

Opioidy v léčbě neuropatické bolesti

Blanka Mičánková Adamová
Neurologická klinika LF MU a FN Brno





Specifika neuropatické bolesti (NB)

- NB bývá obecně na léčbu velmi rezistentní.
- Projevy NB jsou velmi pestré, variabilní (i u jednoho pacienta).
- NB reaguje většinou lépe na adjuvantní analgetika než na vlastní analgetika.
- Analgetika ze třístupňového žebříčku rovněž připadají v úvahu, nejsou však léky první volby.

Doporučená léčba neuropatické bolesti (IASP)

Pořadí	Lék 1. volby	Lék 2. volby	Lék 3. volby
léky	TCA SNRI gabapentin/ pregabalin lokální lidocain	opioidy (morfin, oxykodon, fentanyl), tramadol samostatně nebo v kombinaci s léky 1. volby	antiepileptika (karbamazepin, lamotrigin, topiramát, valproát) antidepresiva (citalopram, paroxetin) antagonisté NMDA receptorů lokální kapsaicin

Neuropatická bolest a opioidy

- Neuropatická bolest (NB) **bývala** označována za opioid-insenzitivní. Nociceptivní bolest je opioid-senzitivní.
- Novější studie – průkaz vlastní analgetické aktivity opioidů u některých typů NB (nejedná se jen o ovlivnění afektivní komponenty bolesti).
- Účinnost opioidů (oxykodon, tramadol) u NPB je dle kritérií EBM srovnatelná s antidepresivy a antikonvulzivy.
- Opioidy jsou i přes vysokou úroveň průkazu efektu doporučovány až jako leky 2./3. volby, a to pro bezpečnostní rizika u syndromů s chronickou nemaligní bolestí a nutnost dlouhodobé léčby.
- Není znám žádný specifický faktor, který jednoznačně určuje klinickou odpověď na opioidy.
- Jediná metoda je provedení terapeutické zkoušky.

Neuropatická bolest a opioidy

- Určitá část NB (kolem 70%), zejména periferní etiologie, je opioid senzitivní.
- Část neuropatických bolesti (kolem 30%) nedostatečně reaguje na léčbu opioidy či je jejich aplikace zatížena nezvládnutelnými vedlejšími účinky.
- Většinou je nutné použít vyšších dávek opioidů pro potlačení NB než u odpovídajících bolestí nociceptivních.
- Začínáme s aplikací slabších opioidů (tramadol) a při jejich neúčinnosti přecházíme k silným opioidům.

Úvod opioidy

- Opioidy - nejúčinnější prostředky k navození analgézie.
- Opioidy jsou schopny ovlivnit organickou bolest (nociceptivní, neuropatickou, smíšenou), ale nikoliv bolest neorganického původu (psychogenní).



Užití opioidů v léčbě bolesti?

- Užití opioidů u intenzivní akutní bolesti a nádorové bolesti je nezpochybnitelné.
- Chronická nenádorová bolest s neuropatickou komponentou - často opiofobie (nadměrný strach z účinku opioidů).

Opioidy - obecná charakteristika

- Opioidní analgetika jsou látky přímo a specificky působící na opioidních receptorech.
- U lidí se uplatňují zejména 3 druhy opioidních receptorů: κ (KAPPA), μ (MÍ), δ (DELTA).
- Analgetické účinky většiny opioidů jsou zprostředkovány stimulací μ -opioidních receptorů.
- Podle stimulace či blokády opioidních receptorů dělíme opioidy na **agonisty** (morfin, oxykodon, hydromorfon, fentanyl, piritramid, sufentanil, metadon, petidin, kodein, tramadol), **smíšené agonisty – antagonisty** (buprenorfin, pentazocin, butorfanol, nalbufin) a **antagonisty** (naloxon, naltrexon).

Dělení opioidů

- **Slabé opioidy** - tramadol, kodein, dihydrokodein
- **Silné opioidy** - morfin, oxykodon, buprenorfin, fentanyl, hydromorfon
- Maximální denní dávky silných opioidů nejsou určeny a nejsou limitovány stropovým efektem
- **Rotace opioidů** - záměna jednoho opioidu druhým pro nesnášenlivost nebo nedostatečnou účinnost

Opioidy - obecná charakteristika

- Vnímavost pacientů na opioidy je vysoce individuální (někteří pacienti netolerují opioidy ani při velmi pozvolné titraci), dříve než nastoupí analgezie dominují vedlejší projevy - bolest je **opioid-insenzitivní**.
- **Terapeutická odezva na opioidy** - hodnocení celkové účinnosti opioidní léčby, pravděpodobnost, že v průběhu titrace opioidu bude dosaženo adekvátní analgezie.



