

FARMAKOTERAPIE REVMATICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

Kniha vyšla za laskavé podpory společností:



GENERÁLNÍ SPONZOR



abbvie



HLAVNÍ SPONZOŘI



Pracujeme společně pro zdravější svět™



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

IBI, spol. s r. o.®



 **Bristol-Myers Squibb**

SANOFI GENZYME 

G B
C A MEMBER OF  **fidia**
Group



**Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.,
Prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc., Prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D.,
Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., MUDr. Marta Olejárová, CSc.,
MUDr. Michal Tomčík, Ph.D., Doc. MUDr. Jakub Závada, Ph.D.,
Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc., a kolektiv**

FARMAKOTERAPIE REVMATICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků nenesou žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele.

© Karel Pavelka, Jiří Vencovský, Ladislav Šenolt, Pavel Horák, Marta Olejárová, Michal Tomčík, Jakub Závada, Jan Štěpán, 2017

© Maxdorf, 2017

Illustrations © Maxdorf, 2017

Cover layout © Maxdorf, 2017

Cover photo © iStockphoto.com / markusblanke

Vydal Maxdorf s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4; e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz; **Jessenius®** je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Odpovědný redaktor: **Ing. Veronika Pátková, Martina Špičková**

Ilustrace: **Mgr. Veronika Mrázová, Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**

Sazba: **Blanka Filounková**

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-537-8

HLAVNÍ AUTOŘI

- Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
- Prof. MUDr. Jiří Vencovský, DrSc., Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
- Prof. MUDr. Ladislav Šenolt, Ph.D., Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
- Prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., III. interní klinika-NRE, FN Olomouc a LF UP v Olomouci
- MUDr. Marta Olejárová, CSc., Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
- MUDr. Michal Tomčík, Ph.D., Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
- Doc. MUDr. Jakub Závada, Ph.D., Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
- Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc., Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha

SPOLUAUTOŘI

- MUDr. Tereza Barochová, Revmatologický ústav, Praha
- Doc. MUDr. Radim Bečvář, CSc., Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
- MUDr. Kristýna Bubová, Revmatologický ústav, Praha
- MUDr. Hana Ciferská, Ph.D., Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
- MUDr. Šárka Forejtová, Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
- MUDr. Kateřina Jarošová, Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
- MUDr. Heřman Mann, Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
- MUDr. Olga Šléglová, Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
- MUDr. Jiří Štolfa, Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
- MUDr. Dana Tegzová, Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha
- MUDr. Jana Tomasová Studýnková, Ph.D., Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha

RECENZENT

- Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc., II. interní gastroenterologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

KOORDINÁTOR

- Veronika Špinglová, Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha

GRANTOVÁ PODPORA

Podpořeno Ministerstvem zdravotnictví České republiky, Institucionální podporou Koncepčního rozvoje výzkumné organizace č. 023728.

Podpořeno granty AZV-16-33542A, AZV-16-33574A, AZV-16-33746A, AZV-15-34065A, GAUK 214615, AZV-17-33127A

Vnitřní grant Univerzity Palackého: IGA_LF_2017_015 a AZV 15-28659A

Z RECENZNÍHO POSUDKU

V klinické medicíně je význam každé disciplíny určován jejím terapeutickým potenciálem; v klinické revmatologii má těžiště ve farmakoterapii, jejíž rozvoj byl historicky i precipitujícím opodstatněním pro vznik speciálního pracoviště, tj. Revmatologického ústavu (dř. Výzkumného ústavu chorob revmatických), v roce 1952. Výstižně to vyjádřil jeho první ředitel, prof. MUDr. František Lenoč, DrSc., poslední větou svého posledního díla „Dějiny naší revmatologie“ z roku 1970 (ed. Pavelka K, 1995): „...končí historie a začíná dnešek.“ Prakticky všechno, na čem stojí současná farmakoterapie revmatických chorob, je dílem gradujících možností z doby existence tohoto pracoviště, nyní mezinárodně etablovaného vědeckého a odborného institutu, jehož rozšířený pracovní kolektiv je nezpochybnitelným garantem 3E (Evidence-Expertise-Exchange) kvality posuzovaného rukopisu. Dílo je primárně určeno všem léčícím lékařům, kteří přicházejí ve své každodenní klientele do styku s revmatickými pacienty, přirozeně, že na prvním místě ordinujícími revmatologům. Inspirativní podněty v něm – samozřejmě – najdou i pracovníci základního výzkumu se vztahem k experimentální revmatologii a k novým léčivům pro revmatické pacienty. Tím je dán i editorský přístup se vstupní expresivní charakteristikou jednotlivých kapitol, důrazem na didaktické formulace vlastního textu s početnými tabelárními přehledy a stručným přehledem referencí pro hlubší studium. Úspěšně tak navazuje na první monografickou verzi o revmatologické farmakoterapii z roku 2005. Vydání této monografie v nakladatelství Maxdorf bude skutkem, který přesahuje jeho esenciálně odborný význam, protože se nepochybně zobrazí i v obtížně měřitelném zkvalitnění péče o pacienty s revmatickými chorobami, tj. v celospolečenském dopadu.

Hradec Králové, září 2017

Prof. MUDr. Zbyněk Hrnčíř, DrSc.

ČÁST I OBECNÁ

1 Všeobecný úvod

Karel Pavelka 15

2 Analgetika

Olga Šléglová 17

- 2.1 Úvod 17
- 2.2 Definice bolesti a její výskyt 17
- 2.3 Klasifikace a patofyziologie bolesti 18
- 2.4 Obecné schéma farmakoterapie bolesti 19
- 2.5 Neopioidní analgetika 20
- 2.6 Opioidy 21
- 2.7 Adjuvantní analgetika 26
- 2.8 Doporučené postupy u různých typů bolesti 28
- 2.9 Závěr 32

3 Systémová nesteroidní antirevmatika

Šárka Forejtová 33

- 3.1 Úvod 33
- 3.2 Historie 33
- 3.3 Mechanismus účinku 33
- 3.4 Klinická farmakokinetika 36
- 3.5 Farmakologická variabilita 37
- 3.6 Lékové interakce NSA 38
- 3.7 Indikace podávání NSA 38
- 3.8 Klasifikace nesteroidních antirevmatik 39
- 3.9 Toxicita NSA 41

4 Lokální nesteroidní antirevmatika

Kristýna Bubová 47

- 4.1 Farmakokinetika 47
- 4.2 Klinická účinnost a použití 48
- 4.3 Bezpečnost 49

5 Syntetické konvenční choroby modifikující léky

Jakub Závada 50

- 5.1 Úvod 50
- 5.2 Methotrexát 52
- 5.3 Sulfasalazin 55
- 5.4 Leflunomid 58
- 5.5 Antimalarika 60
- 5.6 Kombinovaná léčba csDMARD u revmatoidní artritidy 62

6 Syntetické cílené choroby modifikující léky (cílené inhibitory intracelulární signalizační kaskády)

Jakub Závada, Jiří Vencovský 64

- 6.1 Úvod 64
- 6.2 Inhibitory Janusových kináz 64
- 6.3 Inhibitory fosfodiesterázy 66
- 6.4 Závěr 67

7 Biologické léky užívané v revmatologii

Jiří Vencovský 69

- 7.1 Úvod 69
- 7.2 Charakteristika biologických léků 70
- 7.3 Biosimilární léky 70
- 7.4 Přehled biologických léků a jejich použití v revmatologii 73

8 Imunosupresiva

Jakub Závada 84

- 8.1 Úvod 84
- 8.2 Cyklofosamid 85
- 8.3 Azathioprin 86
- 8.4 Cyklosporin A 87
- 8.5 Mykofenolát mofetil 89

9 Glukokortikoidy

Ladislav Šenolt 91

- 9.1 Úvod 91
- 9.2 Mechanismus účinku 91
- 9.3 Systémové glukokortikoidy 94
- 9.4 Lokální glukokortikoidy 97

10 Symptomaticky pomalu působící léky u osteoartrózy (SYSADOA)

Karel Pavelka 99

- 10.1 Úvod 99
- 10.2 Glukosamin 100
- 10.3 Diacerein 100
- 10.4 Chondroitin sulfát 101
- 10.5 Výtažek z avokáda a sóji – piascledin 103
- 10.6 Kyselina hyaluronová 105

11 Radiosynoviortéza

Jana Tomasová Studýnková 109

- 11.1 Úvod 109
- 11.2 Historie 109
- 11.3 Mechanismus účinku 109

11.4	Indikace radiosynoviortézy	110
11.5	Kontraindikace radiosynoviortézy	110
11.6	Používané radionuklidy	110
11.7	Dávkování	111
11.8	Postup při aplikaci	111
11.9	Účinnost a její hodnocení	111
11.10	Bezpečnost aplikace radionuklidů	112
11.11	Závěr	112
12	Farmakoterapie v graviditě a v laktaci	
	<i>Dana Tegzová, Jiří Vencovský</i>	114
12.1	Úvod	114
12.2	Zvažovaná doporučení EULAR	115
12.3	Principy možné terapie v graviditě	115
12.4	Principy možné terapie v laktaci	117
12.5	Nejčastější antirevmatické léky a jejich vztah ke graviditě a laktaci	117
12.6	Biologická terapie	119
12.7	Závěr	120

