

jiný způsob léčby nebo na třetí stupeň analgetického žebříčku, pokud je bolest intenzivní.

3. stupeň: silné opioidy. Historie užívání opioidů sahá hluboko do historie lidstva. Opium je užíváno přibližně tři tisíce let. Začátkem 19. století Sertürner objevil morfin, který se od té doby užívá v medicíně k tišení bolesti. Morfin je hlavním alkaloidem opia, sušené šťávy z nezralých makovic. Dnes máme k dispozici kromě morfinu několik dalších opioidů. Hovoříme o exogenních opioidech, ale organismus produkuje vlastní opioidy, endogenní (beta endorfin, enkefaliny, dynorfin a endomorfiny). Endogenní opioidy jsou produkovány v mozku, míše a některých dalších tkáních. Jsou zapojeny do různých fyziologických procesů, ale jejich hlavní rolí je ovlivňování bolesti. Nejvíce receptorů je na sestupné inhibiční dráze pro bolest. Exogenní opioidy jsou přirozené (morfin, kodein a thebain), polosyntetické (diacetylmorfin – heroin, hydromorfon a oxykodon) a syntetické (pethidin, fentanyl, sufentanil...). Působí na opioidních receptorech jako agonisté, nebo antagonisté. Jsou 4 základní typy těchto receptorů: μ , κ , δ a ORL (opioid receptor-like receptor), ten má však negativní úlohu v tlumení bolesti. Je obsazován orfaninem a potlačuje aktivitu opioidních receptorů, snižuje práh bolesti a může se uplatnit při vzniku hyperalgie, tj. zhoršení bolesti v důsledku toxického působení opioidů (11). Podle vztahu opioidu k receptoru rozlišujeme čisté agonisty, parciální agonisty a antagonisty.

Nová klasifikace rozlišuje 2 typy opioidů: konvenční a atypické. Mezi konvenční patří morfin, hydromorfon, fentanyl, methadon a další agonisté μ receptorů, atypické opioidy jsou tramadol, buprenorfin a tapentadol. Atypické opioidy jsou velmi účinná analgetika, která se od konvenčních opioidů liší další specifickou působností (12). Tramadol je čistý agonista μ receptorů, ale navíc inhibuje zpětné vstřebávání serotoninu a částečně i noradrenalinu. Buprenorfin je derivát thebainu, odlišný silnou afinitou k μ receptoru, ale menší vnitřní aktivitou na tomto receptoru. Navíc je antagonistou κ receptoru. Právě jeho vysoká afinita k μ receptoru je důvodem jeho užití pro léčbu drogově závislých v sublingvální tabletě buď v čisté formě, nebo v kombinaci s naloxonem. V současné

době jsou k dispozici opioidy ve formě s prodlouženým účinkem (retardované) a některé z nich ve formě s bezprostředním uvolňováním (IR–immediate release).

Pro chronickou bolest se nejčastěji užívají opioidy s prodlouženým uvolňováním, aby pokryly analgetickým působením 24 h trvající chronickou bolest. Zvláštní formou jsou transdermální lékové formy opioidů buprenorfinu a fentanylu. Náplast s buprenorfinem se mění po 84 až 92 hodinách, ale v poslední době se na trhu objevil buprenorfin s doporučenou výměnou stejně jako fentanyl, tj. po 72 hod. Fentanyl je ještě v ultrarychlé transdukční formě, určený jen pro pacienty s nádorovou bolestí pro průlomovou bolest s aplikací sublingválně, bukalně a intranazálně. Toto je však téma mimo rámec tohoto článku.

Injekční formy opioidů nejsou indikovány pro běžnou léčbu chronické bolesti. Mimo jiné jsou rizikové pro větší sklon navodit syndrom závislosti, zvláště při častějším podávání.

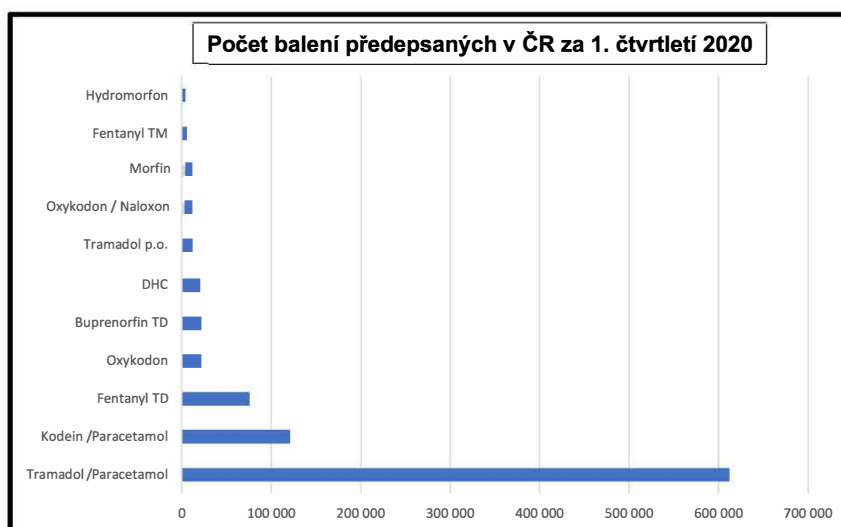
V algeziologii se užívají silné opioidy (Obr. 2): morfin (např. Vendal), oxykodon (Oxycontin, Oxykodon...), hydromorfon (Palladone), tapentadol (Palexia Retard) a nově methadon, který byl dříve určen jen pro odvykací léčbu drogově závislých nemocných. Oxykodon je agonista μ i κ receptorů. Náplastové formy fentanylu (Fentalis, Durogesic, Matrifen, Adolor, Dolforin, Fentanyl...) se mění po 3 dnech, (72 hodinách) buprenorfin (Transtec, Bupretec,

Buprenorphine za 3 a ½ dne, 84 h, tedy 2× týdně, jen u Buprenorfinu Actavis je doporučena výměna po 3 dnech). Jeden z významných vedlejších účinků opioidů je vyvolání zácpy, což je způsobeno obsazením μ receptorů v myenterickém plexu střeva (plexus myentericus Auerbachii) a inhibicí uvolňování acetylcholinu. Antidotem tohoto účinku je antagonist μ receptorů naloxon, který je součástí kombinovaného přípravku oxykodon/naloxon v poměru 2 : 1 pod originálním názvem Targin a další generika stejného složení.

Metabolismus opioidů a interakce opioidů

Morfin podléhá glukuronidaci a metabolity jsou morfin-3-glukuronid s antinocitivními účinky, zodpovědný za neurotoxicitu a nežádoucí účinky, a druhý metabolit morfin-6-glukuronid, 50× potentnější agonista μ receptoru. Renální selhávání vede k rozvoji tolerance a neurotoxicity z důvodu hromadění obou metabolitů. Další opioid, hydromorfon, je též metabolizován glukuronidací, a to na hydromorfon-3-glukuronid, který je oxykodon z 92 % metabolizován na noroxykodon a z 5 % na oxymorfon, oba metabolity jsou analgeticky účinné. Další opioidy nemají významné aktivní a toxické metabolity. Fentanyl je metabolizován na neaktivní metabolity. Účinnost zvyšují inhibitory CYP3A4 a snižují induktory tohoto enzymového systému. Buprenorfin je charakteristický velmi pomalým uvolňováním

Obr. 2. Spotřeba opioidů v ČR – počet předepsaných balení v 1. čtvrtletí 2020 (19)



Fentanyl TM – transdukční, tramadol p. o. – perorální. Buprenorfin a fentanyl TD – transdermální, všechny ostatní opioidy zde uvedené jsou perorální