

Opioidné analgetiká v liečbe nádorovej bolesti

MUDr. Marta Kulichová, CSc.

Oddelenie chronickej bolesti, UNM a JLF UK Martin

Liečba nádorovej bolesti je nevyhnutná súčasť liečby nádorového ochorenia. Existuje všeobecne akceptovaný konsenzus, že liečba opioidmi je prostriedkom voľby pre stredne silnú a silnú nádorovú bolesť. Liečebné guideliney boli vyvinuté na základe známej farmakológie opioidov, existujúcich vedomostí a rozsiahlych klinických skúseností (1). V článku sú uvedené bariéry úspešnej liečby pacienta s nádorovým ochorením, výber najvhodnejšieho opioidu na podklade jeho charakteristík, výhod a limitov. Takisto aj základné princípy titrácie dávky, ako aj dlhodobej liečby so zohľadnením vedľajších účinkov a obmedzení dlhodobej liečby opioidnými analgetikami.

Kľúčové slová: opioidné analgetiká, bariéry liečby, výber najvhodnejšieho opioidu, vedľajšie účinky a riziká

Opioid analgesics in cancer pain treatment

Treatment of cancer pain is an essential part of oncological treatment. There is a generally accepted consensus that opioid treatment is the treatment of choice for moderate and severe cancer pain. Treatment guidelines were developed based on the understanding of opioid pharmacology, already existing knowledge and clinical experience. Presented are the barriers to a successful treatment of a cancer patient, the most appropriate choice of opioid based on its characteristics, advantages and limits, as well as the basic principles of dosing titration and long-term treatment, taking into account the side effects and restrictions in the long-term treatment with opioid analgesics.

Key words: opioid analgesics, barriers of treatment, selection of the most appropriate opioid, side effects and risks

Úvod

Bezpečná, účinná liečba nádorovej bolesti na základe „based evidence“ je základ komplexnej liečby nádorového ochorenia. Napriek zvýšenému záujmu a úsiliu zlepšiť manažement nádorovej bolesti nádorová bolesť zostáva nedostatočne kontrolovanou u takmer polovice pacientov, s malými zmenami za posledných 20 rokov (2).

Existuje však mnoho obmedzení, ktoré limitujú účinnosť takejto liečby. Prvým obmedzením

sú mýty o silných opioidoch, ktoré pretrvávajú u pacientov, ich príbuzných, dokonca aj u lekárov (tabuľka 1). Tu je potrebné zdôrazniť, že diagnóza rakoviny nemusí byť vždy ekvivalentom silnej bolesti a ani všetci pacienti s touto diagnózou nemusia mať prospech z preskripcie opioidov, naopak, pri ich neindikovanej preskripcii opioidy môžu kvalitu života významne zhoršiť v dôsledku nežiaducich účinkov. Druhým obmedzením sú samotné opioidy. Hoci sú veľmi účinné v liečbe

akútnej bolesti a aj ich účinnosť v liečbe chronickej nádorovej bolesti je spočiatku veľmi dobrá, zriedka vydrží počas dlhodobej liečby, ktorá by mala trvať mesiace či roky. Pretože pri dlhodobej liečbe sa ich analgetická účinnosť znižuje, a to v dôsledku rozvoja receptorovej desenzitizácie, opioidmi-indukovanej hyperalgézie a psychologickými faktormi (3, 4). Tretím, a zrejme rozhodujúcim obmedzením sú nedostatočné skúsenosti s aplikáciou silných opioidov, nedostatočné vedomosti o ich farmakológii, bez rešpektovania potrebnej dávky, časového intervalu, alternatívnych ciest aplikácie, ako aj konverzie medzi rôznymi opioidmi a ich aplikačnými cestami (5). Aj preto American Pain Society (6) navrhla niekoľko dôležitých odporúčaní na úspešnú liečbu akútnej a nádorovej bolesti (tabuľka 2).