ČÁST II SPECIÁLNÍ

13	Revmatoidní artritida	
	<i>Jiří Vencovský, Heřman Mann, Jakub Závada, Karel Pavelka, Ladislav Šenolt</i>	125
13.1	Úvod	125
13.2	Etiopatogeneze revmatoidní artritidy	127
13.3	Diagnóza revmatoidní artritidy	128
13.4	Hodnocení aktivity a funkčního stavu	128
13.5	Hodnocení strukturální progresy	130
13.6	Obecné principy léčby revmatoidní artritidy	130
13.7	Léčiva používaná k terapii revmatoidní artritidy	131
13.8	Imunogenita	133
13.9	Strategie léčby revmatoidní artritidy	133
13.10	Redukce léčby u pacientů v remisi	135
13.11	Závěr	136
14	Farmakoterapie juvenilní idiopatické artritidy	
	<i>Kateřina Jarošová</i>	138
14.1	Úvod	138
14.2	Farmakologická léčba	138
15	Terapie systémového lupus erythematoses	
	<i>Pavel Horák</i>	143
15.1	Úvod	143
15.2	Diagnostika SLE	143
15.3	Klasifikační kritéria choroby	145
15.4	Hodnocení aktivity nemoci	145
15.5	Léčba SLE	145
16	Systémová sklerodermie	
	<i>Michal Tomčík</i>	152
16.1	Úvod	152
16.2	Farmakologická léčba	153
16.3	Nefarmakologická léčba	163
16.4	Závěr	163

17	Idiopatické zánětlivé myopatie	
	<i>Heřman Mann, Jiří Vencovský</i>	165
17.1	Úvod	165
17.2	Obecný přístup k léčbě IZM	165
17.3	Úvodní léčba IZM	167
17.4	Přístup k léčbě nemocných s nepříznivou prognózou nebo nedostatečnou odpovědí na úvodní léčbu	169
17.5	Cvičení	171
17.6	Léčba extramuskulárních projevů IZM	171
17.7	Léčba sporadické myozitidy s inkluzními tělísky	172
18	Sjögrenův syndrom	
	<i>Pavel Horák</i>	173
18.1	Úvod	173
18.2	Laboratorní nálezy	174
18.3	Diagnostika	174
18.4	Klasifikační kritéria	174
18.5	Léčba	175
19	Terapie smíšené choroby pojiva	
	<i>Pavel Horák</i>	177
19.1	Úvod	177
19.2	Klinické manifestace MCTD	177
19.3	Prognóza	178
19.4	Diagnostika	178
19.5	Léčba	178
20	Vaskulitidy	
	<i>Radim Bečvář, Tereza Barochová</i>	180
20.1	Úvod	180
20.2	Vaskulitidy velkých cév	181
20.3	Vaskulitidy středních cév	187
20.4	Vaskulitidy malých cév	189
21	Spondyloartritidy	
	<i>Karel Pavelka</i>	201
21.1	Úvod	201
21.2	Léčba axiálních spondyloartritid	203
22	Psoriatická artritida	
	<i>Jiří Štolfa</i>	215
22.1	Úvod	215
22.2	Hodnocení psoriatické artritidy	216
22.3	Léčba psoriatické artritidy	217
22.4	Doporučení pro léčbu a monitoraci psoriatické artritidy	221
23	Reaktivní artritidy	
	<i>Karel Pavelka</i>	225
23.1	Úvod	225
23.2	Diagnóza	225
23.3	Léčba	226
24	Lymeská artritida	
	<i>Karel Pavelka</i>	229
24.1	Úvod	229
24.2	Laboratorní diagnostika	230
24.3	Léčba	231

24.4	Závěr	232	29	Fibromyalgie	
25	Revmatická horečka			<i>Marta Olejárová</i>	312
	<i>Hana Ciferská</i>	233	29.1	Úvod	312
25.1	Úvod	233	29.2	Léčba	313
25.2	Léčba	233	30	Komplexní regionální bolestivý syndrom (algodystrofický syndrom)	
25.3	Prognóza	234		<i>Marta Olejárová</i>	317
26	Terapie krystaly indukovaných onemocnění	235	30.1	Úvod	317
26.1	Dnavá artritida		30.2	Léčba	318
	<i>Karel Pavelka</i>	235	30.3	Strategie léčby	321
26.2	Nemoc z ukládání kalcium pyrofosfát dihydrátu		31	Stillova nemoc se začátkem v dospělosti	
	<i>Karel Pavelka</i>	246		<i>Ladislav Šenolt</i>	323
27	Osteoartróza		31.1	Úvod	323
	<i>Karel Pavelka</i>	248	31.2	Léčba	323
27.1	Úvod	248	31.3	Prognóza	324
27.2	Léčba osteoartrózy kyčelních a kolenních kloubů	249	32	Relabující polychondritida	
27.3	Léčba osteoartrózy rukou	256		<i>Ladislav Šenolt</i>	325
27.4	Algoritmus léčby osteoartrózy kolenních kloubů	258	32.1	Úvod	325
27.5	Nové způsoby léčby	260	32.2	Léčba	325
28	Osteoporóza a její terapie při revmatických onemocněních		32.3	Prognóza	326
	<i>Jan Štěpán</i>	266	33	Sarkoidóza	
28.1	Úvod	266		<i>Marta Olejárová</i>	327
28.2	Klasifikace osteoporózy	268	33.1	Úvod	327
28.3	Diagnostika osteoporózy	268	33.2	Léčba	328
28.4	Léčba sekundární osteoporózy při revmatických onemocněních	271	33.3	Závěr	330
28.5	Léčba sekundární osteoporózy při chronickém zánětlivém revmatickém onemocnění, léčeném glukokortikoidy	277		Přehled použitých zkratk	333
28.6	Prevence a léčba postmenopauzální osteoporózy a involuční osteoporózy u žen a u mužů	285		Seznam obrázků	337
28.7	Sekvenční léčba osteoporózy	303		Rejstřík	341
28.8	Nefarmakologická prevence úbytku kostní hmoty	306			

1 VŠEOBECNÝ ÚVOD

Karel Pavelka

Obor revmatologie a speciálně terapie revmatických onemocnění prodělává vývoj, který lze bez nadsázky nazvat revoluční, a zařazuje se tak do špičky lékařských specializací. Tento vývoj je umožněn obrovským pokrokem především bazální vědy, která identifikovala, na podkladě pochopení molekulárních patogenetických mechanismů, řadu cílů léčby, které lze dnes terapeuticky ovlivňovat. Poslední monografie Farmakoterapie revmatických onemocnění byla publikována v roce 2005, takže je logické, že vyvstal urgentní požadavek napsat monografii novou. Je sice pravdou, že v roce 2014 vyšla publikace Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, dermatologii a gastroenterologii, která ovšem pokrývala jen oblast biologické léčby a byla věnována interdisciplinárním problémům tří oborů. Od té doby byla uvedena do praxe řada nových preparátů a postupů.

Nejdůležitějším revmatologickým onemocněním je revmatoidní artritida, která je hlavním předmětem činnosti specializovaných revmatologů. Jde o relativně časté a potenciálně velmi závažné onemocnění, které vyvolává výraznou disabilitu a zhoršení kvality života nemocných. Důležitý zlom v léčbě revmatoidní artritidy znamenal příchod biologických léků před 15 lety. V současné době máme již osm biologických léků, které označujeme nově jako bDMARD. V posledních dvou letech jsou k dispozici i tzv. biosimilární léky, které jsou originálu velmi podobné co do účinnosti i bezpečnosti, ale jsou levnější. Zcela novou skupinou, která nyní vstupuje do klinické praxe, jsou malé chemické molekuly, které působí intracelulárně a inhibují signální transdukcii, konkrétně pak inhibitory Janusovy kinázy (JAK). Jde tedy o perorální preparáty, které jsou srovnatelně účinné s biologickými léky, ale jde o syntetické molekuly a nově je označujeme jako cílené syntetické léky (tsDMARD). Kromě nových preparátů byly získány i dlouhodobé poznatky o bezpečnosti těchto léků, například při vyhodnocení registrů. Tyto nové poznatky se pak odrážejí v publikovaných Doporučeních, a to včetně zvláštních situací, jako je gravidita, kojení, revmatochirurgické operace nebo při výskytu komorbidit. Biologická léčba však není jedinou léčbou u revmatoidní artritidy a v prvním kroku se stále doporučuje aplikace methotrexátu. Byla získána řada poznatků o optimálním použití tohoto klasického léku, která se rovněž odráží například v Doporučeních České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. Základní strategií léčby revmatoidní artritidy je velmi časná léčba a princip léčby k cíli Treat to target (T2T), kdy cílem léčby každého pa-

cienta s revmatoidní artritidou musí být dosažení remise nebo stavu nízké aktivity.

