

# Farmakoterapie akutní bolesti u hospitalizovaných pacientů – přehled

**Boris Leštianský, Lenka Vocilková, Marek Hakl**

Centrum pro léčbu bolesti a Acute Pain Service,  
Anesteziologicko-resuscitační klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Akutní bolest je způsobená náhle vzniklým poškozením tkání různé etiologie, zánětlivým procesem, mechanickým traumatem a operačním výkonem. Pro pacienta má značné emoční, kognitivní a senzorické důsledky. Mezi hlavní atributy akutní bolesti patří její intenzita a krátkodobost trvání, přesto však může mít významný a škodlivý vliv na kvalitu života pacienta, jeho pooperační komfort a v konečném důsledku při nedostatečně razantní léčbě i přechod do chronicity se všemi důsledky pro pacienta. Cílem článku je poskytnout přehled o aktuálně dostupných a nejčastěji používaných preparátech pro léčbu akutní bolesti.

**Klíčová slova:** neopioidní analgetika, opioidy, koanalgetika, kompozitní preparáty, akutní bolest.

## Inpatients pharmacotherapy of acute pain, overview

Acute pain may result from injury, trauma, surgery, or medical procedures, and can lead to significant emotional, cognitive, and sensory consequences. Though acute pain, by definition, is short-lived and intensive, it can have significant and detrimental effects on the patient's quality of life, postoperative period and can lead to chronic pain states if left undertreated. The main goal of this article, is to provide the readers actually perspective of drugs which are used in acute pain management.

**Key words:** Non-opioid analgesic agents, opioids, adjuvant drugs, compound remedy, acute pain.

Klin Farmakol Farm 2009; 23(4): 174–178

### Seznam použitých zkratk

- DHC – dihydrokodein
- CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc
- FDA USA – Food and drug agency USA
- CNS – centrální nervový systém
- NSA – nesteroidní antiflogistika
- KV – kardiovaskulární
- COX-2 – cyklooxygenáza typu 2
- SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors = selektivní serotoninergní reuptake inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
- TNFα – tumor necrosis factor alfa

### Úvod

Akutní bolest má za cíl upozornit na hrozící poškození tkání. Bolest je podle IASP (International Association for the Study of Pain) definována jako subjektivně nepříjemný emocionální a smyslový prožitek spojený se skutečným či potenciálním poškozením tkání. Bolest je vždy subjektivní. Akutní bolest je symptomem a její úlohou je signalizace nemoci a poškození organismu. Většinou je dobře lokalizována a má mnohem kratší dobu trvání ve srovnání s chronickou bolestí (1). Akutní bolest můžeme podle dominujícího patofyziologického mechanismu rozdělit na nociceptivní a neuropatickou, v řadě případů se uplatňuje i kombinovaný mechanismus (kupř. posttraumatická bolest). V případě nociceptivní bolesti snižují práh excitability periferních noci-

senzorů převážně látky humorální povahy (substance P, neuropeptidy, TNFα, bradykinin apod.). Mezi další spouštěcí mechanismy patří mechanické a termické inzulty. Nociceptivní bolest může být somatická a viscerální. Neuropatická bolest vzniká poškozením nervových struktur. Dělíme ji na centrální typ (talamická bolest) a periferní typ (neuralgie). Nesprávně a neadekvátně léčená akutní bolest má celou řadu negativních patofyziologických důsledků nejen na kardiovaskulární a respirační systém, ale také v odpovědi imunitních a metabolických procesů. Klinika a algoritmus hodnocení akutní bolesti je nelehkým diferenciatně diagnostickým procesem,

při kterém musíme vzít v úvahu stavy a nemoci, které mohou bezprostředně nebo potenciálně ohrozit pacienta na životě, zejména při neuváženém zahájení analgetické léčby. Pečlivá diagnostika etiologie bolesti je nedílnou součástí léčby. V hodnocení akutní bolesti zjišťujeme nejenom její kvantitu, ale i kvalitu (obrázek 1). Kvantitativně se snažíme stanovit přibližnou intenzitu bolesti (hodnotící škály), kvalita nám pomáhá částečně objasnit patomechanismus a typ akutní bolesti. Obecně by optimální systémové analgetikum pro zvládnutí akutních epizod bolesti mělo splňovat určitý farmakologický profil. Toto „ideální“ analgetikum by mělo efektivním způsobem

