

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

**Léčba bolesti se zaměřením na výdej a užití silných opioidních
analgetik v Masarykově onkologickém ústavu v Brně**

(rigorózní práce)

Vedoucí rigorózní práce: Prof. MUDr. Peter Višňovský, CSc.

Brno, 2007

Mgr. Jindřiška Hofmanová

Na tomto místě bych ráda poděkovala všem, kteří mi byli nápomocni při vypracování této rigorózní práce.

Zvláště děkuji Prof. MUDr. Peteru Višňovskému, CSc. za odborné vedení, ochotu a všestrannou pomoc, PharmDr. Martinu Benešovi a celému kolektivu Ústavní lékárny Masarykova onkologického ústavu za vstřícnost, cenné rady, pomoc a trpělivost.

OBSAH

| | |
|--|----|
| Abstrakt | 6 |
| Summary | 7 |
| 1. Úvod | 8 |
| 2. Zkratky | 9 |
| 3. Literární rešerše | 11 |
| 3.1. Definice bolesti | 11 |
| 3.2. Anatomie a fyziologie bolesti | 11 |
| 3.2.1. Mechanismy vzniku bolesti | 11 |
| 3.2.2. Typy nocisenzorů | 11 |
| 3.2.3. Mediátory bolesti | 11 |
| 3.2.4. Vedení bolesti | 12 |
| 3.2.4.1. Aferentní dráhy | 13 |
| 3.2.4.2. Modulace bolesti – descendentní dráhy | 14 |
| 3.2.5. Bolest a genetik | 14 |
| 3.3. Typy bolesti | 14 |
| 3.3.1. Dle doby trvání | 14 |
| 3.3.2. Dle etiopatogeneze | 15 |
| 3.4. Diagnostika a klinické hodnocení bolesti | 17 |
| 3.5. Epidemiologie bolesti | 19 |
| 3.5.1. Epidemiologie a incidence bolesti u onkologických pacientů | 19 |
| 3.5.2. Epidemiologie bolesti nenádorového původu | 22 |
| 3.5.2.1. Bolesti hlavy | 22 |
| 3.5.2.2. Bolesti v oblasti hrudníku | 22 |
| 3.5.2.3. Bolesti břicha s akutním začátkem | 22 |
| 3.5.2.4. Bolesti břicha chronické a chronicky recidivující | 22 |
| 3.5.2.5. Bolesti v oblasti končetin a páteře | 23 |
| 3.6. Léčba bolesti | 23 |
| 3.6.1. Stanovení léčebných cílů, strategie léčby akutní a chronické nenádorové bolesti | 23 |
| 3.6.2. Stanovení léčebných cílů, strategie léčby nádorové bolesti | 30 |
| 3.6.3. Farmakoterapie bolesti | 33 |
| 3.6.3.1. Neopioidní analgetika | 33 |
| 3.6.3.1.1. Analgetika – antipyretika | 34 |

| | |
|--|-----|
| 3.6.3.1.2. Nesteroidní antiflogistika | 38 |
| 3.6.3.2. Opioidní analgetika | 50 |
| 3.6.3.2.1. Slabé opioidy | 52 |
| 3.6.3.2.2. Silné opioidy | 54 |
| 3.6.3.3. Adjuvantní analgetika- koanalgetika | 62 |
| 3.6.3.4. Pomocná léčiva | 65 |
| 3.6.4. Analgetická radioterapie | 65 |
| 3.6.5. Invazivní postupy při léčbě chronické bolesti | 66 |
| 3.6.6. Aplikace radioizotopů | 67 |
| 3.6.7. Psychoterapie | 68 |
| 4. Cíl práce | 69 |
| 5. Experimentální část | 70 |
| 5.1. Metodika práce | 70 |
| 5.1.1. Získání dat pro hodnocení spotřeby | 70 |
| 5.1.2. Hodnocené přípravky | 70 |
| 5.1.3. Hodnocené období | 72 |
| 5.1.4. Sledované parametry | 73 |
| 6. Výsledky | 75 |
| 6.1. Morphin Biotika 1% 10x1ml/10mg | 75 |
| 6.2. Morphin Biotika 1% 10x2ml/20mg | 77 |
| 6.3. Dolsin 5% 10x1ml/50mg | 79 |
| 6.4. Dolsin 5% 10x2ml/100mg | 81 |
| 6.5. Dipidolor 5x2ml/15mg | 82 |
| 6.6. Rapifen 5x2ml/1mg | 85 |
| 6.7. Fentanyl 50x2ml/0,1mg | 86 |
| 6.8. Sufenta 5x2ml/0,01mg | 88 |
| 6.9. Sufenta Forte 5x1ml/0,05mg | 90 |
| 6.10. Sufentanil Torrex 5x10ml/0,05mg | 91 |
| 6.11. Sevredol 10mg | 93 |
| 6.12. Sevredol 20mg | 94 |
| 6.13. MST Continus 10mg 60x10mg | 96 |
| 6.14. MST Continus 30mg 60x30mg | 97 |
| 6.15. MST Continus 60mg 60x60mg | 99 |
| 6.16. MST Continus 100 mg 60x100mg | 101 |
| 6.17. Vendal retard 10mg 30x10mg | 102 |
| 6.18. Vendal retard 30mg 30x30mg | 104 |
| 6.19. Vendal retard 60mg 30x60mg | 105 |

| | |
|------------------------------------|-----|
| 6.20. Vendal retard 100mg 30x100mg | 107 |
| 6.21. Valoron 10% 10ml | 108 |
| 6.22. Oxycontin 10mg 28x10mg | 110 |
| 6.23. Oxycontin 20mg 28x20mg | 112 |
| 6.24. Oxycontin 40mg 28x40mg | 114 |
| 6.25. Oxycontin 80mg 28x80mg | 116 |
| 6.26. Palladone-SR 2mg | 117 |
| 6.27. Palladone-SR 4mg | 119 |
| 6.28. Palladone-SR 8mg | 121 |
| 6.29. Palladone-SR 16mg | 123 |
| 6.30. Palladone-SR 24mg | 124 |
| 6.31. Durogesic 25MCG/H 5x4,2mg | 126 |
| 6.32. Durogesic 50MCG/H 5x8,4mg | 128 |
| 6.33. Durogesic 75MCG/H 5x7,5mg | 129 |
| 6.34. Durogesic 100CG/H 5x16,8mg | 131 |
| 6.35. Fentahexal 25MCG/H 5x2,5mg | 132 |
| 6.36. Fentahexal 50MCG/H 5x5mg | 134 |
| 6.37. Fentahexal 75MCG/H 5x7,5mg | 135 |
| 6.38. Fentahexal 100MCG/H 5x10mg | 137 |
| 6.39. Transtec 35MCG/H 5x20mg | 138 |
| 6.40. Transtec 52,5 MCG/H 5x30mg | 140 |
| 6.41. Transtec 70 MCG/H 5x40mg | 141 |
| 7. Diskuze | 143 |
| 8. Závěry | 146 |
| Literatura | 150 |

ABSTRAKT

Obsahem této práce je zhodnocení léčby bolesti se zaměřením na výdej a užití silných opioidních analgetik v Masarykově onkologickém ústavu v Brně.

Teoretická část je věnována problematice léčby bolesti. Bolest zásadním způsobem ovlivňuje kvalitu života nemocných, a proto je nezbytně nutné bolesti věnovat náležitou pozornost a účinně ji tišit. V teoretické části je uvedena definice bolesti, anatomické a fyziologické podklady bolesti, typy bolesti, aspekty diagnostiky a hodnocení bolesti a epidemiologie bolesti. Největší část literární rešerše je zacílena na vlastní léčbu bolesti – zejména na farmakoterapii, zmíněny jsou ale i další možnosti ovlivnění bolesti jako jsou analgetická radioterapie, invazivní postupy, aplikace radioizotopů či psychoterapie. Bolest je jevem, který má svou somatickou, psychologickou i sociální složku, a proto je léčba bolesti multidisciplinární úkol, který vyžaduje komplexní řešení. Léčba bolesti musí být vždy individuálně přizpůsobena jednotlivému nemocnému. Cílem léčby bolesti je nejen zmírnění či odstranění bolesti, ale především zvýšení kvality života pacienta a jeho návrat do plnohodnotného života.