Tabuľka 1. Bežné mýty o použití opioidov v liečbe nádorovej bolesti

| Mýtus | Fakt |
|--|--|
| Všetci pacienti s rakovinou majú silnú bolesť. | Nie je pravda. Štvrtina nemá bolesť, štvrtina má miernu, štvrtina strednú a len štvrtina má silnú bolesť. |
| Všetci pacienti s rakovinou musia brať silné opioidy. | Silné opioidy sú určené na silnú bolesť. Na stredne silnú a miernu bolesť sú určené neopioidy so slabšími opioidmi alebo bez nich. Pri neuropatickej bolesti je indikovaný gabapentín alebo pregabalín. |
| Silné opioidy majú nevládnuteľné vedľajšie účinky. | Bežné vedľajšie účinky ako ospalosť, obštipácia, nauzea a vracanie sú jednoducho kontrolovateľné. |
| Pravidelné užívanie silných opioidov vedie k adikcii. | Pacienti, ktorí užívajú silné opioidy pre nádorovú bolesť pod dozorom odborníka, sa nestanú závislými. Keď bolesť ustúpi po iných liečebných postupoch, ako je rádioterapia či liečba kostných metastáz, opioidy možno znížiť alebo vysadiť. |
| Morfín by mal byť ordinovaný len ako posledná možnosť pri blížiaci sa smrti. | Morfín a silné opioidy by sa mali aplikovať na základe intenzity bolesti, nezávisle od pokročilosti ochorenia či blížiaci sa smrti. Mnohým pacientom, ktorí majú pred sebou ešte dlhý život, prináša liečba opioidmi významnú úľavu od bolesti a zlepšuje kvalitu života. |
| Užívanie morfinu a silných opioidov vedie u niektorých pacientov k smrti. | Užívanie morfinu a silných opioidov nevedie k smrti, najmä ak sa začne nízkymi dávkami a zvyšujú sa postupne. Ale keď sú silné opioidy ordinované alebo zvyšované v štádiu, keď je pacient veľmi chorý a zomiera na život ohrozujúce ochorenie, vina môže byť chybné pripísaná silným opioidom, ak pacient následne umrie. |
| Všetci umierajúci pacienti by mali dostávať morfin alebo silné opioidy, aby sme si boli istí, že nebudú trpieť žiadnou bolesťou. | Niektorí umierajúci pacienti nemajú bolesti. Preto morfin ani silné opioidy nepotrebujú. Ak im ich aplikujeme, keď ich nepotrebujú, dôsledkom sú nepotrebné vedľajšie účinky. |

Tabuľka 2. Odporúčania na liečbu nádorovej bolesti (3)

| | |
|---|--|
| 1 | Určiť príčinu bolesti |
| 2 | Zohľadniť pacientov vek, zdravotný stav, pridružené ochorenia |
| 3 | Zohľadniť, aký je potenciál pre vedľajšie účinky opioidov |
| 4 | Zohľadniť, aký je potenciál na liekové interakcie |
| 5 | Zohľadniť pridružené ochorenia, ktoré môžu byť odstránené inými postupmi (poruchy spánku, depresia, anxieta) |
| 6 | Zohľadniť pridružené ochorenia, ktoré môžu byť zhoršené neanalgetickými účinkami medikácie (hypertenzia, vredy žalúdka, renálne ochorenia, kognitívne poruchy) |
| 7 | Zohľadniť náklady na liečbu |
| 8 | Zohľadniť potenciálne riziko abúzu opioidu |
| 9 | Zohľadniť riziko predávkovania |

Najdôležitejšie je uvedomiť si, že úspešná liečba opioidmi akejkoľvek dĺžky závisí od dosiahnutia rovnováhy medzi žiaducou úľavou od bolesti a nežiaducimi účinkami. Hoci neexistuje jeden optimálny opioid pre všetkých pacientov, môže byť nájdený optimálny opioid pre každého pacienta (5).

Opioidy – nomenklatúra a klasifikácia

Z nomenklatúrneho hľadiska sa termíny „opioid“ a „opiát“ používajú alternatívne, čo je nesprávne, lebo to nie sú synonymá. Termín „opioid“ sa vzťahuje na všetky lieky, ktoré sa viažu na tri skupiny opioidných receptorov: *mu*, *kappa* a *delta*. Termín „opiát“ sa používa pre lieky získané z ópia, kde patria morfín a kodeín. Opioidy zahŕňujú: opiáty; semi-syntetické opiáty, čo sú lieky syntetizované z prirodzene existujúcich opiátov (diamorfín z morfinu a oxykodon z tebainu); a syntetické opioidy, ako je metadon alebo fentanyl (7).