Druhou skupinou onemocnění, která zaznamenala výrazný posun v diagnostice i léčbě, jsou tzv. spondyloartritidy. Podle nových kritérií je dělíme na axiální a periferní a publikovaná kritéria umožňují časnou diagnostiku těchto onemocnění. Do terapie axiálních spondyloartritid bylo postupně zavedeno pět anti-TNF blokujících léků a nyní nově i první biologický lék s jiným mechanismem účinku, konkrétně blokátor IL-17A.

Dramatický vývoj je i v oblasti léčby psoriázy a psoriatické artritidy. I zde bylo postupně zavedeno do léčby pět anti-TNF preparátů. Novými léky jsou pak inhibitory IL-17A, inhibitor IL-12, IL-23 a chemický syntetický lék inhibující fosfodiesterázu 4 (PDE-4) apremilast. Podobně jako u revmatoidní artritidy i u psoriatické artritidy bylo potvrzeno, že kromě vysoké symptomatické účinnosti dochází ke zpomalení rentgenové progresy onemocnění. U všech těchto tří zánětlivých revmatických onemocnění byla publikována Doporučení EULAR pro strategii léčby.

Překvapivě rychlý vývoj nastal i u již antického onemocnění dnaové artritidy. Pochopení patofyziologie dnaového záchvatu vedlo k syntéze prvního biologického léku pro léčbu dny canakinumabu. Do praxe byl zaveden druhý selektivní inhibitor xanthinoxidázy febuxostat. Popis mechanismu vylučování kyseliny močové v ledvinách pomocí transportních molekul vedl k syntéze prvního inhibitoru reabsorpce kyseliny močové lesinuradu. Byl také zveřejněn princip léčba k cíli, jako u ostatních zánětlivých revmatických onemocnění, a jako cílová hodnota urikémie byla stanovena hladina 360 $\mu\text{mol/l}$. Lépe byli také definováni pacienti vhodní na dlouhodobou léčbu hyperurikémie.

Jedna kapitola knihy je věnována léčbě osteoartrózy. Zde je nutné konstatovat, že na rozdíl od ostatních klinických jednotek, zde nebyly získány žádné nové preparáty a strukturu modifikující léčba zůstává stále více přáním než realitou. Nicméně i zde jsou uvedeny některé nové studie a poznatky, které vyplynuly ze studií se staršími preparáty, ale provedenými s modernějšími technologiemi, takže i evidence o účinnosti či neúčinnosti těchto léků je kvalitnější.

Obsáhlá kapitola knihy je věnována osteoporóze při revmatických onemocněních. Příčiny vzniku osteoporózy jsou komplexní a řadíme mezi ně jak faktory existence zánětlivého onemocnění, tak faktory snížené fyzické aktivity, a dále pak vliv léčby, a to především dlouhodobé

léčby glukokortikoidy. Základním principem léčby osteoporózy u zánětlivých revmatických onemocnění je účinné potlačení aktivity základního onemocnění, a to především biologickými léky. Dále je nutná prevence a léčba vlastní osteoporózy. Antiresorpční přípravky registrované pro farmakoterapii osteoporózy jsou aminobisfosfonáty a denosumab, které zlepšují pevnost kostí a snižují riziko zlomenin zpomalením zhoršování mikroarchitektury trámčité a kortikální kosti. Registrované osteoanabolické přípravky (teriparatid a abaloparatid) zlepšují pevnost kostí a snižují riziko zlomenin zvýšením objemu kosti a nahrazením staré kostní hmoty novou tkání (zvýšením modelace a remodelace kosti). Revmatolog se ve své praxi setkává nejčastěji s tzv. glukokortikoidy indukovanou osteoporózou, která vzniká jiným mechanismem než postmenopauzální osteoporóza. Nejvhodnějším lékem léčby tohoto typu osteoporózy je anabolická léčba teriparatidem.

Nejčastějším systémovým onemocněním pojivové tkáně je systémový lupus erythematoses (SLE). Jde o heterogenní onemocnění charakterizované multiorgánovým postižením. Dají se rozlišit formy mírné, postihující především kůži a klouby, a formy závažné, charakterizované postižením parenchymatózních orgánů. U každého pacienta se SLE je nutné určit aktivitu onemocnění a rozsah orgánového poškození, k čemuž lze použít i validizované dotazníky typu SLEDAI. Léčba choroby je zaměřena na zvládnutí aktivity nemoci, navození remise, její udržení a zabránění vzniku orgánového postižení. Ve farmakoterapii SLE se uplatňuje široká škála léčiv, přičemž jejich aplikace se řídí aktivitou a závažností choroby a typem orgánového postižení a komorbiditami. Základní prostředky farmakoterapie představují nesteroidní antirevmatika, antimalarika, glukokortikoidy, imunosupresiva (azathioprin, cyklofosfamid, mykofenolát a jiné). Novými biologickými léky pro SLE jsou belimumab a rituximab. Pozornost musí být také věnována možné přítomnosti sekundárního antifosfolipidového syndromu, kdy se také používají antikoagulantia a antiagregancia. Léčba smíšeného onemocnění pojiva (MCTD) se řídí podobnými principy jako léčba SLE.

Poměrně velká kapitola je věnována problematice vaskulitid. Je rozčleněna podle kalibru postižených cév na vaskulitidu velkých, středních a malých cév. V rámci této skupiny je pozornost věnována především tzv. ANCA pozitivním vaskulitidám, jejich nové klasifikaci a jejich možné léčbě. Při léčbě se uplatňují jak glukokortikoidy, syntetické chemické léky, tak některé biologické léky, jako například rituximab, epratuzumab a belimumab.

Méně častým, ale závažným systémovým onemocněním jsou tzv. idiopatické zánětlivé myopatie. Jde o heterogenní skupinu onemocnění, která se liší klinickými projevy a odpovědí na léčbu. Léčba zánětlivých myopatií

musí být multidisciplinární. Základem je farmakoterapie kombinována s rehabilitací a cvičením. Lékem volby jsou glukokortikoidy, které však mají řadu nežádoucích účinků, a proto se zkouší další léky, které by snížily nutnost podávání větších dávek glukokortikoidů. Mezi tyto léky patří azathioprin, methotrexát, cyklosporin, mykofenolát, cyklofosfamid, intravenózní imunoglobuliny a dále se zkouší biologické léky, přičemž nejvíce výsledků je u rituximabu.

Glukokortikoidy používané systémově nebo lokálně jsou již přes 60 let neúčinnějšími protizánětlivými léky. Používají se při léčbě prakticky všech autoimunitních zánětlivých onemocnění. Jejich dlouhodobé podávání je spjato s řadou nežádoucích účinků, a proto by jejich podávání mělo být vždy v co nejmenší dávce po co nejkratší vhodnou dobu. Zatím se nepodařilo objevit nové glukokortikoidy, ve kterých by byl disociován protizánětlivý a imunosupresivní efekt na straně jedné, od nežádoucího účinku metabolického na straně druhé. Speciální kapitola se zabývá i dvojím základním mechanismem účinku, tzn. přímým ovlivněním genové exprese a negenomovým působením. Pozornost je věnována i optimalizaci léčby glukokortikoidy a vhodným detračním strategiím. V části o intraartikulární léčbě je uvedeno, že maximální počet injekcí glukokortikoidů do jednoho kloubu by neměl překračovat 3–4 ročně.

V obecné části knihy jsou speciální kapitoly věnovány léčbě bolesti, a to především nesteroidním antirevmatikům (NSA) a analgetikům. V oblasti vývoje NSA nepřinesla poslední dekáda žádný nový preparát. Spíše se nahromadily důkazy o potenciální toxicitě NSA. Zatímco o nežádoucích účincích následkem používání NSA se diskutuje již mnoho let, objevily se především důkazy o kardiovaskulárních nežádoucích účincích NSA, a to nejen u koxibů, ale i u neselektivních NSA.

Analgetika působí sice pouze symptomaticky, ale jsou stále nedílnou součástí léčby revmatiků. V revmatologii léčíme nejčastěji bolest chronickou nebo akutně exacerbovanou. Podle původu vzniku jde o bolest nociceptivní. Strategie léčby bolesti se řídí třístupňovým žebříčkem WHO. U mírné bolesti se doporučuje začínat s neopioidními analgetiky, pokud to k léčbě nestačí, je vhodné k léčbě přidat slabé opioidy a při silné bolesti měníme slabé opioidy za silné. Ze slabých opioidů je v současné době v revmatologii nejužívanější tramadol, jehož výhodou je i množství aplikačních forem. Novinkou mezi silnými opioidy je tapentadol, první nová molekula pro léčbu střední a silné bolesti po více než 25 letech.

Cílem autorů bylo poskytnout lékařům pečujícím o pacienty s revmatickými onemocněními moderní, klinicky orientovaný text, který bude užitečným průvodcem v boji s těmito závažnými chronickými onemocněními.