V experimentální části byla sledována spotřeba silných opioidních analgetik v Masarykově onkologickém ústavu v Brně v období pěti let: 2002-2006. Analýza spotřeby byla zaměřena na stanovení a vyhodnocení kvantitativních a kvalitativních změn ve sledovaném období a odhadnutí trendů do budoucna v preskripci a užití silných opioidních analgetik. Pro účely práce byla sledována všechna silná opioidní analgetika užívaná v MOÚ během sledovaného období. Jednalo se o tyto účinné látky: morfin, petidin, piritramid, alfentanil, fentanyl, sufentanil, tilidin, oxykodon, hydromorfon a buprenorfin. Pro získání dat o spotřebě léčivých přípravků byl využit lékárenský informační systém Ústavní lékárny MOÚ. Shromážděná a zpracovaná data byla přehledným způsobem uspořádána do tabulek a grafů.

Na základě vyhodnocení spotřeby lze jednoznačně vyvozovat postupný nárůst spotřeby opioidních analgetik. Opioidy dnes představují základní pilíř léčby nádorové bolesti. Zjištěné výsledky potvrzují, že v posledních letech prodělává pohled na roli opioidů svůj vývoj a názorový posun a spotřeba opioidů stoupá, čímž dochází ke zkvalitnění léčby bolesti. Trend do budoucna je jasný – další nárůst spotřeby opioidních analgetik, což povede ke zvýšení kvality léčby bolesti. Jedná se jednoznačně o žádoucí fenomén.

SUMMARY

Treatment of pain with a view to usage of potent opioid analgetics in Masaryk memorial cancer institute in Brno.

The content of this work is evaluation of treatment of pain with a view to usage of potent opioid analgetics in Masaryk memorial cancer institute in Brno.

Theoretical section is devoted to treatment of pain. Pain influences the quality of life in a fundamental way and that is why we necessarily must pay attention to pain and we must efficiently calm pain. In the theoretical section there are mentioned definition of pain, anatomical and physiological aspects of pain, aspects of diagnostics and evaluation of pain and epidemiology of pain. The literature search is mostly aimed to treatment of pain – especially to pharmacotherapy, but also other possibilities of interference of pain are mentioned – for example analgetic radiotherapy, invasive procedures, application of radioisotopes or psychotherapy. Pain is phenomenon, which has its somatic, psychologic and social component and therefore treatment of pain is multidisciplinary mission, which requires complex solution. Treatment of pain has to be always suited to individual patient. Aim of pain treatment is not only reduction or elimination of pain, but mainly increasing of patient's quality of life and patient's return to full-value life.

In the experimental section there was observed consumption of potent opioid analgetics used in Masaryk memorial cancer institute during five years: 2002-2006. Analysis of consumption was aimed to determination and evaluation of qualitative and quantitative changes in followed interval and to estimation of general trends into the future in prescription of potent opioid analgetics. For the purpose of this work there were observed all potent opioid analgetics used in Masaryk memorial cancer institute during followed interval. Those were these active substances: morphin, piritramid, alfentanil, fentanyl, sufentanil, tilidin, oxycodon, hydromorphon and buprenorphin. Pharmaceutical information system of Hospital pharmacy was used for obtaining data related to consumption of medicinal products. Assembled and elaborated data were digestedly arranged into tables and diagrams.

On the basis of evaluation of consumption it is possible to deduce gradual growth of consumption of opioid analgetics. The opioids represent fundamental pillar of pain treatment nowadays. Ascertained outcomes confirm, that view on the role of opioids undergoes development and opinion shift in recent years and that consumption of opioid analgetics increases, which improves the quality of pain treatment. Trend into the future is demonstrable – further increase of consumption of potent opioid analgetics, which will lead to improvement of the quality of pain treatment. It is definitely desirable phenomenon.

1. ÚVOD

Bolest představuje jeden ze základních a velmi závažných projevů nádorového onemocnění, který zásadním způsobem ovlivňuje kvalitu života onkologicky nemocných. Mezi smyslovými vjemy má bolest nejsilnější emocionální složku, a proto je pochopitelné, že u většiny onkologicky nemocných vyvolává představa silných bolestí větší obavy a strach než nádorové onemocnění samo o sobě. Z tohoto důvodu je nezbytně nutné bolesti věnovat náležitou pozornost a účinně ji tišit. Bolest pacienta nesmí být podceňována a přehlížena!

Ve většině případů je naší prvořadou snahou onkologického pacienta uzdravit za využití radikální chirurgické, radiační a cytostatické léčby. Při této snaze však někdy zapomínáme, že pacient může trpět bolestí, kterou vyvolává vlastní nádorové onemocnění nebo protinádorová terapie a léčba bolesti je dosud některými zdravotníky považována za druhořadou. Přitom je třeba si uvědomit, že i přes velké pokroky v oblasti onkologie se stále vysoké procento nemocných ocitá dříve nebo později v situaci, kdy přes veškerou snahu nádorové onemocnění progreduje, možnosti kurativní léčby jsou vyčerpány a péče se stává paliativní a symptomatickou, kdy důsledná léčba bolesti je nezbytným základem.

Bolest je jevem, který má svou somatickou, psychologickou a sociální složku. Proto je důležité si uvědomit, že léčba bolesti je multidisciplinární úkol, který vyžaduje komplexní řešení zahrnující nejen farmakoterapii, invazivní postupy, fyzikální terapii či rehabilitaci, ale i psychosociální složku péče o pacienta a jeho rodinné příslušníky. Léčbu bolesti je nutné individuálně přizpůsobit každému nemocnému a udržovat s nemocným pravidelný kontakt pro hodnocení efektu léčby. V současnosti existují specializované ambulance a pracoviště, zabývající se léčbou bolesti, kde pracuje tým odborníků schopných diagnostikovat a řešit nejružnější typy bolestí za použití široké škály terapeutických postupů. Dnes jsme schopni moderními léčebnými postupy řešit až 95% nádorových bolestí. Cílem této multidisciplinárně pojeté léčby není jen odstranění či zmírnění symptomu bolesti jako takového, ale pokus o návrat pacienta do plnohodnotného života, jeho resocializaci a umožnění běžných aktivit.

2. ZKRATKY

| | |
|----------------|--|
| 5-HT3 | serotonin |
| ACEI | inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu |
| AD | antidepresiva |
| ARO | Oddělení anesteziologie a resuscitace MOÚ |
| ASA | kyselina acetylsalicylová |
| c-AMP | cyklický adenosinmonofosfát |
| CGRP | calcitonin gene related peptide |
| CNS | centrální nervový systém |
| COX | cyklooxygenáza |
| CYP | cytochrom P450 |
| ČLS JEP | Česká lékařská společnost J.E. Purkyně |
| ČOS ČLS JEP | Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J.E. Purkyně |
| ČR | Česká republika |
| ČSARIM ČLS JEP | Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny České lékařské společnosti J.E. Purkyně |
| ČSEKFT ČLS JEP | Česká společnost pro experimentální a klinickou farmakologii a toxikologii České lékařské společnosti J.E. Purkyně |
| EMEA | European agency for the evaluation of medical products, Evropská komise pro hodnocení léčivých přípravků |
| EMLA | eutectic mixture of local anesthetics |
| FDA | Food and drug administration, Úřad pro kontrolu potravin a léčiv |
| GABA | kyselina gama-aminomáselná |
| GI | gastrointestinální |
| GIT | gastrointestinální trakt |
| GYN | Oddělení gynekologické onkologie MOÚ |
| HVLP | hromadně vyráběný léčivý přípravek |
| CHIR | Oddělení chirurgické onkologie MOÚ |
| i.m. | intramuskulární aplikace |
| i.v. | intravenózní aplikace |
| ICHS | ischemická choroba srdeční |
| IL | interleukin |
| KOA | Klinika komplexní onkologické péče MOÚ – oddělení A |
| KOB | Klinika komplexní onkologické péče MOÚ – oddělení B |
| KOC | Klinika komplexní onkologické péče MOÚ – oddělení C |
| KRBS | komplexní regionální bolestivý syndrom |

| | |
|----------------|--|
| LIS | lékárenský informační systém |
| MOÚ | Masarykův onkologický ústav |
| NMDA receptory | N-metyl-D-aspartátové receptory |
| NNT | number needed to treat – kritérium analgetické účinnosti pro Oxfordskou ligu analgetik |
| NSA | nesteroidní antiflogistika |
| NSAIDs | non-steroidal anti-inflammatory drugs, nesteroidní antiflogistika |
| NYHA | klasifikace pro funkční zdatnost u plicní hypertenze dle New York Heart Association |
| OIP | Oddělení onkologické intenzivní péče MOÚ |
| ORL | otorinolaryngologie |
| OROI | Oddělení radiační onkologie I MOÚ |
| OROI | Oddělení radiační onkologie II MOÚ |
| p.o. | perorální aplikace |
| p.r. | rektální aplikace |
| PGE | prostaglandin E |
| PGG | prostaglandin G |
| PGI | prostaglandin I |
| s.c. | subkutánní aplikace |
| SNRI | duální inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu |
| SPC | souhrn údajů o přípravku |
| SSLB ČLS JEP | Společnost pro studium a léčbu bolesti České lékařské společnosti J.E. Purkyně |
| SSRI | selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu |
| SVL ČLS JEP | Společnost všeobecného lékařství České lékařské společnosti J.E. Purkyně |
| THC | tetrahydrokanabinol |
| TK | krevní tlak |
| TNF | tumor nekrotizující faktor |
| TTS | transdermální terapeutický systém |
| TXA | tromboxan A |
| VAS | visuálně analogová škála |
| WHO | World Health Organization, Světová zdravotnická organizace |