Klasifikácia podľa sily účinku je na: opioidy silné a slabé. Silné opioidy majú väčšie rozpätie dávky a proporcionálne väčší účinok možno dosiahnuť zvyšovaním dávky pri opioid-senzitívnej bolesti. Podľa väzby na opioidné receptory sa delia na: čisté agonisty, agonisty-antagonisty (zmiešané agonisty/antagonisty, parciálne agonisty) a antagonisty.

Výber najvhodnejšieho opioidu

Všetky čisté *mu* agonisty sú účinné v dlhodobej liečbe nádorovej bolesti. Žiaden z nich nie je lepší ako iný. Čisté *mu* opioidy nemajú konvenčný stropný účinok dávky, takže dávka môže byť zvyšovaná, kým sa nedosiahne prijateľná analgézia alebo sa neobjavia netolerovateľné a nevládnuteľné nežiaduce účinky (1). Výber je podľa skúseností, charakteristiky bolesti, dostupnosti a ceny. Záleží aj na samotnom opioide, či má alebo nemá aktívne metabolity, ktoré sa pri chorobách obličiek, vyššom veku a poškodení pečene môžu akumulovať a viesť k rozvoju toxických nežiaducich účinkov.

Nemenej dôležité je, či je k dispozícii variácia aplikačných ciest vhodných na titráciu dávky, ako aj na dlhodobú liečbu. Rovnako dôležité je aj zohľadnenie interakcií s chronickou liečbou pridružených ochorení, napr. interakcia tramadolu a kardioglykozidov zvyšuje toxicitu digoxínu, antikonvulzíva zvyšujú metabolizmus opioidov atď (7).

Prehľad všetkých dostupných opioidov, všetkých skupín s poukázaním na ich výhody a limitácie je v tabuľke 3. Sú tu dva lieky, nové či nepoužívané, ktorým je potrebné venovať pozornosť:

Tabuľka 3. Klasifikácia opioidov podľa väzby na opioidné receptory

| Skupina/liek | Komentár |
|--|--|
| Čisté agonisty | Sú účinné v liečbe nádorovej bolesti. |
| Silné: morfín, oxykodon, hydromorfon, fentanyl, metadon | Žiadny z nich nemá superioritu pred iným. Nemajú klinickú stropovú dávku analgetického účinku, limitáciou sú nežiaduce účinky. |
| Morfín | Porovnávacia štandarda, najširšia paleta dávkovacích foriem a aplikačných ciest. Má aktívny metabolit M3G, ktorý spôsobuje myoklonus a zmätenosť. U pacientov s poškodením obličiek a starých pacientov treba používať s opatrnosťou. |
| Oxykodon | Je druhá voľba po morfine, má porovnateľné vedľajšie účinky, ale vykazuje menšiu sedáciu. Vo fixnej kombinácii s naloxonom robí prevenciu opioidmi indukovanej obštipácie. |
| Hydromorfon | Je preferovaný u starých pacientov s nezávažným poškodením obličiek a pečene, pretože aktívny metabolit H3G je len nevýznamne ovplyvnený funkciou obličiek. |
| Fentanyl | Nemá aktívne metabolity, čo ho predurčuje pre pacientov s obličkovým ochorením, nie je vhodný na titráciu liečby. |
| Silné: petidín | Dnes sa na liečbu chronickej nádorovej bolesti nepoužíva pre metabolit norpetidín, ktorý pri chronickej aplikácii vyvoláva myoklonus a zmätenosť. |
| Slabé: kodeín | Dnes sa na liečbu nádorovej bolesti neodporúča pre nepredvídateľné genetické rozdiely v transformácii z prodrugu na morfín, 5 – 10 % pacientov (kaukazská rasa) sú slabí metabolizéri a kodeín má u nich len malý alebo žiadny analgetický účinok. U pacientov, ktorí ho metabolizujú ultrarýchlo, sa môže vyvinúť vyššia než očakávaná hladina morfinu, čo spôsobí potenciálne predávkovanie. Konverzný ekvivalent: morfín: kodeín je 1 : 4 – 10, rovnako pri dihydrokodeíne. |
| Agonisty/antagonisty | |
| Zmiešané: butorfanol, pentazocín | Dnes sa na liečbu nádorovej bolesti neodporúčajú pre výskyt psychotických účinkov. |
| Parciálne: buprenorfín | Výhodou je pomalší nástup tolerancie ako pri morfine. Účinnosť pri nádorovej bolesti, stropový účinok na depresiu dýchania a menší účinok na endokrinné funkcie a imunitu. Výhodný u pacientov s orgánovým poškodením obličiek a pečene. Lokálne kožné reakcie limitujú jeho použitie, nevhodný na titráciu dávky. |
| Centrálné účinkujúce lieky s opioidným účinkom | |
| Tramadol | Výhodou je široká paleta dávkovacích foriem, možno ho použiť na titráciu dávky, konverzný koeficient sa udáva rozdielne: tramadol/morfín je 10 : 1 – 4 : 1. Nevýhoda: znižuje prah kľúčovej aktivity a môže vyvolať sérotonínový syndróm. |
| Tapentadol | Podľa niektorých štúdií je účinný v liečbe nádorovej bolesti, má menšie nežiaduce účinky na GIT ako morfín, malé skúsenosti, konverzný koeficient: morfín/tapentadol je 1 : 1,8 – 5 |
| Čisté antagonisty | |
| Metylnatrexon, naloxon | Indikácia je prevencia alebo odstránenie opioidných účinkov |