2 ANALGETIKA

Olga Šléglová

KLÍČOVÉ BODY

- Bolest dělíme podle délky trvání na akutní a chronickou, podle příčiny na onkologickou a neonkologickou a podle patofyziologie na nociceptivní, neuropatickou a smíšenou. Podle typu bolesti volíme odpovídající léčbu.
- Nejčastějším typem bolesti v revmatologii je bolest nociceptivní.
- Analgetika jsou látky snižující vnímání bolesti, ale neodstraňují její příčinu; nepotlačují bdělost nemocného.
- Strategie léčby bolesti se řídí třístupňovým žebříčkem WHO. U mírné bolesti se doporučuje začínat s neopioidními analgetiky. Pokud tato k léčbě nestačí nebo je bolest středně silná, je vhodné k léčbě přidat slabé opioidy. Při silné bolesti můžeme slabé opioidy vyměnit za silné.
- Neopioidní analgetika tvoří chemicky nesourodou skupinu, do které zahrnujeme analgetika-antipyretika a nesteroidní anti-revmatika.
- Opioidy rozlišujeme podle síly analgetického účinku na slabé a silné. Tato síla je dána mírou aktivace opioidních receptorů a afinity k nim.
- Ze slabých opioidů je v současné době v revmatologii nejužívanější tramadol, jehož výhodou je i množství aplikačních forem, v nichž je na trhu dostupný.
- Novinkou mezi silnými opioidy je tapentadol, první nová molekula pro léčbu střední a silné bolesti po více než 25 letech.
- Při léčbě některých bolestivých stavů se výraznou měrou ve všech stádiích uplatňují tzv. adjuvantní analgetika (koanalgetika). Příkladem je neuropatická bolest, která bývá rezistentní vůči klasickým analgetikům. Koanalgetika, která se zde používají, jsou většinou neuroaktivní substance působící na centrální nebo periferní nervový systém.

2.1 ÚVOD

Bolest byla od nepaměti součástí lidského života a snaha ji ovlivnit je předmětem lidského bádání již od starověku. Opium se pěstovalo ve Středomoří již v 6. tisíciletí před naším letopočtem a staří Egypťané jej používali jako sedativum při poraněních. Další vědecké objevy objasnily některé patofyziologické děje, které probíhají u pacientů s bolestí, a umožnily vývoj léků na její ovlivnění (morfium, kyselina acetylsalicylová). Přesto ještě mnoho otázek, především co se týká zpracování bolesti na úrovni centrálního nervového systému, zůstává nezodpovězeno. Stejně tak se dosud nepodařilo objevit a uvést na trh analgetikum, které by účinně tlumilo bolest bez nežádoucích a vedlejších účinků.

Přítomnost bolesti je nejčastějším symptomem, se kterým přicházejí pacienti do revmatologických ambulancí. S určitou nadsázkou lze říci, že provází prakticky všechna revmatická onemocnění. Její charakter je důležitý při diagnostice onemocnění, její přítomnost či ústup může znamenat přetrvávající aktivitu či remisi onemocnění. Bolesti kloubů se mohou vyskytovat při postižení intraartikulárních i extraartikulárních struktur, při systémových revmatických chorobách, ale i při celkových infekčních chorobách či postižení jiných orgánů.

Základem léčby v revmatologii je samozřejmě kauzální léčba jednotlivých onemocnění. Nicméně i přes výrazné úspěchy moderních léčebných postupů část nemocných provází bolest po delší přechodná období (titrace dávky či opakovaná změna choroby modifikujících léků) či po celou dobu trvání onemocnění (degenerativní změny či chronické kostní a kloubní změny v pokročilých stádiích onemocnění). U těchto pacientů je nezbytné poskytovat nejen chorobu modifikující léky, ale i účinně tlumit bolest. Stejně jako je chybou léčit jen bolest a neposkytovat kauzální léčbu, je chybou i neposkytnout analgetika pacientům s bolestí. Neléčená bolest vede k významnému funkčnímu omezení a výrazně snižuje kvalitu života pacienta. To nepříznivě zasahuje nejen do osobního života pacienta, ale má i nezanedbatelné ekonomické důsledky.

2.2 DEFINICE BOLESTI A JEJÍ VÝSKYT

Jednoznačně definovat bolest je nesmírně obtížné. Po rozsáhlých diskuzích byla Světovou zdravotnickou organizací (WHO) a Mezinárodní společností pro

studium bolesti (IASP) přijata tato definice: „Bolest je nepříjemný sensorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či potencionálním poškozením tkání, nebo je popisována výrazy takového poškození. Bolest je vždy subjektivní.“

Prevalence středně silné až silné chronické bolesti v evropských zemích je alarmující, dosahuje až 19 %. Dle evropských statistik (Breivik, 2006) zůstává neléčeno až 20 % pacientů s chronickou bolestí a 40 % pacientů je se stávající léčbou bolesti nespokojeno.

2.3 KLASIFIKACE A PATOFYZIOLOGIE BOLESTI

Bolest lze klasifikovat podle řady kritérií. Podle délky trvání na bolest akutní a chronickou, podle příčiny na onkologickou a neonkologickou, eventuálně psychogenní, a podle patofyziologie na nociceptivní, neuropatickou a smíšenou.

2.3.1 Dělení podle délky trvání

Jedním ze základních kritérií je časové hledisko. Podle něj dělíme bolest na akutní a chronickou. Někteří autoři ještě používají termín subchronická bolest.

- *Akutní bolest* se objevuje náhle. Je intenzivní a trvá kratší dobu, převážně méně než 3 měsíce. Pacient snadno lokalizuje místo bolesti. Příčinou vzniku je poškození tkáně úrazem nebo chorobou. Organismus na tuto situaci reaguje spuštěním mimovolných tělesných reakcí, jako jsou silné pocení, zrychlený pulz, dýchání, zvýšený krevní tlak.
- *Subchronická bolest* je nepřesně definovaná, nejčastěji se udává trvání od 3–6 týdnů do 3 měsíců (dle některých autorů až 6 měsíců).
- *Chronická bolest* se vyvíjí pomaleji a trvá déle než 3 měsíce. Příčiny, které ji způsobují, nejsou vždy spolehlivě identifikovatelné. Délka trvání neodpovídá vyvolávající příčině. Intenzita bolesti je vyšší, než odpovídá intenzitě stimulace. Způsobuje utrpení a je doprovázena psychologickými fenomény. Závažně ovlivňuje kvalitu života zvýšenou incidencí deprese a strachu, ale i poruchami spánku. Chronická bolest postrádá ochranný účel, nevaruje nás před významným poškozením tkáně.

2.3.2 Dělení bolesti podle jejího původu

- *Onkologická bolest* – vzniká v souvislosti s probíhajícím onkologickým onemocněním. Nejčastěji je způsobena růstem vlastního nádoru.

- *Neonkologická bolest* – nejčastějšími příčinami chronické neonkologické bolesti jsou degenerativní postižení pohybového aparátu. V současné době používáme k léčbě tohoto typu bolesti veškeré dostupné skupiny včetně opioidů.

2.3.3 Patofyziologické dělení

1. *Nociceptivní bolest* – nejčastější typ bolesti u revmatických chorob, který vzniká drážděním nociceptorů, jež se nalézají v oblasti tkání (kůže, svaly, šlachy, měkké tkáně, periost). Informace z nociceptorů je vedena pomocí nemyelinizovaných nervových vláken typu C nebo slabě myelinizovaných vláken typu A δ do zadních rohů míšních. Odtud je několika spinálními traktory vedena informace o bolesti do mozku a projekčních oblastí šedé kůry mozkové, kde dochází k vlastnímu uvědomění si bolesti. Lidský organismus disponuje řadou excitačních nebo inhibičních mechanismů, kterými může modulovat intenzitu bolesti. Tyto mechanismy se vyskytují jak v centrálním nervovém systému, tak na periférii. Tento typ bolesti se především vyskytuje u artritidy (revmatoidní, psoriatická), osteoartrózy a vertebrogenních bolestí zad.
2. *Neuropatická bolest* – vzniká postižením periferního či centrálního nervového systému. Vzhledem k předpokládaným odlišným mechanismům je nutné odlišovat podle lokalizace poruchy v nervovém systému neuropatickou bolest periferní a centrální. U periferní dochází k postižení zejména tenkých senzitivních nervových vláken, málo myelinizovaných typu A δ a nemyelinizovaných typu C. U centrální jsou postiženy spino-talamo-kortikální dráhy, které se podílejí na percepci bolesti. Nalézáme ji u úžinových syndromů – např. syndrom karpálního tunelu, ploténkových výhřezech či při mononeuritidě a polyneuropatie u systémových onemocnění (systémový lupus erythematoses) nebo infekčních nemocech (např. lymeské borelióze).
3. *Psychogenní bolest* – typ bolesti, u které dominuje psychická komponenta.
4. *Bolest dysautonomní* – typ bolesti, kde zásadní roli hraje autonomní vegetativní systém. Typickým příkladem je komplexní regionální bolestivý syndrom I. a II. typu (KRBS I. a II. typu)
5. *Smíšená bolest* – u většiny déletrvajících revmatických chorob se příčiny bolesti kombinují. Některé chronické bolestivé syndromy mohou mít tedy jak nociceptivní, tak i neuropatickou komponentu. Protrahovaná aktivace nociceptorů vede k periferní senzitivizaci a na neuropatické složce bolesti se většinou významně podílejí i kořenové nebo nervové komprese. Je vhodné si uvědomit, že až u 40 % pacientů s chronickou bolestí je prokazatelná psychogenní složka bolesti.