3. LITERÁRNÍ REŠERŠE

3.1. DEFINICE BOLESTI

Bolest byla definována Mezinárodní asociací pro studium bolesti jako nepříjemný senzorický a emocionální prožitek spojený se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně nebo je popisována výrazy takového poškození. Bolest je vždy subjektivní fenomén (Merkshey 1986).

3.2. ANATOMIE A FYZIOLOGIE BOLESTI

3.2.1. Mechanismy vzniku bolesti

Současné poznatky o vzniku bolesti předpokládají její vznik buď přímým účinkem bolestivé stimulace na nocisenzory anebo jako následek zánětlivého procesu, který uvolňuje látky rovněž dráždicí nocisenzory a tím způsobující bolest (Rusín 2003).

3.2.2. Typy nocisenzorů

Rusín (2003) vysvětluje, že bolest vzniká podrážděním receptorů bolesti – nociceptorů. Nociceptory se podle reakce na bolestivé podněty a způsobu vedení bolestivého vzruchu dělí na:

- volná zakončení nervová, která mají na svém konci ztlustění nesoucí na svém povrchu skutečné receptory pro bolest - zejména sodíkové a draslíkové kanály
- polymodální nocisenzory, které vnímají bolest, chlad, teplo a mechanické dráždění
- vysokoprahové mechanoreceptory reagující na velmi silný mechanický podnět (tlakový, tahový, vibrační), který podobně jako při teplotě se z normálního podnětu změni na podnět velmi bolestivý
- mlčící, tiché nocisenzory, aktivující se až po určitém patologickém podráždění

Nocisenzory jsou umístěny v kůži, ve svalech, v kloubech, vnitřních orgánech, v cévách, v pojivové tkáni a také ve vyšších etážích CNS – především v oblasti míchy, mozkového kmene, talamu a mozkové kůry (Dlouhá a kol. 2002).

3.2.3. Mediátory bolesti

Při traumatu, podráždění nebo zánětu dochází k uvolňování chemických látek, které působí jako mediátory bolesti:

- látky vyvolávající zánět a s ním spojené následky (histamin, draslíkové ionty, bradykinin)
- látky přímo působící na nocisenzory - zvláště draslíkové ionty, které se uvolňují na primárních aferentních zakončeních v míše a samy velmi intenzivně vyvolávají bolest
- látky, které vyvolávají zvýšenou citlivost, při níž i nižší koncentrace určité látky nebo nižší podnět vyvolává bolest (cytokiny, interleukin 1, interleukin 6, prostaglandiny)(Rusín 2003)

V nedávné době byla podrobně prozkoumána funkce vaniloidního receptoru TRPV1, což je chemicky aktivovaný iontový kanál, jehož prostřednictvím senzorické neurony rozpoznávají podněty ohrožující organismus a jež se za patofyziologických podmínek podílí na vzniku chronické bolesti. Specifickým ligandem vaniloidního receptoru je kapsaicin, látka, která je složkou různých druhů paprik a podle které byl dříve vaniloidní receptor označován jako kapsaicinový (Sušánková a Vlachová 2005). Jeho aktivaci způsobuje zvýšení teploty nad 43°C, snížení PH pod 6,1, změny napětí, působení oxidoredukčních činidel, bradykynin či prostaglandiny (Vlachová a kol. 2002).

3.2.4. Vedení bolesti

Soubory receptorů umístěných v kůži a hlubokých tkáních jsou s nervovými centry spojeny dlouhými nervovými vodiči. Ty se dělí na vlákna, která vedou informace směrem k centrům (senzitivní, vedoucí aferentace), a na vlákna, která přenášejí pokyny od center k efektorům (motorická vlákna vedoucí eferentace).

Membrána nervového vlákna nebo axonu je obklopena pochvami. Nejzvnějšší je Schwannova pochva, která vytváří myelin, jež se obtáčí okolo axonu. Myelinová pochva má zvýšený elektrický odpor. Je periodicky přerušována Ranvierovými zářezy, které se na nich vyskytují v pravidelných intervalech. Vzhledem k tloušťce myelinové pochvy a přítomnosti Ranvierových zářezů vedou myelinová vlákna vzruchy mnohem rychleji než nemyelinizovaná vlákna o stejném průměru. Vlákna mozkomíšního systému, která mají silnou myelinovou vrstvu se nazývají vlákna A. Vlákna sympatiku, jejichž myelinová vrstva je tenčí, se říká vlákna B. Nemyelinizovaná vlákna obou systémů se nazývají vlákna C. Nervová vlákna, jež náleží podle své myelinizace ke skupinám A, B nebo C, jsou v rámci těchto skupin dále tříděna podle rychlosti, jakou vedou nervový vzruch. Podle rychlosti vedení ve vláknech A lze dále rozlišit čtyři skupiny, které nazýváme alfa, beta, gama a delta, kde alfa je skupina vláken s nejvyšší rychlostí (Rusín 2003).

Bolestivé impulsy jsou předávány do CNS prostřednictvím dvou typů vláken. Jsou to jednak vlákna A-delta o průměru 2-5 μm, která vedou vzruch rychlostí 12-30 m/s a vlákna C, která jsou nemyelinizovaná, mají průměr 0,4-1,2 μm a vedou vzruch rychlostí 0,5-2 m/s. Význam těchto dvou druhů vláken spočívá v tom, že vlákna A-delta vedou tzv. rychlou bolest, vlákna C pomalou bolest. To také vysvětluje fyziologické pozorování, že bolest má dvě složky. Po bolestivém impulsu přichází nejprve ostrá, dobře lokalizovaná bolest, která je následována intenzivním, difúzním a tupým nepříjemným pocitem (pomalá bolest). Čím dále od mozku bolestivý impuls vzniká, tím větší je časový odstup mezi rychlou a pomalou bolestí (Bauer 1994).

3.2.4.1. Aferentní dráhy

Kožní periferní oblasti, nazývané dermatomy, vysílají do míchy svá čítí smíšenými nervy, které se po vstupu do míšního kanálu rozdělují na zadní (dorzální) kořen míšní, který je čistě senzitivní, a na přední kořen míšní, který se čistě motorický.

Senzitivní nervy pocházející z kožních tkání se přidávají ke svalovým nervům, s nimiž tvoří smíšené nervové svazky, které se často před vstupem do míchy seskupují do plexu. Tyto plexy se dále dělí a vstupují do míšního kanálu etážovitě.

Čítí, které vyvolává čistě somatické vjemy a které vstupuje do míchy zadními kořeny míšními, je distribuováno v buněčných vrstvách šedé hmoty a svazcích bílé hmoty, z nichž se tato struktura skládá. Šedá hmota míšní je rozdělena na Rexedovy zóny, které objevil a popsal Rexed v roce 1952. Bolestivá aferentace z C vláken končí zejména v Rexedových zónách I a II (substantia gelatinosa Rolandi), ale i ve vrstvách III, IV a V (nucleus proprius), a dále ve vrstvě VIII a X. Projekce do jednotlivých zón záleží na typu bolesti, zda jde o bolest chronickou, či akutní a dále na původu bolesti (mechanická, tepelná).

Z míchy vycházejí čtyři dráhy do vyšších mozkových etáží:

- spinotalamická
- spinoretikulotalamická
- spinoparabrachioamygdalární
- spinoparabrachiohypotalamická

Dráha spinoparabrachioamygdalární a dráha spinoparabrachiohypotalamická ovlivňují afektivně - emoční složku bolesti.