**Tabulka 1.** Akutní bolest, základní dělení, klinická syndromologie

|                                                                            |                                           |                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Nociceptivní                                                               | a./somatická (řezavá, ostrá, tupá)        | Posttraumatická<br>Pooperační<br>Zánětlivá                                          |
|                                                                            | b./viscerální (kolikovitá, křečovitá)     | Perforace ulkusu<br>Pankreatitida<br>Urolitiáza, biliární kolika,<br>Porodní bolest |
| Neuropatická                                                               | Pálivá, bodavá, vystřelující              | Traumatické léze nervů a pletení<br>Hernie páteřních plotének, neuralgie            |
| Smíšená (nociceptivní + neuropatická)                                      | Difuzní, tlaková<br>Parestzie, dysestezie | Angiopatie<br>Akutní okluze tepenní<br>Cefalgie                                     |
| „Průlomová bolest“ (breakthrough pain)*                                    | Prudká, intenzivní, krátkodobá            | Onkologické nemoci,<br>chronická nádorová bolest                                    |
| *průlomovou bolest uvádíme v tabulce pouze pro její akutní charakteristiku |                                           |                                                                                     |

inhibovat bolest už po iniciační dávce, dále mít minimum nežádoucích účinků a různorodost aplikačních forem.

**Obrázek 1.** Příklady některých firemních hodnotících škál (algometrů) ke stanovení intenzity bolesti. Vlevo pro neverbální vyjádření, vpravo pro numerické hodnocení



Rozdělení analgetik podle žebříčku WHO

Analgetika I. stupně (neopioidní analgetika)

Paracetamol

V anglosaských zemích známý jako acetaminofen, je jedno z nejdostupnějších a nejrozšířenějších analgetik ve světě. Farmakokinetika je lineární, nežádoucí účinky jsou vzácné. Biodegradace probíhá v hepatocytech formou konjugace s kyselinou glukuronovou a nepatrném množství také s kyselinou sírovou (3). Maximální plazmatické analgeticky účinné koncentrace je dosaženo po perorálním podání dávky 1 000 mg přibližně za 45 minut, při rektální aplikaci cca za 3–4 hodiny a do 25 minut po intravenózní aplikaci paracetamolu. Přesný farmakodynamický mechanismus paracetamolu zůstává pořád nejasný. V roce 2002 byla objevena COX-1b izoforma (COX-3) v mozковém cortexu psů. COX-3 vykazovala inhibiční senzitivitu vůči paracetamolu u psů, nicméně u lidí je tento efekt doposud nejistý. Nynější důkazy podporují spíše inhibici centrální prostanoidní aktivity a působení na serotoninergní dráhy. To by vysvětlovalo lékový antagonismus mezi antiemetiky typu setronů a acetaminofenem (4). Klinické projevy hepatotoxicity po terapeutickém dávkování jsou extrémně zřídka. Efekt paracetamolu na trombocytární funkce nebyl potvrzen novějšími studiemi (5).

Metamizol

Metamizol patří mezi oblíbená neopioidní analgetika ve zdravotnických zařízeních v České

republice. Metamizol a jeho kompozitní spazmolytické preparáty s fempiverinem a pitofenonem mají výborný efekt u akutních viscerálních bolestí zejména s projevy koliky. Analgeticky výhodné jsou jeho kombinace s tramadolem a NSA. Geriatřičtí pacienti mohou mít prodloužen eliminací poločas. U některých pacientů při dlouhodobějším užívání dochází ke zvýšené míře ke vzniku neúčinného metabolitu – kyseliny rubazonové, která barví moč do červena. Dlouhodobé užívání může indukovat agranulocytózu a hapténovou trombocytopenii, a tím zvyšovat tendenci ke krvácení za určitých podmínek (6). Při rychlém parenterálním podání u atopických a senzibilizovaných jedinců mohou vznikat manifestní anafylaktoidní reakce. U pacientů alergických na pyrazolony a pyrazolidiny je kontraindikován (3).

K dalším lékům, které lze použít za podmínek akutních spazmogenních stavů v gastroenterologii, gynekologii a urologii patří parasympatolytický působící *butylskopolamin* a inhibitor fosfodiesterázy IV *drotaverin*. Butylskopolamin a drotaverin nemají ATC zařazení jako analgetika, nicméně se v klinické praxi používají ve výše zmíněných indikacích. Indikační opatrnost u hypotenzních pacientů a kardiaků je důležitá.

