyl	μ agonista	Transdermální (TD) náplast, inj. k i.v. a s.c. podání, trans mukózní podání TMF (bukální tbl, bukální film, nazální sprej)	TMF 5–10 min i.v. 1–2 min s.c. 2–10 min TD 8–12 h	
Sufentanil	μ agonista	Inj i.v., s.c.	1–5 min	Užíván v nemocničním prostředí na JIP, je zhruba 10x účinnější než fentanyl.
Remifentanil	μ agonista	Inj. i.v.	minuty	Užíván v úvodu a udržování celkové anestezie v podmínkách monitorovaného JIP lůžka.
Buprenorfin	parciální agonista na μ receptorech a antagonist na κ receptorech.	TD náplast	10 hodin	Užívá se také p.o. v kombinaci s naloxonem v terapii závislosti na opiátech.
Oxycodon	μ a κ agonista	Tablety s postupným uvolňováním	1–3 hodiny	Někdy se udává částečná výhoda v léčbě neuropatické bolesti.
Tapentadol	μ, κ, δ agonista a inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu	Tablety s rychlým/s řízeným uvolňováním, perorální roztok	20–60 min/3–5 h	Evidence o specifické výhodě v léčbě neuropatické bolesti není dostatečná (45, 46).
Piritramid	μ agonista	Inj. s.c., i.m., i.v.	15 min	Na některých pracovištích chirurgických oborů je rutinně užíván v léčbě pooperační bolesti.
Meperidin/Pethidin	μ, κ, agonista	Inj. s.c., i.m., i.v.	minuty	Nevhodný v léčbě chronické bolesti. V jednorázovém podání může být vhodný při obavách ze spasmů a kolik.
Nalbufin	κ -agonista, μ-antagonista	Inj. s.c., i.m., i.v.	minuty	Nevhodný v léčbě chronické bolesti.
Methadon	μ, κ, δ agonista, NMDA antagonist	p.o. kapky	8–12 h	U některých pacientů může i při nízkém dávkování způsobit velmi dobrou kontrolu bolesti po převodu i z vysoké dávky jiných opioidů. Riziko kumulace a nežádoucích účinků.

Tab. 9. Antagonisté opioidů

Antagonista	Použití
Naloxon	Jde o zásadní lék indikovaný k odstranění opioidy způsobeného útlumu dechového centra – viz Tab. 10, v tabletách s řízeným uvolňováním bývá naloxon kombinován s oxycodonom, nevstřebává se a slouží ke zmírnění zácpy.
Naltrexon	Bývá součástí protokolů léčby závislosti na opioidech.
Naloxegol	Perorální periferně působící μ-antagonista účinný v terapii opioidy navozené zácpy nereagující dostatečně na laxativa (47).
Methyl-naltrexon	Forma s.c. periferně působícího μ-antagonisty účinná v terapii opioidy navozené zácpy nereagující dostatečně na laxativa, je výhodný u pacientů bez možnosti perorálního příjmu.

Tab. 10. Použití naloxonu při útlumu dechového centra

Praktický postup
V případech bezvědomí a minimální či žádné dechové aktivity podáváme jednu ampuli 400 μg i.v., v případě mírnější intoxikace a dechové frekvence nad 8 dechů za minutu je vhodné postupovat frakcionovaně v dávkách po 20 μg i.v. každé 2 minuty, abychom odstranili dechový útlum bez vyvolání abstinenčních příznaků a bolesti. Naloxon má krátký poločas a je ho třeba podávat opakovaně nebo v kontinuální infuzi až do odeznění tlumícího účinku opioidu.

Tab. 11. Tipy z praxe paliativního konziliáře

Ve většině případů může být morfin silným opioidem první volby (není-li jasný důvod použít jiný), lokální zvyky bývají jiné – morfin bývá odsunut do terminálních fází (je tak společností i odbornou veřejností někdy vnímán).
Volba opioidu v první linii je málokdy zásadní, je dobré mít osahané dva nebo tři dlouhodobě působící léky, mnohdy je důležitější dostupná cesta podání nežli účinná látka.
Vždy při indikaci dlouhodobě působícího opioidu je třeba vybavit pacienta krátce působícím opioidem na průlomovou bolest.
V ambulantní péči nabízí nejcitlivější titraci morfin v kapkách.
Telefonická služba, optimálně 24/7, schopná řídit opioidní analgezii, může účinně předcházet zbytečným hospitalizacím a návštěvám urgentních příjmů nemocnic.
Rizikový pacient nebo rizikové prostředí stran nesprávného nakládání s opioidy a abúzu – předepsat malá množství, kontrola intervalu, na který předepisují.
Kontrakt s pacientem – opioidy předepisuje jeden lékař.
Opioid naivní pacient – minimalizovat riziko odmítnutí opioidů pro nežádoucí účinky, začít nízkou dávkou, předvídat management nežádoucích účinků, časné zhodnocení.
Převod na jiný opioid – o 25 % nižší než ekvivalentní dávka.
Opioid naivní pacient v nemocnici, i.v. aplikace opioidu – CAVE – situace riziková z útlumu dechového centra.
Morfin není indikován k vedení paliativní sedace (zvláště v některých nemocničních odděleních přetrvává paradigma „už je to na morfin“ – aniž by bolest byla vedoucím příznakem). Lékem volby je zde midazolam.
Methadon je od ostatních opiátů zásadně odlišný, vyžaduje zkušenost a může pomoci v obtížných situacích.
V hospicovém prostředí v ČR je obvyklé používat kombinaci transdermálního fentanylu či buprenorfinu a většinou p.o. či s.c. neretardovaného morfinu na průlomovou bolest. Většinou je možné tento zvyk akceptovat, zjednodušuje to komunikaci.
Kombinace opioidů obecně raději nepoužívat (dobré výjimky jsou např. TDR fentanyl + s.c. morfin při průlomové bolesti v hospici, kombinace oxycodonu s postupným uvolňováním a morfinem či trans mukózním fentanylem na průlomovou bolest, základní opioid + methadon).