Specifické a konvergentní nocicepční aferentace pocházející z míchy se dostávají bez přepojení do laterálního a mediálního talamu. Do mediálního talamu se rovněž dostávají nocicepční aferentace přepojované v prodloužené míše. Laterální část talamu tvoří ventrobazální komplex s oblastmi jader nc. ventroposterolateralis, přijímající somestetickou projekci z končetin a trupu, a nc. ventroposteromedialis, vnímající projekci z obličeje. Mediální část představuje centrum medianum, nucleus centralis lateralis a nucleus parafascicularis. Důležitou strukturou ve vnímání bolesti se jeví také jádro nc. reticularis thalami, spojující laterální a mediální část.

Signály vyvolávající různé somatické počítky se promítají do korových oblastí. Zde se tedy zakončují vlákna, jejichž buněčná těla se nacházejí v talamických spojích somatických aferentací. Existuje specifická projekční oblast - gyrus postcentralis, kam vedou především vlákna z laterálního talamu. Další projekční oblasti jsou uloženy prefrontálně a v oblasti gyrus cinguli, která přijímají informace z mediálního talamu (Rusín 2003).

Senzorická vlákna z receptorů pro bolest a z termoreceptorů a část vláken pro tlak a dotyk se kříží na úrovni příslušného míšního segmentu a běží druhostranně v přední části postraních míšních provazců jako tractus spinothalamicus. Protože tyto dráhy vedou rovněž bolest z vnitřních orgánů, je tato bolest pak pociťována v příslušném kožním okrsku inervovaném ze stejného

míšního segmentu (Headovy zóny): přenesená bolest (např. v oblasti levého pažního pletence při ischemii srdce)(Silbernagel a Despopoulos 1993).

3.2.4.2. Modulace bolesti – descendenní dráhy

Tok senzoričkových informací k mozkové kůře může být na všech přepojovacích stanicích (páteřní mícha, prodloužená mícha, talamus) utlumen prostřednictvím sestupných drah (z kůry). To slouží mimo jiné změně receptivního pole, přestavění prahu a (při společné aferentaci různého původu) „vyhledávání“ smyslové modality (Silbernagel a Despopoulos 1993).

Za zpracování, interpretaci bolesti jsou zodpovědné descendenní nervové dráhy a okruhy – eferenní neurony. Spojují hypotalamus, střední mozek a prodlouženou míchu a končí v senzitivních neuronech zadních rohů míšních. Descendenní dráhy obsahují opioidní receptory, které obsazují opioidní peptidy (endorfiny, enkefaliny, dynorfiny), NMDA receptory, které jsou tlumeny estrogény, inhibiční vliv na ně má např. i kefalín a kalcitonín, serotoninové receptory a noradrenergenní receptory (Dlouhá a kol. 2002). Dalšími receptory, které ovlivňují percepci bolesti, jsou receptory kanaboidní. Látky obsažené v marihuaně a hašiši působí na tyto receptory tlumivě (Rokyta 2005).

Existují studie, které potvrzují, že citlivost na bolest se s věkem snižuje a práh bolesti se zvyšuje. Nad 65 let se zvyšuje např. práh bolesti pro tepelný bolestivý stimul o 10-20%. Je to v důsledku selektivní poruchy přijímání informací z epikritických A-delta vláken a větší závislosti na difuzní těžce lokalizovatelné informaci z C-vláken. Zároveň je však evidentní, že zvýšený práh bolesti je vyvážený sníženou aktivitou descendenního modulačního systému a prodloužením sekundární hyperalgie (Kulichová 2005).

3.2.5. Bolest a genetika

Rokyta (2004) zmiňuje, že se stále více prosazují tendence definovat bolest i genotypicky. Bolest je většinou polygenní záležitost. Ukazuje se ale, že pro některé druhy chronické bolesti existuje genetický předpoklad, který by mohl být vázán na jeden gen nebo malou skupinu genů. Polymorfismem těchto genů by byla potvrzena klinická zkušenost, že někteří lidé mají daleko větší sklon k bolesti než jiní, což je pravděpodobně dáno geneticky.

3.3. TYPY BOLESTÍ

3.3.1. Dle doby trvání

Podle doby trvání dělíme bolest na akutní a chronickou (tab. 1).

Akutní bolest: v akutních fázích poruchy zdraví má bolest význam signálu nemoci, nebezpečí a ukazuje na narušení integrity organismu. Akutní bolest trvá krátkodobě (řádově dny a týdny) a je z biologického hlediska účelná. Léčení prvotní příčiny základního onemocnění je zásadním a logickým medicínským krokem. Ani v této fázi onemocnění by však nemocný neměl

trpět bolestí, a to nejen z hlediska lékařské etiky. Symptomatická léčba má hluboký smysl a akutní bolest je nutno razantně léčit. Jinak dochází k rozvoji nepříznivých patofyziologických změn a prohloubení stresu se všemi důsledky. Účinně vedená léčba akutní bolesti má preventivní význam z hlediska rizika přechodu do chronické bolesti („paměť bolesti“, neuroplasticita). Rozhodující roli v pohotovém ovlivnění bolesti má farmakoterapie. Pro akutní bolest, ve srovnání s chronickou, je typické, že je relativně dobře ovlivnitelná. Často lze vystačit s jednou léčebnou modalitou. I u akutní bolesti jsou však v některých případech zásadní nefarmakologické postupy (Doležal a kol. 2006 a)

Chronická bolest trvá déle než 3-6 měsíců a její příčina nemusí být vždy známa. Mohou ji provázet změny psychiky a změny osobnosti. Nereaguje vždy na kauzální léčbu a nedostatečně reaguje na analgetika, vyžaduje vždy komplexní interdisciplinární přístup (Dlouhá a kol. 2002). Za chronickou je třeba považovat bolest i při kratším trvání, pokud přesahuje dobu pro dané onemocnění či poruchu obvyklou. Chronická, dlouhotrvající bolest nemá žádnou biologicky užitečnou funkci a je zdrojem tělesných, duševních i sociálních útrap. Cílem léčebných postupů u chronické bolesti nemusí být nutně úplné uzdravení jedince, ale úprava a eventuální obnovení funkční zdatnosti v dosažitelné míře v oblasti fyzické, psychické i sociální (Doležal a kol. 2006 a)

Tab.1: Tabulka rozdílů mezi akutní a chronickou bolestí (Hakl 2003)

| | Akutní bolest | Chronická bolest |
|--|---|--|
| Charakter | Symptom | Syndrom, onemocnění sui generis |
| Biologický význam | Pozitivní, signál nemoci, obrana organismu | Negativní, škodlivý, destruktivní |
| Patofyziologické mechanismy | Relativně jednoduché | Komplexní, složité |
| Vegetativní odpověď | Bezprostřední, krátkodobá, tonus sympatiku, stresová reakce | Udržovaná, nevýrazná |
| Psychická reakce | Anxieta | Deprese |
| Chování | Ochranné, reaktivní | Naučené, bolestivé |
| Léčbu určuje a řídí | Praktik, specialista | Algeziolog, tým odborníků |
| Rozsah terapie | Monomodální, farmakoterapie je klíčová | Multimodální, biopsychosociální, komplexní |
| Farmakoterapie | Analgetika | Analgetika, adjuvantní a pomocné léky |
| Analgetický efekt farmakoterapie | Výrazný | Často nevýrazný |
| Strategie farmakoterapie dle WHO analgetického žebříčku | "Step down" | "Step up" |

3.3.2. Dle etiopatogeneze

Podle etiopatogeneze dělíme bolest na:

- nociceptivní - vycházející z kloubů a jejich pouzder, šlach, vazů, svalů a jejich obalů, cév atd.

- periferně neurogenní - neuropatie (poškození myelinu, axonu nebo obojího), kořenové bolesti, úžinové syndromy
- centrálně neurogenní - způsobené primární lézí nebo dysfunkcí centrálního nervového systému
- s aktivací sympatiku - CRPS - komplexní regionální bolestivý syndrom
- psychogenní - u hypersenzitivních osob

(Rusín 2003)

Nociceptivní bolest rozlišujeme dle lokalizace drážděných nociceptorů na bolest somatickou a viscerální. Somatická bolest je obvykle dobře lokalizovaná, tupá a trvalá. Viscerální bolest vzniká aktivací orgánových nociceptorů v důsledku infiltrace, útlaku, rozpínání či napínání vnitřních orgánů. Vzhledem k tomu, že ve vnitřních orgánech je množství nociceptorů relativně menší, bývá bolest obtížně nebo nepřesně lokalizovatelná a je líčena jako hluboká, svíravá či tlaková a v akutní fázi bývá často provázena nauzeou, zvracením a pocením. Viscerální bolest se často promítá do kožních segmentů, které jsou vzdálené od místa vlastního dráždění (Bauer 1994).