2.4 OBECNÉ SCHÉMA FARMAKOTERAPIE BOLESTI

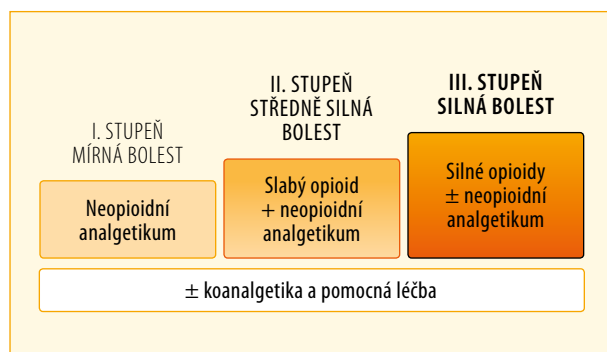
Na všech úrovních vedení bolesti jsme schopni její intenzitu ovlivňovat i farmakologicky. Na úrovni periferních nocisenzorů pracují nesteroidní antiflogistika, vedení impulsu periferním nervem jsme schopni zablokovat lokálními anestetiky, na centrální úrovni snižují bolest opioidy, antidepressiva a antikonvulziva. Mechanismy účinků jednotlivých skupin léků jsou shrnuty v tabulce 2.1.

V obecné rovině lze říci, že strategie léčby bolesti se řídí třístupňovým žebříčkem WHO (obr. 2.1). U mírné bolesti se doporučuje začínat s neopioidními analgetiky. Pokud tato k léčbě nestačí nebo je bolest středně silná, je vhodné k léčbě přidat slabé opioidy. Při silné bolesti se mají slabé opioidy vyměnit za silné. Při léčbě některých

■ **Tabulka 2.1** Farmakologické ovlivnění bolesti dle lokalizace účinku (upraveno podle Opavský, 2011)

Snížení aktivace nociceptorů	<ul style="list-style-type: none"> • lokální anestetika • analgetika-antipyretika • nesteroidní antirevmatika • opioidy
Ovlivnění funkce membrán nervových vláken	<ul style="list-style-type: none"> • lokální anestetika • antiepileptika
Potlačení přenosu v zadních rožích míšních	<ul style="list-style-type: none"> • opioidy • antidepressiva
Účinek v oblasti hypotalamo-limbické	<ul style="list-style-type: none"> • opioidy • antidepressiva • neuroleptika
Aktivace descendentního inhibičního systému	<ul style="list-style-type: none"> • opioidy • antidepressiva
Ovlivnění na úrovni talamo-kortikální	<ul style="list-style-type: none"> • opioidy • analgetika-antipyretika* • nesteroidní antirevmatika*

*prokázáno jen pro některá z nich



Obr. 2.1 Analgetický žebříček WHO

bolestivých stavů se výraznou měrou ve všech stádiích uplatňují tzv. adjuvantní analgetika (koanalgetika). Je vhodné zmínit i pomocné léky určené k léčbě vedlejších účinků analgetik.

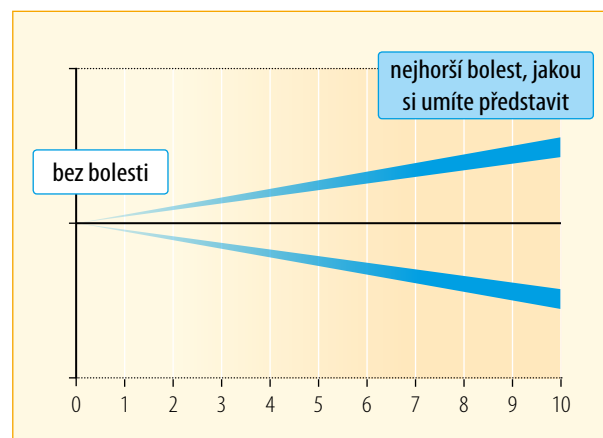
V léčbě bolesti nám mohou být vodítkem „Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti“, které vydala Česká algeziologická společnost. Ty vznikly na podkladě evropských doporučení, výsledků metaanalýz kontrolovaných klinických studií a přihlížejí i k osvědčeným klinickým zkušenostem. Vždy musí být akceptována základní pravidla pro podávání jednotlivých analgetických léků a uplatňován individuální přístup k pacientům.

Bolest musí být v průběhu léčby pravidelně monitorována. Jako měřítko můžeme využívat číselné hodnotící škály, slovní škály, vizuální analogovou škálu (obr. 2.2) či obrázkové škály, využívané především u dětí a simplexních osob. Nejčastěji je využívána všeobecně známá vizuální analogová škála (VAS) s hodnotami 0–10, kdy 0 znamená stav bez bolesti a 10 vyznačuje maximální představitelnou bolest. Mírná bolest dosahuje VAS 1–3, středně silná bolest VAS 4–6 a jako silnou bolest označujeme stav, kdy pacient udává hodnoty VAS 7–10. Bolestivý stav je však vhodné podrobně vyhodnocovat i se zaměřením na dobu trvání bolesti, charakter bolesti a její časový průběh, faktory ovlivňující průběh bolesti a lokalizaci bolesti.

Léky používané k léčbě bolesti

- Neopioidní analgetika
- Opioidy
 - ~ slabé opioidy
 - ~ silné opioidy
- Adjuvantní analgetika

Nyní budou nejprve probrány jednotlivé skupiny léků používaných k léčbě bolesti. Dále budou uvedeny vhodné postupy u jednotlivých typů bolesti. Pozornost bude zaměřena především na léky a postupy týkající se bolesti u revmatických chorob (nemaligní bolest).



Obr. 2.2 Vizuální analogová škála

2.5 NEOPIOIDNÍ ANALGETIKA

Jsou indikována k léčbě mírné a středně silné bolesti. Neopioidní analgetika mají uvedenou maximální denní dávku a zvyšování dávky nad tuto mez nevede k posílení analgetického účinku, ale naopak ke zvýšení rizika nežádoucích účinků. Neopioidní analgetika tvoří chemicky nesourodou skupinu. Zahrnujeme do ní analgetika-antipyretika a nesteroidní antirevmatika (NSA).

2.5.1 Analgetika-antipyretika

Paracetamol

Paracetamol (acetaminofen) je analgetikum bez protizánětlivého účinku. Jeho analgeticko-antipyretický efekt je vysvětlován především centrálním působením. Zatímco podstatou antipyretického účinku je inhibice tvorby prostaglandinů v termoregulačním centru v hypotalamu, mechanismus jeho analgetického působení není zcela objasněn. Zvažován je především centrální mechanismus na úrovni míchy a mozku. Nejpravděpodobněji se jedná o inhibici na úrovni zadních míšních rohů, ovlivnění endogenního opioidního systému či o ovlivnění nověji objevené izoformy cyklooxygenázy v CNS (COX-3). Na periférii je však paracetamol velmi slabým inhibito-

rem periferní cyklooxygenázy (proto tedy nemá protizánětlivý účinek).

Při léčbě bolesti paracetamolem je třeba si uvědomit, že výraznějšího analgetického efektu je dosahováno až od 650 mg v jednotlivé dávce, nižší dávkování má především antipyretický účinek. Doporučené dávkování je tedy 750–1000 mg na dávku (u dětí až 15 mg/kg na dávku). Rychlost nástupu účinku je do 30 minut. Doba trvání účinku je 4–6 hodin. Paracetamol lze podávat i intravenózně, nejlépe v krátkodobé infuzi. Jeho nevýhodou pro použití u chronické bolesti je krátkodobý efekt a nedostupnost SR (sustained release) formy paracetamolu.

Dosud byl paracetamol považován za relativně bezpečné analgetikum. Je však třeba si uvědomit, že i léčba paracetamolem má svá rizika. Při nekontrolovaném dávkování narůstá riziko hepatotoxicity, především u pacientů s preexistujícím jaterním onemocněním a vyšší spotřebou alkoholu. Negativně zde nejspíše působí jeho volná dostupnost a častá přítomnost v kombinovaných preparátech (tab. 2.2, 2.3). Především v USA je přítomen v řadě fixních kombinací i u volně prodejných léků určených k léčbě bolesti. FDA v říjnu 2009 vydala varování s doporučením na redukci maximální denní dávky a nutností varování pacientů o riziku předávkování. Nežádoucí účinky paracetamolu v gastrointestinálním traktu (GIT) jsou srovnatelné s placebem, nefrotoxicita

■ Tabulka 2.2 Příkladů kombinovaných preparátů neopioidních analgetik s dalšími farmaky