Nesteroidní antiflogistika-NSA (Non-Steroid Antiinflammatory Drugs)

Podání NSA u pacientů s akutní bolestí v podmínkách pooperační intenzivní péče vyžaduje adekvátní farmakologické znalosti a odlišnosti individuálních preparátů NSA, jejichž metabolismu, interakcí a potenciálně poškozujících účinků. Nelze pominout ani etiologii akutní bolesti, traumatickou nebo netraumatickou exarcebaci chronické bolesti. Potenciální toxicita NSA se může zvýraznit v podmínkách narušené nebo destabilizované homeostázy. Neselektivní inhibice syntézy prostanoidní

cesty může za určitých klinických podmínek mít při užívání i během relativně krátké doby závažné důsledky spočívající v deterioraci funkčního stavu pacienta (kupř. dysregulace renální perfuze vlivem suprese PGE2 v podmínkách dehydratace atd.) (7).

Vzhledem k velikosti indikační skupiny a její farmakochemické heterogenitě uvádíme pouze generika, která mají poměrně rychlý supresivní antinociceptivní vliv (tzn. rychlý nástup analgetického účinku) na akutní bolest a jsou v České republice nejčastěji používána ke zvládnutí akutních algických stavů.

Ibuprofen

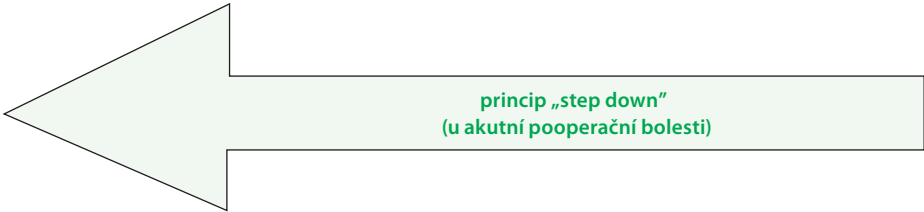
Derivát kyseliny propionové, který řadíme mezi neselektivní COX inhibitory je jedním ze základních a běžně dostupných NSA používaných v léčbě akutní bolesti. Indikační spektrum je široké, působí zejména na nociceptivní typ bolesti. K hlavním indikacím patří horečnaté a zánětlivé stavy, bolesti muskuloskeletálního aparátu, zubů, včetně krátkodobé terapie dysmenorey. Není dostupný v parenterální formě v ČR. Maximální denní dávka u dospělého je 2 400 mg (3).

Diklofenak

Deriváty kyseliny fenylacetové jsou silnými inhibitory prostaglandinové syntézy. Diklofenak má additivní analgetický efekt v kombinaci s paracetamolem a také výrazný opioidy-šetřící efekt v pooperační analgezií. Řadí se mezi neselektivní NSA, ale i přesto vykazuje o něco vyšší selektivitu pro COX-2. Doporučená „dosis pro die“ diklofenaku by neměla překročit 150 mg. Metabolizmus probíhá v játrech, vazba na plazmatické bílkoviny je výrazná. Potencionální rizika déletrvající terapie diklofenakem se manifestují na funkcích tzv. prostaglandin – dependentních orgánech (ledviny, žaludek). Zvýšená senzitivita je u geriatrických pacientů. Indikační spektrum je široké,

**Tabulka 2.** Analgetický žebříček WHO

| I. stupeň              | II. stupeň                                | III. stupeň – silná bolest                  |
|------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|
| – mírná bolest         | – středně silná bolest                    | Silné opioidy<br>+/- neopioidní analgetikum |
|                        | Slabé opioidy<br>+ neopioidní analgetikum |                                             |
| Neopioidní analgetikum |                                           |                                             |
| +/- adjuvantní látky   |                                           |                                             |



pokrývá vertebrogenní syndromy, exacerbace revmatologických nemocí a pooperační stavy, kde je výrazná prostanoidní a nociceptivní etiologie akutní bolesti.

Infuzní kombinace s centrálním myorelaxans ofenadrinem efektivně inhibuje patologický hypertonus kosterního svalstva, který je vyvolán reflexní algostimulací. Relativní kontraindikace platí zejména pro pacienty s hepato-renální hypofunkcí. Aktivní peptické léze, nespecifické střevní záněty a hemokoagulační poruchy by měly zůstat vždy absolutní kontraindikací. Denní infuzní dávka kompozitního diklofenaku (s ofenadrinem) je 300 mg v pomalé několika hodinové infuzi (3).