U neuropatické bolesti se intenzita bolesti často zvyšuje při únavě nebo emoci, bolest může začínat hned, ale i poměrně pozdě po vlastní lézi. Často je popisována jako pálivá, vystřelující, někdy jako elektrický šok a časté jsou i jiné senzitivní projevy. Rozlišují se dva základní typy neuropatické bolesti: bolest vyvolaná stimulací a bolest spontánní, která je na stimulaci nezávislá. Kromě bolesti jsou mnohdy přítomny i další pozitivní senzitivní fenomény. Parestezie jsou abnormální senzitivní vjemy různého, ale nebolestivého charakteru, které vznikají spontánně nebo jsou vyvolány stimulem (obvykle jsou popisovány jako brnění, mrtvění, pálení nebo píchání). Dysestezie jsou rovněž spontánní nebo stimulem vyvolané pozitivní senzitivní vjemy, jsou však nemocným vnímány jako velmi nepříjemné až bolestivé. Mezi neuropatické bolesti, které závisí na stimulaci nebo jsou vyvolány stimulací, patří alodynie a hyperalgezie. Alodynie je definována jako bolest vyvolaná podnětem, který normálně bolest nevyvolá. Hyperalgezie označuje zvýšenou citlivost a snížený práh k bolestivým stimulům nadprahové intenzity: bolestivý stimulus vyvolá bolest vyšší intenzity než je obvyklé. Dynamická alodynie může být vyvolána lehce se pohybujícím štětcem nebo smotkem vaty na kůži, statická alodynie lehčím tupým tlakem prstů, termická alodynie může být vyvolána aplikací tepla nebo naopak chladu (Ambler 2006).

O psychologických mechanismech vzniku bolesti můžeme hovořit pouze v případech, kdy není možno zjistit ani nocicepční, ani neuropatické příčiny. U onkologicky nemocných je čistá forma „psychické“ bolesti velmi vzácná. Nicméně psychologické faktory a psychický stav pacienta mohou výrazně ovlivňovat práh bolesti a tím i intenzitu jeho vnímání (Bauer 1994).

Specifickým a dosud ne zcela vysvětleným typem bolesti je bolest fantómová. Nejznámější jsou fantómové bolesti či vnímání již neexistující funkce u amputovaných končetin, existují i fantómy po odstranění párových či nepárových orgánů: mléčné žlázy, genitálií, konečníku či zubů nebo za stavů deafferentace struktur, jak tomu je u transverzálních lézí míšních či při poruše

dostředivé signalizace po anestézii kořenů, pletení či po spinální anestézii, výjimečně při postižení některých struktur mozku. Fantómy a fantómová bolest mohou být charakterizovány jako chybné zpracování aktivit probíhajících v neuronální síti po ztrátě končetiny či jakékoliv části těla. Chybějící či změněná smyslová signalizace vede k inkongruenci mezi geneticky naprogramovanou informací a předchozí smyslovou zkušeností zapsanou do paměti. Takové engramy vyvolávají poruchy tělesného schématu (Tichý 2005).

Rozlišení hlavních mechanismů vzniku bolesti je důležité jak pro správné odhadnutí intenzity a charakteru bolesti, tak především pro určení správné léčebné strategie a výběr účinných farmak.

3.4. DIAGNOSTIKA A KLINICKÉ HODNOCENÍ BOLESTI

Jedním z hlavních problémů u pacientů s bolestí je to, že fyzikální vyšetření a laboratorní testy neposkytují informace nutné k posouzení závažnosti stavu. Bolest je většinou hodnocena nepřímou, a právě proto je tak důležité naslouchat - a věřit - pacientům (Brookoff 2002).

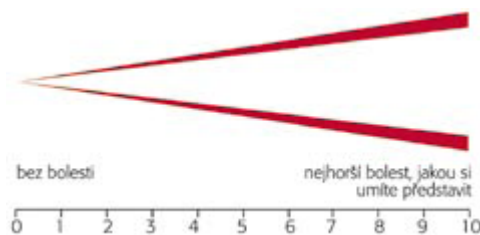
Pro stanovení terapeutického postupu je důležitá zejména podrobná anamnéza. Vorlíček a Adam (1998) vyjmenovávají informace, které by měly být při anamnéze odebrány a následně analyzovány:

- Anamnéza bolesti:
 - lokalizace a vyzařování bolesti
 - nástup bolesti a změny v čase
 - kvalita (charakter) bolesti
 - intenzita bolesti
 - vliv bolesti na spánek, příjem potravy, pohybové a jiné aktivity
 - dosavadní léčba bolesti a její úspěšnost
 - faktory provokující a mírnící bolest
 - změny vnímání bolesti při psychické zátěži
- Psychosociální anamnéza:
 - přítomnost strachu, úzkosti, deprese, pocitů viny
 - přítomnost strachu z hospitalizace, z bolesti, ze ztráty důstojnosti, z omezení kontroly tělesných funkcí, z nejisté budoucnosti, ze smrti
 - přítomnost starostí o rodinu, finanční starosti
 - obava ze ztráty sociální pozice, ztráty zaměstnání, ztráty či změny role v rodině, z bezmocnosti, závislosti na druhých

Při fyzikálních vyšetřeních je potřeba se zaměřit na vyšetření celého těla, ne jen na bolestivou oblast. Ke klinickému vyšetření patří vyšetření neurologické- pátráme po výpalcích motoriky a cití, po poruchách vegetativní inervace, po činnosti hlavových nervů, po příznacích

komprese míchy. Při vyšetření místa bolesti sledujeme palpační bolestivost, přítomnost známek zánětu, zvětšení orgánů, výskyt patologické rezistence, změněného cití (Vorlíček a Adam 1998).

Protože je bolest subjektivní pocit, kvantitativní měření nutně využívá subjektivních pomůcek. Nejčastěji používaná pomůcka je určitá z variant lineární vizuálně analogové škály (VAS), která se sestává z horizontální linie rozdělené do deseti segmentů 0-10 (obr.1). Pacient je instruován, že číslo 0 reprezentuje úplnou absenci bolesti a číslo 10 je nejsilnější bolest, jakou si pacient dovede představit. Pacient jednoduchým způsobem označí číslo, které odpovídá hladině jeho bolesti. Modifikovanou verzí VAS pro dětské pacienty je škála obličejů od směřujícího se k plačícímu či barevné škály (Rubin et al. 1993). Další modifikací může být vizuálně analogová škála průběhu bolesti v čase (VAS-T)- úsečka nadepsaná trvání bolesti, pod levým krajním bodem je napsáno „bolest se nevyskytovala“, pod pravým krajním bodem „trvala nepřetržitě“. Tato stupnice měří časovou dimenzi pocitu bolesti, od jednorázového výskytu bolesti (píchnutí), přes intermitentní bolest, po trvalé a nepřerušované bolesti (Knotek 2006).



Obr.1: Vizuální analogová škála (Doležal a kol. 2006 b)

K hodnocení bolesti je také používána celá řada dotazníků. V Masarykově onkologickém ústavu využívají lékaři Ambulance léčby bolesti např. několikastránkový Algeziologický dotazník k úvodnímu vyšetření pacienta na pracovišti léčby bolesti, jehož autorem je MUDr. J Kozák z Centra pro léčení a výzkum bolestivých stavů, Fakultní nemocnice v Motole. Základem dotazníku jsou otázky na bolest: od kdy pacient bolest pociťuje, v následku čeho vznikla, kdy je bolest nejsilnější – při jakém pohybu, poloze, činnosti, jaký je charakter bolesti. K vyznačení lokalizace bolesti je zobrazeno lidské tělo, do kterého místa bolesti pacient zakreslí, případně barevně odliší. Dále se zjišťuje intenzita bolesti – čísla ze škály 0 (žádná bolest) – 5 (nesnesitelná bolest) pacient přiřazuje k jednotlivým obdobím dne a popisuje, co bolest zlepšuje a co zhoršuje. Následují otázky jaké vyšetření, léčbu, operaci či hospitalizaci pacient prodělal pro svoji bolest, jaké lékaře navštívil a jakými dalšími zdravotními problémy trpí. Na konci je zařazen sociální dotazník, týkající se zejména zaměstnání pacienta a zdravotních problémů ostatních členů rodiny.