Analgetikum/firemní název	Složení preparátu
Metamizol	
Algifen tbl.®	metamizolum natrium 500 mg, pitofenoni hydrochloridum 5,25 mg, fempiverini bromidum 0,1 mg
Algifen inj.®	metamizolum natrium 500 mg, pitofenoni hydrochloridum 2,0 mg, fempiverini bromidum 20 µg v 1 ml injekčního roztoku
Kyselina acetylsalicylová	
Alnagon®	acidum acetylsalicylicum 380 mg, codeini phosphas 20 mg, phenobarbitalum 20 mg, coffeinum 80 mg
Acylcoffin®	acidum acetylsalicylicum 500 mg, paracetamol 200 mg, coffeinum anhydricum 50 mg
Acylfein®	acidum acetylsalicylicum 500 mg, coffeinum 50 mg
Tomapyrin®	acidum acetylsalicylicum 250 mg, paracetamol 200 mg, coffeinum anhydricum 50 mg
Paracetamol	
Panadol extra®	paracetamol 500 mg, coffeinum 65 mg
Panadol ultra rapide® Solpadeine®	paracetamol 500 mg, codeini 8 mg, coffeinum 30 mg
Panadol ultra®	paracetamol 500 mg, codeini dihydrogenophosphas hemihydricus 8 mg, coffeinum 30 mg
Centrální myorelaxační látky	
Ataralgin®	guaifenesinum 130 mg, paracetamol 325 mg, coffeinum 70 mg
Neodolpasse inf. sol.®	diclofenacum natrium 75 mg, orphenadrini citras 30 mg v 250 ml inf. roztoku
Ibuprofen	
Modafen®	ibuprophenum 325 mg, pseudoephedriini hydrochloricum 30 mg
Nurofen stopgrip®	ibuprophenum 325 mg, pseudoephedrinum 30 mg

■ **Tabulka 2.3** Přehled kombinovaných preparátů slabých opioidů a paracetamolu

Firemní název	Složení preparátu
Zaldiar® Doreta®	paracetamol 325 mg, tramadoli hydrochloridum 37,5 mg
Doreta prolong®	paracetamol 650 mg, tramadoli hydrochloridum 37,5 mg
Talvosilen forte® Ultracod®	paracetamol 500 mg, codein 30 mg
Panadol ultra rapide® Solpadeine®	paracetamol 500 mg, codein 8 mg, coffeinum 30 mg
Panadol ultra®	paracetamol 500 mg, codeini dihydrogenophosphas hemihydricus 8 mg, coffeinum 30 mg
Korylan®	paracetamol 325 mg, codeini dihydrogenophosphas hemihydricus 28,73 mg

se nepotvrdila, cerebrovaskulární a kardiovaskulární bezpečnost není zpochybňována. Lze jej použít i v průběhu gravidity.

Paracetamol je tedy vzhledem k rychlosti nástupu účinku využíván především v léčbě akutní bolesti (maximálně 4000 mg krátkodobě, většinou však nepřekračujeme denní dávku 3000 mg). V léčbě chronické bolesti je používán jako doplňkové analgetikum, vzhledem k svému krátkodobému účinku a nedostupnosti SR formy. Při dlouhodobém dávkování je doporučeno nepřekračovat denní dávku 2000 mg.

Kombinace s NSA má aditivní efekt. Paracetamol zesiluje účinek opioidů, čehož je velmi úspěšně využíváno v řadě kombinovaných preparátů se slabými opioidy, především tramadolem (tab. 2.2 a 2.3).

Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová (ASA) patřila v minulosti k nejznámějším reprezentantům této skupiny. Jako samostatné analgetikum je dnes již překonána jinými, účinnějšími a bezpečnějšími preparáty. Využívána je v některých kombinovaných preparátech.

Metamizol

Metamizol působí velmi dobře analgeticky a antipyreticky, protizánětlivý efekt je však slabý. Je ceněn pro spasmolytické působení. Přesný mechanismus účinku není znám. Jedná se o analgetikum s rychlým nástupem účinku. Vzhledem k dobré rozpustnosti ve vodě je vhodný i pro injekční formu. Obvyklé dávkování je 500–1000 mg v jednotlivé dávce. Podává se obvykle 500 mg 4× denně. Maximální denní dávka činí 5000 mg. Vzhledem k riziku agranulocytózy není vhodný k dlouhodobému podávání. Není ani analgetikem první volby. Metamizol lze využít k zesílení účinku opioidů. Účelná je i kombinace s NSA, kde má aditivní efekt.

2.5.2 Nesteroidní antirevmatika

Nesteroidní antirevmatika jsou probrána v samostatné kapitole. Z hlediska léčby bolesti v revmatologii je pře-

devším důležitá kombinace protizánětlivého a analgetického efektu, protože bolest a zánět provázejí většinu zánětlivých revmatických onemocnění.

Kombinace paracetamolu a metamizolu s NSA zvyšuje analgetický účinek. Naopak kombinace více nesteroidních antiflogistik se nedoporučuje a zvyšuje riziko nežádoucích účinků. Důvodem kombinací je snaha o využití různých mechanismů účinků jednotlivých léčivých látek, a tudíž tlumení bolesti na různých úrovních. Pozitivní adjuvantní efekt kofeinu na účinek analgetik či kombinace centrálních myorelaxancií s neopioidními analgetiky prokázala řada studií. Některé dostupné kombinované preparáty uvádí tabulka 2.2. Využití mají především v léčbě akutních bolestí.

2.6 OPIOIDY

Farmakologický účinek opioidních analgetik je dán vazbou na opioidní receptory. Opioidní receptory jsou umístěny jak v CNS, tak i v periferních strukturách včetně kloubů. Opioidy se vážou na tři základní typy receptorů μ , κ , δ . Analgezie je zprostředkována především stimulací μ -receptorů spinálně a supraspinálně. Opioidní analgetika se liší ve své afinitě a vnitřní aktivitě vůči těmto receptorům, liší se i ve svých farmakokinetických vlastnostech a významně se může uplatňovat i genetická dispozice jedince. Tyto faktory jsou příčinou vysoké variability v individuální odpovědi na opioidy a potřeby jejich záměny (rotace) při terapii (tab. 2.4).

Podle síly analgetického účinku dělíme opioidy na slabé a silné. Síla je dána mírou aktivace opioidních receptorů a afinity k nim. Slabé opioidy vykazují na rozdíl od silných tzv. stropový efekt, tedy maximální stropovou dávku. U silných opioidů se stropový efekt neuplatňuje a toho lze využít k náležitě kontrole u akutní a nádorové bolesti. U chronické nenádorové bolesti (CHNNB) však není vhodné překročit střední denní dávky (120–180 mg morfinových ekvivalentů) pro existující riziko možného abúzu.

Z praktického hlediska je vhodné připomenout, že slabé opioidy je možné předepisovat na běžné recepty, silné

■ **Tabulka 2.4** Ekvianalgetické dávky opioidů (upraveno podle „Metodických pokynů pro farmakoterapii bolesti“ 2016)

Ekvianalgetické dávky opioidů									
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
oxykodon p.o.	20	40	60	80	100	120	160	200	400
oxykodon/naloxon p.o.	20/10	40/20	60/30	80/40	100/50	120/80	160/80		
hydromorfon p.o.	4	8	12	16	20	24	32	40	80
tapentadol p.o.	100	200	300	400	500				
buprenorfin TDS (µg/h)	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140		
fentanyl TTS (µg/h)	12	25		50		75	100	125	250
tramadol p.o.	150	300	450						
dihydrokodein p.o.	120	240	320						

Základním porovnávacím parametrem je analgezie navozená 10 mg morfinu s.c. Přepočet má orientační hodnotu a je nutno brát v úvahu četné interindividuální difference (věk, aktuální bolest, vedlejší účinky, vnímavost na opioidy, cestu podání, opioid, na který se rotuje apod.). Podle toho je vhodné vypočtenou dávku ještě přizpůsobit.

opioidy se musí předepisovat na tzv. opiátové recepty (recepty s modrým pruhem).

Pohled na léčbu opioidy, především silnými, se v průběhu let značně měnil. Léčba opioidy byla dlouhodobě používána u akutní bolesti a u chronické maligní bolesti. Až do roku 1990 platilo, že opioidy nejsou doporučovány u chronické nemaligní bolesti. V 90. letech minulého století se pohled na jejich možné využití měnil. Jsou publikovány práce o jejich možném využití u CHNNB a Americká společnost pro léčbu bolesti vydala v roce 2002 doporučení, že opioidy mohou být používány u nemocných s nemaligní bolestí, včetně pacientů s osteoartrózou (OA) či revmatoidní artritidou (RA) v případech, kdy ostatními nefarmakologickými a farmakologickými prostředky nebylo dosaženo dostatečné úlevy od bolesti.

Použitím opioidů u pacientů s nemaligní bolestí se ukázalo, že se jedná o trochu odlišnou skupinu pacientů. Do popředí se dostává otázka celkové kvality života, která je úzce navázána na funkční zlepšení u pacientů s bolestmi pohybového aparátu. Opioidy u nemaligní bolesti narážejí i na problematiku nežádoucích účinků, která často nebyla tak citlivě vnímána u pacientů s bolestmi způsobenými onemocněním maligním. Je tedy nutné, aby bylo možno individuálně optimalizovat léčbu pro konkrétního pacienta. Postupně dochází k úpravám lékových forem opioidů, aby co nejvíce vyhovovaly potřebám jednotlivých pacientů, a přitom se minimalizovaly vedlejší účinky léčby. Celá snaha vyústuje v zavedení nového opioidu – tapentadolu. Jedná se o první novou molekulu ze skupiny opioidů po více než 25 letech. Tapentadol je látka s agonistickým působením na μ -opioidních receptorech a s inhibičním efektem na zpětné vychytávání noradrenalinu. Jedná se zároveň o první opioid, který byl primárně zkoušen u pacientů s nemaligní bolestí.