Nimesulid

Preferenční COX-2 inhibitor nimesulid má optimální vlastnosti pro zvládnutí akutní, zejména nociceptivní bolesti. Kromě základního farmakodynamického COX inhibičního efektu byl pozorován také supresivní vliv na syntézu proinflamačních cytokinů (TNF $\alpha$ , IL-1) a hydroxylový radikál (8). Nimesulid dosahuje poměrně rychle stabilní analgetické plazmatické koncentrace po perorálním příjmu. Dobrá absorpce z GIT, průnik hematoencefalickou bariérou a příznivé dávkovací intervaly jsou dalšími pozitivy této látky. Nevýhodou zůstává dostupnost pouze perorálních preparátů a časově omezené použití. K obecným kontraindikacím skupiny NSA se přidružuje hepatální dysfunkce. Doporučené a většinou klinicky postačující je 100 mg à 12 hodin ve formě granulátu nebo tablet.

Parecoxib

Parecoxib je inaktivní prodrug (předstupeň) selektivního COX-2 inhibitoru valdecoxibu, který je dostupný k intravenóznímu podání. Hlavní indikační pole je v multimodální terapii perioperační bolesti. Vzhledem k farmakokinetice parecoxibu je postačující dávkování jednou až dvakrát denně v dávce 20–40 mg. Opatrnost a hlavně adekvátní indikační spektrum pacientů jsou opodstatněné. Potencionální kardiovaskulární rizika, zejména trombotického charakteru při použití parecoxibu v perioperační analgezií po nekardiologických výkonech, nebyly prozatím nalezeny (9). Je nutno vytknout některá negativa této studie jako jsou heterogenní skupina operačních výkonů, různá velikost dávky a smíšená populace pacientů. Efekt zvýšeného kardiovaskulárního (KV) rizika je mezi jednotlivými COX-2 inhibitory rozdílný (kupř. rofecoxib vs. celecoxib), ovšem narůstá s délkou podávání. Nicméně nezanedbatelným faktorem je i pozitivní kardiovaskulární anamnéza.

Tabulka 3. Opioidní analgetika dostupná v léčbě akutní intenzivní bolesti u hospitalizovaných pacientů

| skupina                   | opiooid – generikum | dávka + interval             | způsob aplikace       | poznámka                                                           |
|---------------------------|---------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Čistí $\mu$ -agonisté     | morfin              | 5–10 mg<br>4–6 hod           | s.c., i.m., i.v. p.o. | IR perorální forma                                                 |
|                           | fentanyl            | 50–100 $\mu$ g/hod           | i.v., epidurálně      | velmi silné až nezvladatelné bolesti, pooperační bolest            |
|                           | sufentanil          | 5–15 $\mu$ g/hod.            | i.v., epidurálně      |                                                                    |
|                           | piritramid          | 7,5–15 mg<br>à 4–6 hod       | i.v., i.m., s.c.      |                                                                    |
| Parciální $\mu$ -agonisté | buprenorfin         | 300–600 $\mu$ g<br>à 6–8 hod | i.m., i.v., TDS       | mírné až středně silné bolesti. méně časté použití v akutní praxi. |

Analgetika II. stupně (slabé opioidy)

Tramadol

Atypicky centrálně účinkující slabý opiooid s tzv. duálním efektem. Tramadol vykazuje nižší afinitu k  $\mu$  receptorům a predominatní inhibiční vliv na zpětné vychytávání serotoninu. Ekvianalgetická dávka k 5–15 mg morfinu je 50–100 mg tramadolu u 70 kg pacienta. Pozitivně analgeticky působí na středně silnou akutní a chronickou bolest, včetně přiměřené úlevy i při neuropatických syndromech. Rizika dlouhodobého užívání tramadolu nejsou tak závažná jako u jiných skupin analgetik (opioidy, NSA). Objevit se může nauzea, vomitus, zejména při vyšším počátečním dávkování a dosažení „stropového efektu“. Opatrnost je nutná u pacientů léčených antidepresivy typu SSRI a epileptiků, u kterých může indukovat prokonvulzivní aktivitu (serotoninový syndrom). Vzhledem k jeho farmakokinetice je nutná opatrnost u nefropatií. Analgeticky potřebné dávkovací rozmezí jednotlivých aplikačních forem (inj. sol., gtt. p.o., tbl.) se pohybuje mezi 50–100 mg pro dosis.