Existuje celá řada dalších typů dotazníků pro popsání bolesti či jevů s ní souvisejících. Příkladem může být dotazník sociálního copingu chronické bolesti, což je metoda pro měření sociálních procesů, které ovlivňují psychiku a chování pacienta s chronickou bolestí. Sociální

coping je proces obnovy stability osobnosti, adaptivního chování a sociální integrity prostřednictvím komunikace s druhými lidmi (Zavadilová a Knotek 2006). Jiným příkladem je dotazník adaptace na chronickou bolest, což je metoda pro měření změn kognitivních procesů u pacientů s chronickou bolestí (Zavadilová a Knotek 2006). Specifické je např. rozpoznání a měření bolesti u pacientů s demencí. Pacienti s demencí, která vede k poruše řeči, nejsou schopni slovně sdělit přítomnost bolesti a použít stupnici k měření stupně bolesti. Proto byly vytvořeny stupnice pro měření bolesti u pacientů s demencí, které spoléhají na pozorování pacienta a rozpoznání bolesti podle neverbální komunikace (Volicer a Kršiak 2006).

Důležitou pomůckou, zejména při zahájení analgetické léčby, je deník bolesti s možností zachycení spotřeby „záchranné“ léčby, vedlejších účinků, denních aktivit a kvality spánku (Doležal a kol.2006 a).

I při použití různých hodnotících metod zůstává určení intenzity bolesti velkým problémem, protože se jedná o subjektivní počitek pacienta s tím, že vnímání intenzity může být modifikováno. Vyšší intenzitu bolesti udávají pacienti anxiózní, depresivní, nemocní s předchozí negativní zkušeností s bolestí, naopak nápadně nižší intenzitu bolesti mohou udávat nemocní bradypsychičtí, nemocní s jaterní či renální insuficiencí, nemocní paraparesou (plegií), s pokročilou diabetickou neuropatií apod. (Linke 2003).

Specifické je samozřejmě také hodnocení bolesti u dětí, neboť možné způsoby vyjadřování bolesti u dětí se v jednotlivých věkových obdobích mění. Kojenci a batolata vyjadřují bolest např. napětím těla nebo záškuby, zamračením, pevně zavřenýma očima, intenzivním pláčem, přitahováním kolen k trupu, hypersenzibilitou nebo zvýšenou iritací, nízkým orálním příjmem či neschopností usnout nebo spát. Předškolní děti již verbalizují intenzitu bolesti, ale ne vždy dobře spolupracují, někdy chápou bolest jako trest. Vyžadují pobyt v náručí někoho blízkého a emoční podporu (mazlení). U školních dětí a adolescentů se způsob vyjádření bolesti přesouvá plně do verbální podoby (Mališ 2006).

3.5. EPIDEMIOLOGIE BOLESTI

3.5.1. Epidemiologie a incidence bolesti u onkologických pacientů

Vorlíček a Adam (1993) vyjmenovávají a rozebírají příčiny bolestí u onkologických pacientů. Nejčastěji (v 60-90%) se jedná o bolesti způsobené vlastním nádorem, méně často o bolesti související s protinádorovou léčbou (10-25%) a s celkovým oslabením nemocného (5-20%), ve 3-10% se vyskytují bolesti bez vztahu k nádorovému onemocnění.

Incidence bolestí je závislá na typu nádoru a jeho umístění. Nejčastěji se vyskytuje u nádorů lokalizovaných v kostech (85-100%) a slinivce (70-100%), následují nádory gynekologické (40-100%), tlustého střeva a konečníku (50-95%), plic (45-85%), dutiny ústní (60-80%), žaludku

(60-75%). Naopak méně často se vyskytují bolesti u nádorů prostaty (40-75%), prsu (35-65%) a lymfomů a leukémií (15-20%).

Mezi organické příčiny **bolestí způsobených vlastním nádorem** lze zařadit:

- invaze do kostí (kostní nádory či metastázy, prorůstání do kostí, patologické fraktury)
- infiltrace měkkých tkání
- komprese a infiltrace cév s jejich okluzí
- lymfedémy s následnými poruchami prokrvení
- nekrotizující nádory sliznic a kůže s ulceracemi a perforacemi
- infiltrace vnitřních orgánů
- obstrukce dutých orgánů
- mechanické napínání orgánových pouzder a fascií
- svalové spasmy
- komprese, infiltrace a ischemizace nervů a nervových pletení
- komprese, infiltrace a ischemizace míchy
- zvýšený nitrolební tlak (růst nádoru, metastázy, mozkový edém, vážnoucí žilní návrat)
- infiltrace nebo ischemizace některých mozkových struktur (talamus)
- iritace mozkových plen

(Vorlíček a Adam 1993)

Linke (2003) uvádí **bolesti způsobené léčbou a diagnostikou**. Ty je možné rozdělit na 3 podskupiny: bolestivé syndromy postoperační, postchemoterapeutické a postiradiační.

Mezi nejčastější **postoperační bolestivé syndromy** patří posttorakotomický syndrom (poškození interkostálních nervů), postmastektomický syndrom (poškození interkostálních nervů a brachiálního plexu, bolestivý lymfedém), bolestivý syndrom po radikálních krčních disekcích (poškození cervikálního plexu) a fantomové bolesti po amputacích končetin (poškození periferních nervů a iritace limbického systému).

Postchemoterapeutické bolestivé syndromy vznikají nejčastěji na podkladě akutních nežádoucích účinků léčby (mukositis, moniliasa, esofagitis, enteritis, proktitis, bolestivé tenesmy, flebitidy, poléčebné artralgie a myalgie). Tyto akutní nežádoucí účinky bývají často úměrné dávce cytostatik a individuální vnímavosti jedince. Některé typy bolestí jsou přímo specifické pro některé druhy cytostatik. Bolesti bývají v naprosté většině případů krátkodobé a po odeznění vyvolávajícího faktoru velmi rychle ustupují, nicméně v akutní fázi mohou být velmi intenzivní a mohou se spolupodílet na zhoršení celkového stavu pacienta. Mezi pozdní postchemoterapeutické bolestivé syndromy lze zařadit chronické periferní neuropatie, aseptické nekrózy femorálních hlavic, steroidní pseudorevmatismus a posttherpetické neuralgie.

Postiradiační bolestivé syndromy lze opět rozdělit na akutní (omezené na interval léčby a krátké období po jejím skončení) a pozdní (s odstupem týdnů až let). Mezi akutní bolestivé

iradiační syndromy patří sterilní záněty a otoky sliznic ozařovaného regionu (s často nasedající bakteriální či mykotickou superinfekcí), ulcerace a sekundární infekce (mukositis s moniliasou, faryngitis, kolikovitě bolesti při iritaci střev, cystitis, prostatitis, vaginitis), iritace kůže a podkoží (radiodermatitis s rizikem deskvamace kůže a sekundární infekce až ulcerace), otoky měkkých orgánů (otok v oblasti mozku či míchy). Tyto nežádoucí účinky bývají opět dočasné, ale mohou dosáhnout velmi vysoké intenzity a mohou se stát potencionálně až život ohrožující. Akutní nežádoucí účinky mohou v některých případech plynule přecházet do subakutních či chronických forem bolestivých syndromů. Mezi chronické formy postiradiačních bolestivých syndromů patří radiační fibrózy brachiálního a lumbálního plexu, poradiační myelopatie, poradiační nekrózy kostní, chronické poradiační ulcerace, fistule, ankylózy a vzácně i aktinoterapií indukované sekundární nádory (Linke 2003)

Z bolestí způsobených celkovým oslabením nemocného se nejčastěji objevují:

- herpes zoster a postzosterové neuralgie
- plísňové infekce
- bolestivé dekubity
- bolestivé žilní trombózy
- paraneoplastické syndromy
- závažné obstipace

(Vorlíček a Adam 1993)

Specifickou skupinou bolestí jsou stavy po provedených invazivních výkonech - punkce kostní dřeně, lumbální punkce s postpunkční cefaleou, bolesti po kanylaci cév, po implantaci portů, po drenáži serózních dutin, po léčebné ischemizaci tumoru, při chemické neurolyze (Linke 2003).