Tapentadol je v SR registrovaný od roku 2012. Je to duálne centrálné analgetikum, ktorého efekt je sprostredkovaný agonistickým účinkom na *mi*-opioidné receptory a súčasnou inhibíciou spätného vychytávania noradrenalinu. Analgetická potencia je medzi tramadolom a morfinom. Je dostupný v rýchlo účinnej a retardovanej forme. Biologická dostupnosť po orálnom podaní je 32 %. Je metabolizovaný v pečeni na tapentadol-O-glukoronid, ktorý je farmakologicky neaktívny. Až 98 % metabolitov je vylučovaných močom a len 2 % sú vylučované stolicou. Z nízkej afinity k *mu* receptorom vyplýva nižšia incidencia nauzey a vracania, obštipácie, somnolencie, pruritu, nižšie riziko vzniku tolerancie a fyzickej závislosti. Pri nádorovej strednej až silnej bolesti mal tapentadol v retardovanej forme v dávke 100 – 250

mg/2-krát denne porovnateľnú účinnosť ako morfín v dávke 40 – 100 mg/2-krát denne, pričom bola lepšia GIT znášanlivosť. Ekvianalgetický účinok tapentadolu a oxykodonu bol 5 : 1, pri tapentadole bolo signifikantne nižšie riziko pre suchosť v ústach a dyspeptické ťažkosti. Nežiaduce kardiovaskulárne účinky možno očakávať pri konkomitantnej medikácii IMAO, rovnako ako additívny účinok je pri liekoch s depresívnym účinkom na CNS (9).

Metadon v SR nie je registrovaný na liečbu bolesti, ale pri dnešnej cezhraničnej fluktuácii pacientov je možné, a podľa vlastných skúseností viem, že je veľmi pravdepodobné, že sa stretneme aj s ním. Preto je vhodné vedieť, že je to syntetický opioid vyvinutý pred viac ako 50 rokmi, odvtedy sa využíva na liečbu chronickej bolesti, najmä rezistentnej na iné analgetiká. Má

Tabuľka 4. Ekvivalentné dávky opioidov na základe prevodových koeficientov

| Opioid mg/die | Titrácia dávky | Dlhodobá liečba | | | |
|-------------------------|----------------|-----------------|---------|---------|----------|
| Morfín | | | | | |
| p.o. | 20 – 40 | 90 | 120 | 150 | 300 |
| s.c. | 10 – 20 | 45 | 60 | 75 | 150 |
| i.v. | 6,5 – 13 | 30 | 40 | 50 | 100 |
| Oxykodon p.o. | 15 – 20 | 60 | 80 | 100 | 200 |
| Hydromorfon | 4 – 8 | 18 | 24 | 30 | 60 |
| Fentanyl t.d. | 10 – 20 ug/h | 45 ug/h | 60 ug/h | 75 ug/h | 150 ug/h |
| Buprenorfín t.d. | 10 – 20 ug/h | 45 ug/h | 60 ug/h | 75 ug/h | 150 ug/h |
| Tramadol p.o. | 80 – 160 | 360 | 480 | – | – |
| Tapentadol p.o. | 36 – 72 | 162 | 216 | 270 | 540* |
| Kodeín p.o. | 80 – 160 | 360* | – | – | – |