Z dalších látek této skupiny je nutno připomenout kodein a jeho derivát dihydrokodein (DHC), jejichž analgetická mohutnost roste v kombinacích s paracetamolem a je výrazně ulevující od středně silné nádorové i nenádorové bolesti. Kodein se přibližně v 10 % bioaktivací mění na morphin. Za určitých podmínek ho lze použít k léčbě akutní bolesti, nicméně DHC většinou používáme v chronické paliativní péči vzhledem k pomalejšímu nástupu potřebného analgetického účinku (retardovaná forma). Relativní nevýhodou je pouze perorální aplikační forma. Mezi hlavní kontraindikace patří jakákoliv forma CHOPN.

Analgetika III. stupně (silné opioidy)

Čistí opioidní  $\mu$ -agonisté zůstávají hlavním pilířem v léčbě silné až nezvladatelné akutní bolesti. Postrádají „ceiling effect“ (stropový

účinek), který lze běžně pozorovat u slabých opioidů a parciálních  $\mu$ -agonistů (buprenorfin), mají velkou afinitu a vnitřní aktivitu preferenčně na  $\mu$  receptorech. Ta odpovídá za jejich dobrý analgetický profil, ale i za celou řadu vedlejších nežádoucích účinků, které jsou dávkově dependentní. V pooperační periodě, nauzea a vomitus dobře reagují na ondansetron a dexametazon. Předávkování a respirační opioidní depresi lze řešit použitím čistého  $\mu$ -antagonisty – naloxonu. Výběr vhodného opioidu pro konkrétního pacienta podléhá značné interindividuální variabilitě. Rotace opioidů, známá z algeziologické praxe léčby chronické nádorové bolesti, se zde uplatňuje také, ale v podstatně menší míře. Indikace k rotaci je intolerance a negativní analgetická odpověď u akutní bolesti (7). Preparáty s řízeným uvolňováním jsou pro léčbu akutní bolesti nevhodné, proto je v článku ani neuvádíme. Je třeba mít na paměti, že pacient s parenterálním příjmem opioidů musí být pečlivě sledován!

Přehled opioidů, které jsou k dispozici pro zvládnutí akutní bolesti, uvádí tabulka 3. Orientační dávkovací schémata platí pro dospělé pacienty.

Adjuvantní látky

Některé speciální akutní bolestivé stavy nemusí dostatečně reagovat na standardní analgetika a optimální kontrola bolesti je následně nedostatečná. Posttraumatické léze nervů a pletení (včetně postamputačních fenoménů), spondyloneurochirurgické zákroky, z neoperačních příčin herpetické neuralgie a některé typy dekompenzovaných neurologických onemocnění vyžadují přidání tzv. koanalgetik neboli adjuvantních analgetik. Jejich použití patří do rukou specialistů zejména v oboru léčby bolesti.

**Antagonisté N-methyl D-aspartát – recepto-  
rů (ketamin)** modifikují spinální a supraspinální procesy přenosu nociceptivní informace. Snižují allodynii a hyperalgezií a celkovou spotřebu analgetik. Racionální indikační rozvaha je důle-

žitá kvůli řadě nežádoucích účinků. Po podání nízkých dávek je manifestace vedlejších účinků ojedinělá. Ketamin zlepšuje komfort a responzivit u opioidy u pacientů s nezvladatelnými formami akutní bolesti (7).

**Alfa-2 agonisté** (kupř. *klonidin*) také zkvalitňují analgezi, ale jejich limitace plynou z četných nežádoucích kardiovaskulárních účinků (10). Jejich použití v léčbě akutní bolesti zůstává „off label“. **Antikonvulziva** mají membrány stabilizující efekt na neurony, který postrádají běžná analgetika a anodyna, a který lze s výhodou využít k optimálnímu zvládnutí akutní neuropatické bolesti. *Gabapentin* podaný prvních 24 hodin po radikální mastektomii, spinálních výkonech a hysterektomii signifikantně snižoval konzumpci analgetik a zlepšoval kvalitu analgezie (11). Nevýhodou zůstává delší saturační doba pro dosažení potřebných antineuropatických plazmatických koncentrací, pouze perorální aplikační forma a nutnost dalšího klinického zkoumání v podmínkách akutní perioperační bolesti.