Cílem léčby opioidy u nemaligní bolesti je tedy především zlepšit kvalitu života pacientů, zvýšit rozsah prováděných

děných aktivit, a to vše při rovnováze s vedlejšími riziky léčby.

2.6.1 Slabé opioidy

Zástupci slabých opioidů jsou kodein, dihydrokodein a tramadol. Nejužívanějším v revmatologii je v současné době tramadol.

Tramadol

Tramadol vykazuje duální efekt – jednak působí jako slabý μ agonista a zároveň ovlivňuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu v CNS (obdobně působí anti-depresiva). Výhodou tramadolu je relativně nízké riziko zácpy a dobrá biologická dostupnost.

Na trhu je přítomen v řadě aplikačních forem, od injekční, přes čípkovou až po tablety s dvoufázovým uvolňováním účinné látky a účinností 24 hodin. Obvyklá jednotlivá perorální dávka tramadolu s rychlým účinkem je 50–100 mg (1–2 cps., 20–40 gtt.), efekt přetrvává 4–6 hodin. Maximální denní dávka tramadolu je 400 mg. Někteří pacienti mají po tramadolu závratě nebo nauzeu, vzácněji jiné nežádoucí účinky. Výskyt zácpy je oproti jiným opioidům nižší.

Opatrnosti je třeba u vyššího dávkování a rychlého navyšování dávek pacientem. V těchto případech je popisován obtížně zvladatelný abúzus se současným stropovým analgetickým efektem. Překvapivě se tento abúzus často objevuje i u kapkových forem.

V distribuci je rovněž kombinovaná tableta obsahující 37,5 mg tramadolu a 325 mg paracetamolu či její silnější varianta s dvojnásobným množstvím obou látek. Tato má silnou analgetickou účinnost (tab. 2.5).

Tramadol v klinických studiích s osteoartrózou vykazuje vyšší účinnost oproti placebo a je stejně účinný jako

■ **Tabulka 2.5** Oxfordská liga analgetik (upraveno podle „Metodických pokynů pro farmakoterapii bolesti“ 2016)

Skupina	NNT	Účinná látka
1.	< 2,9	<ul style="list-style-type: none"> nesteroidní antirevmatika ibuprofen (200–400 mg) diklofenak (25–50 mg) parekoxib 40 mg i.m. paracetamol + opioidy vysoké dávky paracetamol 1000 mg + kodein 60 mg paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg metamizol 500 mg
	2,9	<ul style="list-style-type: none"> morfin 10 mg i.m., petidin 100 mg i.m.
2.	3,0–4,0	<ul style="list-style-type: none"> paracetamol nebo kyselina acetylsalicylová (1000 mg) paracetamol + kodein střední dávky paracetamol 600–650 mg + kodein 60 mg
	4,1–6,0	<ul style="list-style-type: none"> paracetamol + kodein nízké dávky paracetamol 300 mg + kodein 30 mg tramadol 100 mg

NNT – Number Needed to Treat, udává počet pacientů, který musí být léčen určitým analgetikem, aby alespoň u jednoho z nich došlo nejméně k 50% poklesu intenzity bolesti.

Liga analgetik byla sestavena na základě metaanalýz z četných studií analgetik (dle NNT), a to podle účinku jednotlivých dávek analgetik per os u akutní bolesti. Je přístupná na internetu v bulletinu „Bandolier“, kde lze nalézt aktuální informace <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/index.html>

NSA (diklofenak, ibuprofen, naproxen). V klinických studiích byl prokázán i analgetický účinek u neuropatické bolesti. Slabší analgetickou aktivitu tramadolu lze podstatně zvýšit současným podáním paracetamolu.

Kombinace tramadolu s neopioidními analgetiky vzájemně zvyšuje účinek a umožňuje redukci dávky. Tím můžeme omezit vedlejší účinky závislé na dávce. Je nutné upozornit na riziko vzniku serotoninového syndromu (zmatenost, třes, neklid, případně horečka a myoklonus), který vzniká při kombinaci tramadolu s antidepresivy typu SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Tato kombinace je proto relativně kontraindikována.

Kodein

Kodein je slabý μ agonista. V organismu je biotransformován na morfin. Vzhledem k slabému účinku se používá prakticky jen v kombinacích, nejlépe s paracetamolem. Na českém trhu je v kombinované formě s paracetamolem nebo v kombinaci s paracetamolem a kofeinem. Používá se kombinovaná tableta 650 mg nebo 1000 mg paracetamolu s 60 mg kodeinu. Silnější varianta této fixní kombinace má přední umístění v lize účinnosti analgetik (viz tab. 2.5).

Dihydrokodein

Dihydrokodein je semisyntetický analog kodeinu. K dispozici je retardovaný kodein, který lze podávat v dávkách 60–120 mg po 12 hodinách, případně i po 8 hodinách. Maximální racionální denní dávka se udává 240 mg denně. Analgetický účinek samotného kodeinu je malý, možná je jeho kombinace s paracetamolem nebo NSA.

Kombinované preparáty paracetamolu a slabých opioidů

Využití různých mechanismů účinků a tlumení bolesti na různých úrovních vede ke zvýšení účinnosti a snížení nežádoucích účinků, což je u slabých opioidů žádoucí. Příklady preparátů dostupných na českém trhu jsou uvedeny v tabulkách 2.2 a 2.3). Tyto kombinované preparáty lze s výhodou využít zvláště v léčbě akutní bolesti či do kombinace s dalšími analgetiky při léčbě průlomové/intermitentní bolesti.

2.6.2 Silné opioidy

Silné opioidy jsou zpravidla agonisté na μ receptorech a jsou určeny pro silné, neztížitelné bolesti, které nelze dostatečně zmírnit neopioidními analgetiky nebo slabými opioidy. Analgetický účinek opioidů závisí na dávce. Dávky se srovnatelným analgetickým účinkem (tzv. ekvivalenční dávky) mají také srovnatelné nežádoucí účinky (viz tab. 2.4) a jsou podkladem pro případnou změnu (rotaci) na jiný opioid. Účinnost a profil nežádoucích účinků však u konkrétního pacienta nejsou stejné, protože závisejí i na řadě dalších faktorů (věk, pohlaví, funkční stav GIT, renální funkce, ostatní léky atd.). U silných analgetik formálně neexistuje maximální denní dávka (stropová dávka). U CHNNB se však doporučuje nepřekračovat střední denní dávky (120–180 mg morfinových ekvivalentů) pro existující riziko možného abúzu. Dále jsme u konkrétního pacienta při zvyšování dávky fakticky omezení nežádoucími účinky.

■ Tabulka 2.6 Přehled silných opioidů s řízeným uvolňováním pro léčbu chronické bolesti

Lék	Aplikace	Nástup účinku (h)	Trvání účinku (h)	Obvyklá počáteční dávka	Maximální denní dávka	Firemní název
fentanyl TTS	náplast	8–12	72	12,5 µg/h	není stanovena	Durogesic® Fentalis® Fentanyl® Matrifen®
buprenorfin TDS	náplast	10–12	72	35 µg/h	140 µg/h	Transtec®
oxykodon s řízeným uvolňováním	p.o.	1–3	8–12	10 mg à 12 h	není stanovena	Oxycontin® Oxykodon®
oxykodon/naloxon	p.o.	1–3	12	10 /5 mg à 12 h	160/80	Targin®
tapentadol	p.o.	3–6	12	50 mg à 12 h	500 mg/den	Palexia®
hydromorfon s řízeným uvolňováním	p.o.	3–5	12	4–6 mg à 12 h	není stanovena	Palladone®
hydromorfon s prodlouženým uvolňováním	p.o.	3–5	24	8 mg à 24 h	není stanovena	Jurnista®
morfin s řízeným uvolňováním	p.o.	3–5	12	30 mg à 12 h	není stanovena	Vendal®

Ze silných opioidů jsou nejčastěji používány morfin, fentanyl, hydromorfon, oxykodon, buprenorfin a nově zavedený tapentadol (tab. 2.6).

Morfin

Morfin je klasickým zástupcem skupiny silných opioidů. Patří mezi μ opioidní agonisty. Injekční forma je vhodná pro léčbu silné akutní bolesti. Pro léčbu chronických bolestí jsou určeny formy s postupným uvolňováním SR (sustained release) působící 12, nebo až 24 hodin. Morfin s bezprostředním uvolňováním (IR forma) má poměrně pomalý nástup účinku, není tedy vhodný pro léčbu průlomové bolesti. Určité použití si zachovává jako doplňková forma při léčbě nádorové bolesti. Nevýhodou morfinu jsou analgeticky účinné a toxické metabolity kumulující se při renální insuficienci, snížené hydrataci a ve vyšším věku.