*presiahnutie stropných dávok analgetík

dlhý a menlivý polčas spôsobený extenzívnou tkanivovou väzbou, čo zhoršuje titráciu dávky a rotáciu z iných opioidov, je tu riziko predĺženia QT intervalu, najmä pri vysokých dávkach (7). Účinnosť metadonu môže byť oveľa vyššia, akoby sme ju očakávali u pacientov dostávajúcich čisté *mu* opioidy. Na jeho účinku sa podieľa aj väzba na NMDA receptor, čo umožňuje zvrátiť aj opioidnú toleranciu. Takisto účinkuje ako slabý SSRI, má komplexný metabolizmus, ktorý zahŕňa CYP3A4 a CYP2D6, výsledkom sú početné liekové interakcie (1). Ale aj to rozširuje jeho indikáciu na liečbu neuropatickej nádorovej bolesti. Odporúčané dávkovanie je na začiatku 5 – 10 mg à 6 – 8 h, pri chronickej aplikácii nie častejšie ako à 12 h. Polčas metadonu je 15 – 60 h, no sú aj údaje o polčase presahujúcom 120 hodín. U pacientov, kde je polčas rozpadu 60 h, je potrebných 12 dní na dosiahnutie stabilného stavu. Preto liečba metadonom by sa mala začať nízkymi dávkami a mala by byť titrovaná veľmi pomaly (5). Vďaka tomu, že nemá aktívne metabolity, využíva sa v liečbe bolesti u pacientov s renálnym zlyhaním (8).

Princípy preskripcie opioidov

Titrácia dávky

Keď začneme liečbu opioidmi u opioid naivných pacientov (doteraz nebrali opioidy), ktorí sú schopní prehltať, zaužívaný postup je aplikovať krátkoúčinný opioid (v SR je dostupný v tejto forme len morfín, tramadol). Úvodná dávka obyčajne ekvivalentná 5 – 15 mg morfiínu per os každých 6 h, čo umožní rýchlu titráciu alebo ak je potrebné rýchle zvýšenie dávky o 33 – 50 %. Po dosiahnutí adekvátnej úľavy prejdeme na dlhoučinný opioid. Táto zmena umožní redukovať počet tabliet, pravdepodobne zlepšiť adherenciu a môže uľahčiť titráciu tým, že sa rozlíši základná a prelomová bolesť (prelomová bolesť nie je predmetom tohto článku). Niektorí pacienti, napriek nesporným výhodám retar-

dovanej medicíny, uprednostňujú pokračovať v pravidelnej aplikácii krátko účinného opioidu.

Ak vykonávame titráciu dávky cez retardované formy p.o. opioidov, je to zložitejšie a aj čas na dosiahnutie účinnej dávky sa odďaľuje minimálne na viac ako 48 h, pri transdermálnej forme dokonca až na tri týždne. Tento poznatok je jednoducho vysvetliteľný. Stabilná hladina opioidu sa dosiahne až po dvoch aplikovaných náplastiach, t. j. 6 – 8 dní, rovnako titrácia nahor je možná za ďalších 6 – 8 dní. Pritom pacient stále nemusí dosiahnuť žiaducu úľavu od bolesti a čas na titráciu dávky sa ďalej predlžuje. Je to podľa môjho názoru a skúseností najmenej vhodný spôsob titrácie účinnej dávky.

Aplikačné cesty

Zaužívané aplikačné cesty pre chronickú nádorovú bolesť sú orálna a transdermálna. Transdermálna forma je preferovaná väčšinou pacientov, keďže užívajú množstvo tabletiiek, vítajú aj aplikáciu každé tri (fentanyl) až štyri dni (buprenorfín) a dôležité je aj nižšie ovplyvnenie GIT symptómov. Pri titrácii dávky cez transdermálny opioid by sa mali použiť najnižšie dávky u opioid naivných pacientov, je vhodné sa riadiť podľa ekvivalentných dávok uvedených v tabuľke 4. Z náplasti fentanylu a buprenorfinu sa uvoľňuje v tuku rozpustný opioid cez kožu do podkožného tuku, odkiaľ sa absorbuje do systémovej cirkulácie. Tieto lieky sú veľmi účinné, ale je potrebný určitý čas na dosiahnutie terapeutickú hladinu (24 h). Po odstránení náplasti depozitu lieku zostáva podkožne a liek účinkuje ďalších 12 – 24 h. Ďalšia náplast musí byť aplikovaná na iné miesto. Špecifické riziká predstavuje expozícia teplu, buď vonkajšiemu, či zvýšenej teplote tela a možnosť lokálneho popálenia počas MRI vyšetrenia (1).