Perioperační analgezie

Se středně silnou až velmi silnou akutní bolestí se setkáváme nejčastěji v souvislosti s operačním výkonem nebo traumatem.

Rozsah a spektrum chirurgických výkonů nás neustále nutí přizpůsobovat a zdokonalovat techniky a metody efektivního potlačení akutní pooperační bolesti. Nové chirurgické trendy se především specializují na miniinvasivní přístup (robotická resekční a rekonstrukční chirurgie), což vede k menší traumatizaci tkání, a také výskytu bolesti.

Multimodální doplňovaná analgezie

U pacientů bez anesteziologických regionálních katéetrových technik je důležitý systémový multimodální farmakologický přístup k potlačení pooperační bolesti. V multimodálním přístupu lze individuálně uplatnit různé aplikační formy podávaných analgetik. Záleží na typu a rozsahu výkonu, na časové fázi pooperační periody, v které se pacient nachází. Základem je *princip „step down“*, tzn. že intenzita pooperační bolesti je největší bezprostředně po výkonu, poté následně postupně klesá, úměrně k tomu volíme i analgetika (viz tabulka 2).

Podstatou je oslabit a/nebo zcela potlačit jednotlivé etiologické komponenty neboli patofyziologické složky bolesti. Účelem je dosáhnout takové kombinace jednotlivých skupin analgetik, při které dojde ke snížení nežádoucích účinků a dosažení synergizmu. Optimální doplňovaná

Tabulka 4. Příklady některých složených analgetických směsí a jejich obchodní názvy

| Název            | Složení                                                                                         |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Acifein          | Acidum acetylsalicylicum 250 mg, Paracetamol 200 mg, Coffeinum 50 mg                            |
| Acylcoffin       | Acidum acetylsalicylicum 450 mg, Coffeinum anhydricum 50 mg                                     |
| Algifen tbl      | Metamizolum natricum 500 mg, Pitofenoni hydrochloridum 5,25 mg, fempiverinii bromidum 0,1 mg    |
| Alnagon          | Acidum acetylsalicylicum 380 mg, Codeini phosphas 20 mg, Phenobarbitalum 20 mg, Coffeinum 80 mg |
| Ataralgin        | Paracetamol 325 mg, Guaifenesinum 130 mg, Coffeinum 70 mg                                       |
| Humex            | Paracetamol 500 mg, Chlorphenaminum 4 mg                                                        |
| Korylan          | Paracetamol 325 mg, Codeini dihydrogenophosphas hemihydricus 28,73 mg (= Codeinum 21,17 mg)     |
| Neo-cephyl       | Acidum acetylsalicylicum 330 mg, Coffeinum 36,6 mg                                              |
| Panadol extra    | Paracetamol 500 mg, Coffeinum 65 mg                                                             |
| Panadol ultra    | Paracetamol 500 mg, Codein 8 mg, Coffeinum 30 mg                                                |
| Saridon          | Paracetamol 250 mg, Propyphenazonum 150 mg, Coffeinum 50 mg                                     |
| Solpadeine       | Paracetamol 500 mg, Codeini 8 mg, Coffeinum 30 mg                                               |
| Talvosilen forte | Paracetamol 500 mg, Codein 30 mg                                                                |
| Tomapyrin        | Acidum acetylsalicylicum 250 mg, Paracetamol 200 mg, Coffeinum 50 mg                            |
| Ultracod         | Paracetamol 500 mg, Codein 30 mg                                                                |
| Valetol          | Propyphenazonum 300 mg, Paracetamol 150 mg, Coffeinum 50 mg                                     |
| Zaldiar          | Tramadoli hydrochloridum 37,5 mg a Paracetamol 325 mg.                                          |

léčba má pozitivní vliv na spotřebu opioidů (opioidy-šetřící efekt) a zlepšuje i komfort regionálních technik analgezie. Nejčastější systémové kombinace obsahují neopioidní analgetikum + opioidy, (kupříkladu: nesteroidní antiflogistikum + opioid (slabý/silný), ev. jejich potenciace s paracetamolem anebo metamizolem). Po uvážlivém zhodnocení lze k potenciaci efektu přidat adjuvantní analgetika (např. některé typy antikonvulziv), zejména v případech signifikantního podílu akutní neuropatické bolesti (neuralgie, spondylochirurgie, postamputační fenomény) (12).