Specifika opioidů

- Každý opioid je jiný.
- Dávkování opioidů je velmi individuální.
- Vnímavost na opioidy je vysoce individuální.
- **Správná dávka** je taková, kde je dosaženo dostatečné analgezie s minimálními vedlejšími účinky.

Specifická rizika léčby opioidy

- **Tolerance** - nutnost zvýšit dávku léku k dosažení původního účinku.
- **Psychická závislost (návyk)**-charakteristický vzorec chování, který se vyznačuje naléhavým vyhledáváním drogy, neschopností ovládat její užívání, záměrným užíváním z jiných důvodů než je odstranění bolesti, nebo pokračováním v užívání i přes nežádoucí fyzické, psychické nebo sociální dopady
- Pro rozvoj psychické závislosti jsou třeba další faktory - vnímavý jedinec s biogenetickou a psychickou predispozicí, sociální kontext.
- Pacienti na dlouhodobé opioidní léčbě mají paradoxně někdy snížený práh bolesti; tento stav označujeme jako **opioindní hyperalgie**.



Specifická rizika léčby opioidy

- **Fyzická závislost** - fyziologický jev, rozvoj abstinčního syndromu při významné redukci dávky opioidu či náhlém přerušení této léčby. O jeho rozvoji rozhoduje velikost denní dávky opioidu, doba terapie, individuální faktory.
- **Každý pacient léčený opioidy musí být považován za fyzicky závislého.**

Nežádoucí účinky opioidů

- obstipace
- nauzea, zvracení
- ovlivnění kognitivních funkcí, sedace
- vertigo, pruritus
- dechový útlum - při postupné titraci nenastává
- Opioidy lze při intenzivní bolesti podávat i v průběhu gravidity. Pro plod je rizikové perinatální období, kdy je nebezpečí útlumu dechového centra. Dalším rizikem pro plod je dlouhodobé užívání opioidů matkou, kdy je nutno počítat s fyzickou závislostí novorozence.

Obscné principy léčby opioidů

- Neuropatická bolest - nejvyšší pravděpodobnost analgetického účinku oxykodon, ze slabých opioidů tramadol.
- Chronická bolest - lékové formy s postupným uvolňováním
- Dávku titrujeme pomalu a od nejnižších dávek
- Aktivní předcházení nežádoucích účinků opioidů (podávání antiemetik a laxativ).
- Při ukončení léčby opioidem - obrácená titrace (pozor na abstinční syndrom).

Oxykodon a neuropatická bolest

Preparát	NNT pro bolestivou PNP	NNT pro PHN
Oxykodon	2,6	2,5
Gabapentin	4,0	5,1
Pregabalin	4,2	5,9
Tricyklická AD	3,5	2,6
Tramadol	4,3	4,8

NNT - Number need to treat - počet pacientů, které je třeba léčit, aby se u jednoho z nich snížila bolest o více než 50% na škále intenzity bolesti.

Oxykodon v kombinační léčbě u NB

- Výhodná je **kombinace oxykodonu s gabapentinem či pregabalinem** - oxykodon významně zlepšuje stávající terapii NB gabapentinem či pregabalinem (snížení bolesti při kombinované léčbě oproti monoterapii antikonvulzivem), možnost snížení dávky obou účinných látek při kombinaci s pregabalinem (redukce dávky oxykodonu o 22%, pregabalinu o 51%).



Souhrn opioidy a NB

- Opioidy jsou považovány za léky druhé až třetí volby v léčbě NB, ale mohou některým pacientům významně pomoci.
- Vhodné nejprve zkusit slabý opioid (tramadol), při neúspěchu silný opioid (oxykodon).
- Vhodná je kombinace opioidu s adjuvantními analgetiky, možnost i snížit dávkování obou skupin.
- Vždy pomalá titrace opioidu.



Děkuji za pozornost