Alternatívne aplikačné cesty sa odporúčajú zo špecifických dôvodov. Intramuskulárna cesta nie je vhodná, nemá žiadnu farmakologickú prednosť a je bolestivá. Rektálna aplikácia sa

využíva len vtedy, keď nie možná orálna a plánovaná liečba je krátkodobá.

Orálna/rektálna dávka opioidu je približne rovnaká, absorpcia z rekta je variabilná. Prechod z orálnej na rektálnu aplikáciu býva sprevádzaný redukciami ekvivalentnej dávky. Intravenózne a subkutánne infúzie sú využívané pomerne často, najmä pri liečbe bolesti alebo dehydratácie v pokročilých štádiách ochorenia. Možno ich využiť aj na titráciu dávky u hospitalizovaných pacientov.

Dlhodobá liečba opioidmi

Individualizácia dávky

Úspech opioidnej liečby vyžaduje individualizáciu titrácie dávky, s určením dávky, ktorá zabezpečí optimálnu kontrolu bolesti pri minimalizácii vedľajších účinkov (10). Väčšina pacientov nikdy nevyžaduje dávky opioidov vyššie, než je ekvivalent 300 mg morfiínu orálne na deň (1). Ekvivalentné dávky opioidov a ich aplikačných foriem sú uvedené v tabuľke 4.

Preto je potrebné uvedomiť si, že dávka nad túto hladinu je signálom na prehodnotenie príčiny bolesti, ako aj na prítomnosť iných faktorov, ktoré vyvolávajú distress (psychiatrická komorbidity alebo ďalšie faktory). Je to signál na potrebu zmeny stratégie liečby bolesti. Bežný postup je agresívnejšie liečiť vedľajšie účinky, pridať jeden alebo viac adjuvantných analgetík či urobiť rotáciu opioidov (1). Ale zo všetkého najdôležitejšie je osloviť odborníka na liečbu bolesti – algeziológa, dokonca je to vhodné urobiť už na začiatku.

Rotácia opioidov

Znamená to aplikovať ten istý opioid alternatívnou cestou alebo vymeniť opioid za iný. Zmena opioidu je potrebná, ak doteraz zvolený opioid nemá adekvátny analgetický účinok a vyššie dávky spôsobujú nežiaduce účinky (opioid switching). Alebo ak sa počas chronickej liečby vybraným opioidom zistí, že analgetický účinok sa znížil (rotácia opioidu). Pre obidva postupy je potrebný čas. Ale veľa faktorov sa môže spolupodieľať na znížení analgetického účinnosti opioidu v liečbe chronickej bolesti vrátane farmakologickej tolerancie, možného vývoja opioid-indukovanej hyperalgie, ako aj progresie základného ochorenia (5).

Opioidná tolerancia

Z farmakologického hľadiska ide o redukcii účinnosti opioidu po opakovanej aplikácii, eventuálne potrebu stáleho zvyšovania dávky

na dosiahnutie toho istého účinku. Posúva krivku dávka-účinnosť doprava. Zvyšuje sa riziko kumulácie toxických metabolitov a vedľajších účinkov. Kombinovaná liečba môže oddialiť toleranciu, zlepšiť analgetickú účinnosť opioidov, znížiť nežiaduce účinky liečby, či dokonca progresiu základného ochorenia (5).

Vedľajšie účinky a ich manažment

Manažment vedľajších účinkov by mal byť považovaný za nevyhnutnú súčasť opioidnej liečby. Bežné vedľajšie účinky sú obstipácia, poruchy pamäti a somnolencia. Obstipácia je najčastejšia a multifaktorová. Profylaktická liečba a dietetické opatrenia sú nevyhnutné, indikácia opioidných antagonistov v tejto indikácii je veľmi silná. Na poruchy pamäti sa používajú psychostimulancia (u nás nie je indikácia). Z ďalších vedľajších účinkov sa suchosť v ústach lieči empiricky, myoklonus vyžaduje redukciiu či rotáciu opioidov, retencia moča sa urgentne lieči aplikáciou mu antagonistov či ich vysadením alebo rotáciou. Nauzeu liečime aplikáciou: prokinetík (metoclopramide), antihistaminík (haloperidol, prochlorperazín či prometazín) alebo antagonistov sérotonínu. Na liečbu pruritu môžeme využiť antihistaminiká, napr. hydroxyzín (11). (Opioidy môžu zhoršiť spánkové apnoe každej etiológie alebo vyvolať syndróm opioidmi indukovaného porušeného spánkového dýchania (opioid-induced sleep-disorders breathing). Neuroendokrinné účinky: opioidmi indukovaný hypogonadizmus je bežný problém, zhoršuje sexuálnu dysfunkciu, akceleruje osteoporózu, vyvoláva zmeny nálady a únavu (12).