Koncept preemptivní analgezie

To, zda je racionální začít řešit akutní pooperační bolest ještě před jejím vznikem (tzv. preemptivní analgezie), zůstává doposud sporné. Některé práce přinesly pozitivní, jiné negativní výsledky. I přesto se ukazuje, že u vybraných typů operačních výkonů může optimálně zvolená kombinace neopioidních analgetik v rámci premedikace oslabit intenzitu nociceptivní odpovědi a centrální senzitivizaci na operační trauma (13). Nutnost dalších studií a klinického výzkumu je nepostradatelná.

Anesteziologické techniky

K těmto technikám řadíme metody výlučně spadající do kompetence anesteziologů, proto nejsou z farmakologického aspektu zmíněny vůbec.

Kompozitní a lokální preparáty

Tyto přípravky se v nemocničních podmínkách používají zcela výjimečně nebo vůbec. Praktické uplatnění nachází v domácí péči k potlačení akutní bolesti. Uvádíme pouze okrajově.

*Kombinované přípravky* obsahující více léčivých látek jsou běžnou praxí v léčbě akutní bolesti, hlavně v podmínkách domácí péče. Využití různých mechanismů účinku jednotlivých léčivých látek a tlumení bolesti na různých úrovních, tedy zvýšení účinnosti a snížení nežádoucích účinků a toxicity, jsou hlavní důvody širokého uplatnění kombinovaných analgetických přípravků. Jádro složených přípravků tvoří analgetikum, buď opioidního typu (př. kodein, dihydrokodein, tramadol) a/nebo neopioidního typu (paracetamol, nesteroidní analgetika či acetylsalicylová kyselina), další složkou může být sedativum barbiturátového typu (fenobarbitalum) nebo nebarbiturátového typu (kupř. difenhydramin). Metaanalýzy ukázaly, že kombinovaná léčba opioidním analgetikem s anilidovým (paracetamolem) vykazuje synergický analgetický efekt. Kombinace opioidních analgetik s paracetamolem nemají na rozdíl od nesteroidních antirevmatik závažná gastrointestinální, kardiovaskulární nebo renální rizika. Jsou proto vhodné zvláště pro pacienty, u nichž jsou NSA kontraindikována (14).

V léčbě akutní bolesti si *lokálně aplikovaná NSA* našla široké uplatnění hned z několika důvodů. Systémové podávání NSA je v mnoha

případech komplikováno vznikem žaludečních a peptických vředů. Místní aplikací NSA se snižuje výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků v porovnání s perorálním podáváním stejných účinných látek (15). Nižší výskyt systémových nežádoucích účinků u místně aplikovaných NSA je zapříčiněno mnohem menší plazmatickou koncentrací léčivé látky podávané lokálně oproti perorálnímu podání stejné dávky. Další výhodou lokálně aplikovaných NSA je cílení léčiva přímo na místo zánětu a bolesti. Vstřebávání topických NSA probíhá difuzí na základě koncentračního spádu. Vliv na míru vstřebávání má nejen technologické zpracování a použití rozdílných pomocných látek, ale i hydratace kůže a rozdíly ve vaskularizaci v podkoží, dále doba aplikace a použití obvazu či okluze po aplikaci. Pro snadnou aplikaci a lepší vstřebatelnost jsou nejvíce oblíbené ze všech polotuhých lékových forem transdermální gely. V klinických studiích byla zaznamenána průměrná míra odpovědi placebem léčených pacientů 39% (v rozmezí 8–75%), oproti lokálně aplikovaným NSA 65% (v intervalu 41–100%) (16). Nejčastěji sledovanými léky v klinických studiích byly ketoprofen, felbinak, ibuprofen, piroxikam, benzydamin a indometacin. Z výsledků metaanalýz vyplývá, že místně aplikovaná NSA jsou účinná a bezpečná v léčbě akutní bolesti po dobu jednoho až dvou týdnů (17).