Bolesti bez vztahu k nádorovému onemocnění

U bolestivých syndromů je nutné uvažovat v rámci diferenciatní diagnostiky i o nenádorovém původu bolesti, i když u onkologických nemocných jsou zřejmé tendence spojovat jakoukoli bolest s maligním onemocněním. Bolest bývá v těchto případech nejčastěji způsobena různými artrózami, cervikální a lumbální osteoartritidou, diabetickou neuropatií, myofasciálními bolestivými syndromy, ischemickými či zánětlivými stavy, tenzní či migrenózní cefaleou apod. Pravdou zůstává, že i tyto nenádorové bolesti se v případě progredujícího onkologického onemocnění mohou horšit - nejčastěji na podkladě ústupu opěrného svalového korzetu, zhoršení prokrvení, na podkladě negativní zkušenosti nemocného s nádorovou bolestí, méně často se mohou zintenzivnit na podkladě protinádorové léčby. Je nutné zdůraznit, že většina nemocných netrpí explicitně jen jedním typem bolesti, nýbrž většinou jde o kombinace několika bolestivých syndromů (Linke 2003).

3.5.2.Epidemiologie bolesti nenádorového původu

Linke (2003) dělí nenádorovou bolest následovně:

3.5.2.1.Bolesti hlavy

1. nově vzniklé bolesti hlavy, které se vyvíjejí v průběhu málo vteřin až minut: subarachnoidální krvácení, nitromozkové krvácení
2. nově vzniklé bolesti hlavy, které se vyvíjejí v průběhu několika dnů: vysoký nitrolební tlak, meningitida, encefalitida, pseudotumor mozku, trombóza mozkových žil
3. nově vzniklé bolesti hlavy, které se vyvíjejí v průběhu několika týdnů: subdurální hematom
4. epizodické bolesti hlavy trvající několik hodin: prostá migréna, oftalmická migréna, migraine acompagnée, migréna vycházející z a. basilaris
5. subakutní dlouhotrvající bolesti: arteriitis cranialis (arteriitis temporalis), vaskulitidy
6. chronické dlouhotrvající bolesti hlavy (vazomotorické bolesti hlavy)
7. potraumatické bolesti hlavy
8. bolesti při jiných než neurologických onemocněních: oftalmické příčiny (nekorigované refrakční vady, strabismus, glaukom aj.), ORL příčiny (chronická sinusitida), stomatologické příčiny (chron. arthropatie čelistního kloubu, chron. záněty zubních kořenů), revmatologické příčiny (cervikokraniální syndrom - zvýšená tenze šíjového svalstva), interní příčiny (hypertenze, infekce - chřipka aj., anémie, intoxikace, metabolické poruchy)
9. bolesti obličeje
10. neuralgie trigeminu

3.5.2.2.Bolesti v oblasti hrudníku

1. bolesti vycházející ze srdce: angina pectoris, infarkt myokardu, perikarditida a perikardiální výpotek, poruchy rytmu, funkční srdeční stesky (námahový syndrom = Da Costův syndrom)
2. bolesti vycházející z velkých cév: pravé aneurysma aorty, dissekující aneurysma aorty
3. bolesti vycházející z pohrudnice: suchá pleuritida, pohrudniční výpotek

3.5.2.3.Bolesti břicha s akutním začátkem

1. akutní břišní bolest: bolesti vycházející ze střev, bolesti vycházející z pravého podbříšku, bolesti vycházející z celého podbříšku, peritonitida
2. bolesti břicha při otravách a poruchách látkové přeměny
3. bolesti břicha při celkových chorobách: choroby v oblasti hrudníku, choroby jater, kolagenózy, krevní choroby, neurologické choroby, alergické choroby, infekce a paraziti
4. bolesti cévního původu

3.5.2.4.Bolesti břicha chronické a chronicky recidivující

1. dráždivý tračník (colon irritabile)
2. choroby žaludku a dvanáctníku
3. bolesti vycházející ze žlučových cest

4. bolesti jater

5. bolesti při chorobách slinivky břišní

3.5.2.5. Bolesti v oblasti končetin a páteře

A) Bolesti v oblasti končetin a páteře při cévních chorobách

1. choroby tepen: uzávěry tepen, esenciální trombocytóza, skleróza média, embolické uzávěry, aneurysmata tepen (válcovitá a vakovitá aneurysmata), tepnožilní aneurysmata

2. choroby konce průtokové dráhy: diabetická mikroangiopatie, mikroangiopatie při kolagenózách, ulcus hypertenzivum, livedo reticularis, resp. racemosa, nádor glomu, recidivující hematom prstů, syndrom a. tibialis anterior

3. choroby žil: povrchová tromboflebitis, hluboká trombóza žil pánve a dolních končetin, trombóza žil horních končetin ("trombose par effort"), primární varikóza, chronická žilní nedostatečnost

4. choroby mizních cév (akutní lymfangoitida, chronická lymfangoitida často s erysipelem)

5. neurovaskulární syndrom z komprese v oblasti ramenního pletence

6. neklidné dolní končetiny ("restless legs")

7. Sudeckova choroba

B) Bolesti v oblasti končetin a páteře při chorobách kloubů

1. zánětlivé revmatické kloubní choroby

2. degenerativní kloubní afekce

3. fibrozitický syndrom a mimokloubní revmatismus (revmatismus měkkých částí)

C) Bolesti při chorobách kostí

1. ohraničené a ložiskové kostní změny: kostní nekrózy, zánětlivé kostní choroby, Pagetova choroba (ostitis deformans)

2. bolesti při chorobách páteře

3. generalizované kostní změny: osteoporóza, osteomalacie, osteodystrofie

4. střádací choroby s projevy na kostře: eosinofilní granulom, Handova - Schullerova - Christianova choroba, Abtův - Letterův - Siweho syndrom, Gaucherova choroba, mastocytóza

3.6. LÉČBA BOLESTI

3.6.1. Stanovení léčebných cílů, strategie léčby akutní a chronické nenádorové bolesti

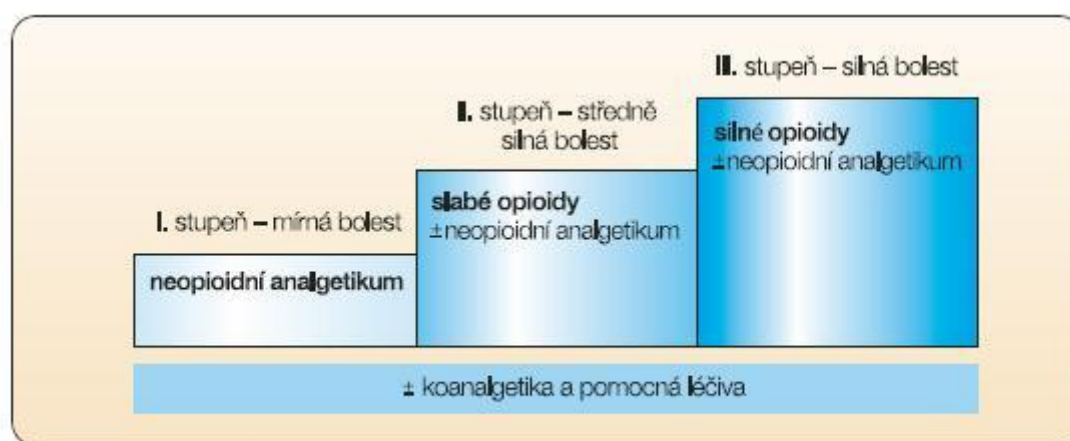
(dle Metodických pokynů pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti, které byly schváleny k 15.4.2004 výbory SSLB ČLS JEP, ČOS ČLS JEP a SVL ČLS JEP, ČSARIM ČLS JEP a ČSEKFT ČLS JEP, Doležal a kol. 2006 a)

Cíl léčby akutní bolesti je dosažení komfortní analgezie při současném kauzálním postupu.

Cíl léčby chronické nenádorové bolesti je dosažení úlevy od bolesti a zvýšení funkční kapacity a zlepšení kvality života.

Obecné zásady farmakoterapie bolesti

Klasickým a již dost vžitým vodítkem pro farmakoterapii bolesti je třístupňový analgetický žebříček WHO pro nádorové bolesti (obr.2). Podle třístupňového žebříčku WHO se u mírných bolestí doporučuje začínat s neopioidními analgetiky (1. stupeň). Pokud to nestačí (středně silná bolest), mají se přidat slabá opioidní analgetika (2. stupeň), a pokud ani to nestačí (silná bolest), mají se slabé opioidy vyměnit za silné (3. stupeň). Dále se počítá s uplatněním tzv. adjuvantních analgetik (koanalgetik), která mohou tlumit některé typy bolestí, a pomocných léků, určených k léčbě vedlejších účinků analgetik. WHO žebříček byl koncipován pro chronickou terapii nádorové bolesti, kde se postupuje „zdola nahoru“, tj. od slabších analgetik k silnějším.