Fentanyl

Fentanyl je dalším z μ opioidních agonistů a používá se především v *transdermálním terapeutickém systému (TTS)*, který je vhodný pro léčbu středně silné a silné chronické bolesti. Transdermální aplikace prostřednictvím postupného uvolňování z matrix náplasti zajišťuje stabilní plasmatickou hladinu po dobu 3 dnů. Při zahájení léčby trvá 12–24 hodin, než nastoupí analgetický účinek, a přibližně 3 dny, než se vytvoří vyrovnané plasmatické koncentrace. Ve srovnání s jinými opioidy byl u fentanylu v této lékové formě zaznamenán nižší výskyt obstrukce. Nemá aktivní metabolity a ani při renální insuficienci nedochází k významné kumulaci a nutnosti redukce dávky.

Transmukózní fentanyly jsou určeny k léčbě průlomové bolesti. Vynikají především rychlým nástupem účinku (5–15 minut) díky svým lipofilním vlastnostem a mají krátkou dobu účinku. K dispozici jsou v několika aplikačních formách: nosní spray, efervescentní tablety k bukální aplikaci, tablety k sublinguální aplikaci a bukální film.

Hydromorfon

Hydromorfon je efektivní μ agonista. K dispozici je jak v retardované 12hodinové formě, tak i ve formě 24hodinové. Výhodou je předvídatelná farmakokinetika a farmakodynamika, spolu s nízkou vazbou na bílkoviny. Biotransformace neprobíhá přes cytochrom P450, takže hydromorfon je vhodný u pacientů s četnější komedikací. Hydromorfon nemá analgeticky účinné metabolity a je vhodný i u pacientů s renální insuficiencí. V ČR není registrována IR forma.

Oxykodon

Oxykodon je silný opioid, vhodný k léčbě chronické bolesti. Pravděpodobně díky agonismu i na κ receptorech je vhodným opioidem pro léčbu neuropatické bolesti. V klinických studiích s neuropatickou bolestí vykazuje analgetickou účinnost s antikonvulzivou a antidepresivou. Oxykodon je využitelný i u pacientů s renální insuficiencí. Velmi dobrý analgetický účinek je bohužel často doprovázen zácpou. K dispozici je v systému s postupným uvolňováním, vhodném pro léčbu silné bolesti.

Na trhu je i nový kombinovaný preparát oxykodon/naloxon v poměru 2 : 1, který zmírňuje či odstraňuje opioidem indukovanou zácpu. Naloxon je silný antagonist, který se váže ve střevě na opiátové receptory, čímž zajistí normální funkci střeva. Při obsazení opiátových receptorů ve střevě naloxonem se na ně oxykodon nemůže navázat a způsobit opioidy indukovanou zácpu. Až 97 % perorálně přijatého naloxonu se eliminuje při prvním průchodu játry a neblokuje analgetický účinek oxykodonu v CNS. Oxykodon se po průchodu játry dostává oběhem do CNS. Váže se na endogenní receptory v CNS a účinně působí proti bolesti. Analgetický účinek je ekvivalentní účinku léku obsahujícího pouze oxykodon v odpovídající dávce. Tato kombinace vykazuje lepší profil nežádoucích účinků, především zácpy, než fentanylová transdermální forma.

Buprenorfin

Buprenorfin je z farmakologického hlediska parciálním agonistou na μ receptorech a antagonistou na κ receptorech. Přesto je řazen do skupiny silných opioidů, neboť vyšší dávky jsou ekvianalgetické jiným silným opioidům. Jeho účinek trvá 6–8 hodin (v injekční a sublinguální formě). V transdermální formě (TDS) se aplikuje na 72–96 hodin. Má poměrně mírné nežádoucí účinky. Při renální a jaterní insuficienci není třeba redukovat dávku. Velmi dobře je snášen staršími pacienty.

Tapentadol

Tapentadol je nová originální analgetická molekula se synergickým duálním mechanismem účinku MOR-NRI (μ -opioid receptor agonist – noradrenalin reuptake inhibitor). Jedná se o první novou molekulu pro léčbu střední a silné bolesti po více než 25 letech. Tapentadol je látka s agonistickým působením na μ -opioidních receptorech (MOR), které ovlivňuje především nociceptivní složku bolesti, a s inhibičním efektem na zpětné vychytávání noradrenalinu (NRI), tlumícím bolest neuropatického typu. Vzhledem k tomu, že analgetický efekt i vedlejší účinky opioidů jsou způsobeny aktivací stejného (μ -opioidního) receptoru, tato kombinace s rozdílným doplňujícím mechanismem účinku zvyšuje analgetický efekt a zároveň tlumí vedlejší účinky v důsledku sníženého požadavku na aktivaci μ -opioidního receptoru.

Provedené randomizované studie potvrzují efekt oproti placebo, srovnatelný s oxykodonem v ekvipotentních dávkách. Efekt je prokázán jak u akutní i chronické bolesti, tak u nociceptivní (včetně revmatologických indikací jako osteoartróza či chronické bolesti zad) i neuropatické bolesti. Zároveň došlo k statisticky významnému snížení výskytu vedlejších účinků opioidů (nauzea, zvracení, zácpa i svědění). Tapentadol je dostupný v lékové formě s postupným i s bezprostředním uvolňováním.

2.6.3 Nežádoucí účinky opioidů

Nežádoucí účinky jsou nejvýraznějším limitujícím faktorem v užívání opioidů. Nejčastěji se objevují ospalost, závrať, zmatenost, nauzea, zvracení a zácpa. Vyskytují se u slabých a výrazněji u silných opioidů. Dle Furianovy metaanalýzy (Furian, 2006) studie dokládají, že šest vedlejších účinků se vyskytuje u opioidů častěji než u placebo: zácpa, nauzea, závrať nebo vertigo, spavost či somnolence, zvracení a suchost kůže nebo pruritus. Ve srovnání s jinými léky se jen 3 nežádoucí účinky vyskytovaly signifikantně častěji u opioidů: nauzea, zácpa a spavost či somnolence. Obdobný výskyt vedlejších účinků je udáván i v dalších studiích (obr. 2.3).

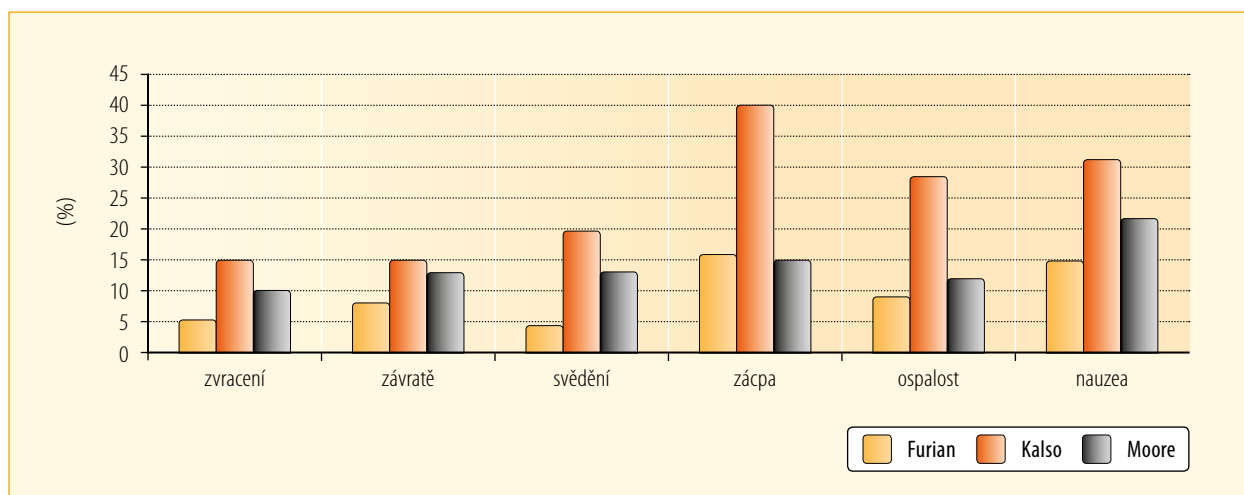
Vedlejší účinkům je třeba se snažit aktivně předcházet. Už při nasazování je vhodná pomalá titrace dávky opioidu. V případě výskytu vedlejších účinků je na místě rychlá terapeutická reakce se snahou ovlivnit vedlejší účinky, nikoliv okamžité vysazení opioidů. Většina nežádoucích účinků má tendenci se do 14 dní zlepšit, s výjimkou zácpy. V dalším navyšování dávky opioidů pokračujeme až po zmírnění vedlejších účinků.

Pomocná léčiva

Jako pomocná léčiva označujeme léky, které používáme k léčbě a prevenci nežádoucích účinků analgetik, především opioidů.

Antiemetika

Nauzea a zvracení jsou nejčastějším nežádoucím účinkem, se kterým se při zahájení nebo zesilování léčby opioidy setkáváme. Pacient, u kterého je zahajována léčba opioidy, by měl mít k dispozici antiemetikum. U pacienta s pozitivní anamnézou (nevolnost při předchozí léčbě analgetiky, výskyt kinetózy či časté zažívací obtíže při léčbě) by podání antiemetik mělo být zahájeno preventivně, současně se zahájením léčby opioidy. Vhodný



Obr. 2.3 Nejčastější vedlejší účinky opioidů