Závěr

Léčba bolesti, podobně jako všechny ostatní odvětví a vědní disciplíny medicíny, podléhá neustálé progresi. Moderní lékařský výzkum je v dnešní době orientován zejména na molekulární a subcelulární úroveň. Molekulární neuro-pato-fyziologie bolesti obecně představuje galaxii, ve které musíme ještě ze značné části podrobněji prozkoumat vzájemné interakce a modulace. Tím si následně otevřeme i nové farmakoterapeutické možnosti. I nadále bude

potřebný vývoj nových skupin analgetik s vysokým bezpečnostním profilem vhodným i pro polymorbidní a rizikové pacienty.

Informace o bolesti, její léčbě a organizaci algeziologie v ČR najdete na [www.pain.cz](http://www.pain.cz).

Literatura

1. Rokyta R, Kršiak M, Kozák J, et al. Bolest, Tigis, Praha, 2006.
2. Málek J, Ševčík P, et al. Léčba pooperační bolesti. Aeskulap Mladá Fronta, Praha, 2009, p. 143.
3. SPC jednotlivých léků dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
4. Oscier DC, Miller WJ. Peri-operative use of paracetamol, Anaesthesia, 2009; 64: p. 65–72.
5. Galliard-Grigioni KS, et al. Influence of combinations of acetylsalicylic acid, acetaminophen, and diclofenac on platelet aggregation. Eur. J. Pharmacol., 2008; 595(1–3): 65–68.
6. Leštiansky B, Hák M, Hříb R. Analgetická léčba nádorové bolesti v urologii, Urol. pro praxi 2009; Solen, No. 2, p. 91–93.
7. Macintyre P, et al. Acute Pain Management: Scientific evidence 2<sup>nd</sup> edition, NHMRC, 2005; p. 39–72.
8. Rainsford, D, K, Nimesulid. Actions and uses., Birkhauser, 2005; p. 145–187.
9. Schul S, et al. Cardiovascular safety of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors parecoxib and valdecoxib in the postoperative setting: an analysis of integrated data. Anesth. Analg., 2009; 108: p. 299–307.
10. Málek J, et al. Alfa-2 agonisté v léčbě bolesti, Bolest, 2008; 11, suppl. 2, p. 24.
11. Rowbotham, J, D, Gabapentin: a new drug for postoperative pain?, BJA, 2006; 96(2): p. 152–155.
12. Power I. Recent advances in postoperative pain therapy, Br. J. Anaesth., 2005; 95: p. 43–51.
13. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia, Am. Fam. Physician, 2001; 63: p. 1979–1984.
14. Červený R. Léčba akutní a průlomové bolesti v ambulanci praktického lékaře, Practicus, 2008.
15. Evans JMM, et al. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case – control study. BMJ 1995; 311: 2226.
16. Mason L, Moore RA, Edwards JE, Derry S, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis, BMC Family Practice, 5(10): 2005.
17. Moore RA, Tramèr MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ. Quantitative systematic review of topically applied nonsteroidal antiinflammatory drugs, BMJ, 316: 1998.

Tabulka 5. Lokálně aplikované NSA a jejich obchodní názvy

| Účinná látka | Název lokálního léčivého přípravku |
|--------------|------------------------------------|
| Diklofenak   | Dolmina gel                        |
|              | Flector EP Gel                     |
|              | Almiral                            |
|              | Olfen Gel                          |
|              | Veral                              |
|              | Veral NeoEmulgel                   |
|              | Voltaren                           |
|              | Diky                               |
|              | Dolgit                             |
|              | Flector EP Tissugel                |
| Ibuprofen    | Ibalgin                            |
|              | Ibu-hepa                           |
|              | Panafen                            |
|              | Solpaflex                          |
|              | Urgo 5% Ibuprofen                  |
| Indometacin  | Indobene                           |
|              | Elmetacin                          |
|              | Vonum Cutan                        |
| Ketoprofen   | Profenid gel                       |
|              | Fastum gel                         |
|              | Ketonal 5%                         |
|              | Prontoket spray                    |
|              | Prontoflex                         |
|              | Ketoprofen spray CYA               |
| Naproxen     | Emoxen gel                         |
| Piroxikam    | Hotemin                            |

**MUDr. Boris Leštianský**  
Centrum pro léčbu bolesti a Acute Pain Service,  
Anesteziologicko-resuscitační klinika  
LF MU a FN u sv. Anny  
Pekařská 53, 656 91 Brno  
[lestiansky@fnusa.cz](mailto:lestiansky@fnusa.cz)