Aj opioidmi indukovaná hyperalgézia môže byť považovaná za nežiaduci účinok liečby (12). Treba na ňu myslieť, keď sa bolesť zhoršuje.

Pritom nejde o progresiu ochorenia, najmä keď sa súčasne objavia rozochvenosť, zmätenosť, zvýšená kožná precitlivosť. Ak ju predpokladáme, je rozumné rotovať opioidy alebo využiť radšej neopioidy (1).

Riziká chronickej liečby opioidmi

Treba chápať kľúčové fenomény: addikcia je choroba na silnom genetickom základe charakterizovaná stratou kontroly, dožadovaním sa, kompulzívnym a kontinuálnym užívaním lieku napriek jeho jednoznačnej škodlivosti. Môže, ale nemusí byť spojená s fyzickou závislosťou (ktorá je definovaná ako rozvoj abstinenčného syndrómu po náhľom vysadení lieku alebo redukcii dávky alebo podaní antagonistu) alebo toleranciou (definovaná ako zníženie účinnosti lieku za nejaký čas). Addikcia je rozdielna od abúzu liekov, ktorý znamená užívať lieky mimo sociálnych noriem. Z lekárskeho hľadiska je pre ňu vhodnejší termín: aberrant drug-related behaviour (chybné správanie v závislosti od liekov) alebo nonadherence behaviour (12).

Záver

Opioidy sú neoceniteľné v liečbe nádorovej bolesti, ale nevyhnutnou požiadavkou je, aby sa využívali s komplexným pochopením ich farmakológie a účinnosti. Bez toho nedosiahnu svoj enormný potenciál zmierňovať bolesť pri súčasnej minimalizácii vedľajších účinkov a zlepšovaní funkčného stavu. Navyše sama liečba opioidmi môže zhoršiť existujúce problémy (aj bolesť), okrem toho sa objavia vedľajšie účinky, ako sú obstipácia, dýchacie problémy, sedácia či zášklby.

Onkológovia, ktorí liečbu nádorovej bolesti riadia, musia zohľadňovať nielen uvedené zása-

dy, ale najmä dôležitosť individuálneho prístupu ku každému pacientovi. Je to jednak časovo náročné a pre jedného odborníka ťažké. Preto spolupráca s inými špecialistami prospešnými pre chorého, ako sú psychológ, dietológ, algéziológ, môže pomôcť tak onkológovi, ako aj jeho pacientovi.

Literatúra

1. Portenoy RK, Ahmed E. Principles of Opioid Use in Cancer Pain. *J Clin Oncol*. 2014;32:1662–1670.
2. Smith TJ, Saiki CB. Cancer Pain Management. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(10):1428–1439.
3. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006;104:570–587.
4. Silverman SM. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician*. 2009;12:679–84.
5. Pain Clinical Updates. Opioids in Cancer Pain, XVIII, 1, February 2010
6. American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. Glenview: American Pain Society, 2008.
7. COMPAS Therapeutic Notes on the Use of strong Opioids in Non-cancer Pain, January 2011. Available from: <http://www.centerservicesagency.com/display/compass>.
8. Howard S, Smith MD. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(7):613–624.
9. Hasarová D. Tapentadol v liečbe nádorovej bolesti. *Onkológia (Bratisl.)*. 2016;11(4):239–240.
10. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2002;18:S3–S13.
11. Swegle JM, Logemann C. Management of common opioid-induced adverse effects. *Am Fam Physician*. 2006;74(8):1347–1354.
12. Kulichová M. Možné vedľajšie účinky dlhodobej liečby opioidmi. *Paliat. med. liec. boles.* 2012;5(3):82–85.

MUDr. Marta Kulichová, CSc.

Oddelenie chronickej bolesti
UNM a JLF UK Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
kulichova@unm.sk