Obr. 2: Analgetický žebříček WHO (Hakl a Hřib 2005).

Naproti tomu u akutní bolesti se uplatňuje naopak postup „shora dolů“, tj. iniciálně se raději volí silnější a rychleji působící farmakoterapie. Kromě toho WHO žebříček budí často dojem, že slabé opioidy jsou analgeticky silnější než neopioidní analgetika, což u akutních bolestí vyvrátily metaanalýzy četných klinických studií. Dalším důležitým vodítkem, zejména pro farmakoterapii akutní bolesti, je tzv. oxfordská liga analgetik (tab. 2), sestavovaná na základě výsledků metaanalýz mnoha klinických studií u akutních bolestí. Podle oxfordské ligy analgetik mají u akutní bolesti nejvyšší pravděpodobnost analgetického účinku nejen silné opioidy jako morfin, ale i nesteroidní antiflogistika/antirevmatika (např. ibuprofen, diklofenak), kombinace paracetamolu s opioidy podané ve vysokých (ale ještě přípustných) dávkách a metamizol.

Tab. 2: Oxfordská liga analgetik (Doležal a kol. 2006 a)

| Oxfordská liga analgetik (upraveno) | | |
|--|-------|--|
| Skupina | NNT | |
| 1. | < 2,9 | <ul style="list-style-type: none">• nesteroidní antirevmatika ibuprofen 200 nebo 400 mg, diklofenak 25 nebo 50 mg aj. rofekoxib 50 mg• paracetamol + opioidy vysoké dávky paracetamol 1000 mg + kodein 60 mg paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg• metamizol 500 mg |
| | 2,9 | morfin 10 mg i.m., pethidin 100 mg i.m. |
| 2. | 3.4 | <ul style="list-style-type: none">• paracetamol nebo KAS vysoké dávky (1000 mg)• paracetamol + kodein střední dávky paracetamol 600-650 mg + kodein 60 mg |
| 3. | 4,1.6 | <ul style="list-style-type: none">• paracetamol + kodein nízké dávky paracetamol 300 mg + kodein 30 mg• tramadol 100 mg |

Oxfordská liga analgetik užívá jako kritérium analgetické účinnosti hodnotu označovanou jako NNT (number needed-to-treat), udávající počet pacientů (nereagujících na placebo), který musí být léčen určitým analgetikem, aby alespoň u jednoho z nich došlo nejméně k 50% poklesu intenzity bolesti. Například NNT 2 udává, že analgetikum má tento účinek u 1 ze 2 pacientů (nereagujících na placebo). Čím nižší je hodnota NNT, tím vyšší je pravděpodobnost, že léčivo bude tlumit bolest. Výhodou NNT (mimo jiné) je, že připomíná interindividuální rozdíly v účincích analgetik, což je velmi důležité mít na zřeteli právě při volbě analgetik v lékařské praxi. Výsledky zveřejněné v oxfordské lize analgetik svědčí pro to, že nejvyšší pravděpodobnost analgetického účinku mají u akutních (pooperačních) bolestí nesteroidní analgetika-antiflogistika, kombinace paracetamolu s opioidy podané ve vysokých (ale ještě přípustných) dávkách a metamizol. Samotná kyselina acetylsalicylová nebo paracetamol tlumily bolest s menší pravděpodobností než výše uvedená léčiva, a to i v nejvyšších jednotlivých dávkách. Nejhuře se v oxfordské lize analgetik umístily samotné slabé opioidy, tramadol se dostal do skupiny s NNT 4,1–6 (a to až v dávce 100 mg, samotný kodein (60 mg) se podle metaanalýz nelišil od placeba. Oxfordská liga tak upřesňuje některé dosavadní vžitě představy o účinnosti analgetik. I když má své meze (měří spíše pravděpodobnost, než intenzitu analgetického účinku, vychází z účinků jednorázové aplikace analgetik u pooperační bolesti), stává se (spolu s trojstupňovým analgetickým žebříčkem WHO) určitým vodítkem pro volbu analgetik při farmakoterapii akutní bolesti. Dle klinických zkušeností však je zřejmé, že mnohá analgetika s nízkou účinností u akutní bolesti dle NNT mají dobrý analgetický účinek u bolesti chronické (slabé opioidy). Vzhledem k menší pravděpodobnosti analgetického působení samotných slabých opioidů podle oxfordské ligy analgetik řadíme zde samotné slabé opioidy do 1. stupně (vedle neopioidních analgetik). Jelikož pravděpodobnost analgetického působení slabých opioidů se podle metaanalýz významně zvyšuje při jejich

kombinaci s neopioidními analgetiky, uvádíme tyto kombinace ve druhém stupni – tak, jak to bylo v analgetickém žebříčku WHO (Doležal a kol. 2006 a)

Obecné zásady farmakoterapie bolesti (Doležal a kol. 2006 a):

Volba a vedení analgetické léčby vychází z pacientova údaje o intenzitě a charakteru bolesti a z konkrétního klinického stavu. Při výběru léčiva z analgetického žebříčku se u akutní bolesti uplatňuje postup „shora dolů“ (step down), u chronické nenádorové bolesti postup „zdola nahoru“ (step up). U intenzivní akutní bolesti je na místě parenterální podání analgetika, event. i opioidu (např. anginózní bolest při akutním infarktu myokardu, renální a žlučnicková kolika). Jinak má jednoznačnou přednost neinvazivní podávání analgetik – p.o., transdermálně, rektálně. Z hlediska časového faktoru jsou u akutní bolesti nejvýhodnější analgetika s rychlým nástupem účinku, u chronické bolesti se analgetika podávají podle časového plánu a předchází se tak rozvoji bolesti. Analgetika titrujeme podle bolesti a používá se nejnižší analgeticky účinná dávka. Kombinace neopioidních a opioidních analgetik má aditivní účinek. Aditivní účinek má i kombinace analgetik s adjuvantními analgetiky a paracetamolu s NSA. Zásadně se nekombinují jednotlivá NSA (zvýšené riziko nežádoucích účinků). Analgetickou léčbu je nutno individualizovat z hlediska volby i dávky analgetika. Je nutná monitorace účinnosti léčby a nežádoucích účinků analgetik, které je nutno léčit. U některých typů chronické nenádorové bolesti je na místě pacienta vybavit záchrannou medikací k řešení průlomové a incidentální bolesti.

Bolest nociceptivní – vzniká podrážděním nociceptorů, které se nalézají v oblasti tkání (měkké tkáně, kůže, sliznice, periost).

Příklady typických syndromů:

- vertebrogenní bolesti zad
- osteoartrózy a osteoartritidy různé etiologie
- fibromyalgické poruchy

Farmakoterapie: aplikace třístupňového analgetického žebříčku, dle klinického obrazu adjuvantní a pomocná léčiva.

Bolest neuropatická – vzniká postižením nervového systému periferního či centrálního.

Příklady periferních neuropatických bolestivých stavů:

- postherpetická neuralgie
- polyneuropatické poškození různé etiologie (infekční, metabolické, toxické, poradiační)
- traumatické poškození periferních nervů

Příklady centrálních neuropatických bolestivých stavů:

- talamická bolest
- bolest při postižení CNS během neurologického onemocnění (syringomyelie, stav po cévní mozkové příhodě různé etiologie, zánětlivá a nádorová onemocnění v CNS...)

– fantómová bolest (zvláštní forma)

Farmakoterapie: Základem terapie je použití antidepresiv a antikonvulziv dle charakteru bolesti:

Konstantní pálivá, palčivá bolest – první volbou jsou antidepresiva I. generace (amitriptylin, klomipramin, dosulepin). Antidepresiva ze skupiny SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) jsou méně účinná. U nejnovějších antidepresiv typu SNRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) – venlafaxin, duloxetin – se účinnost blíží tricyklickým antidepresivům. Dávky se podávají nižší než v psychiatrických indikacích, nástup analgetického účinku je po 7–14 dnech, dříve než účinek antidepresivní. Nedosáhne-li se postupnou titrací klinického účinku, přidává se antikonvulzivum.

Paroxysmální, neuralgiformní, vystřelující a bodavá bolest – primárně jsou indikována antikonvulziva (karbamazepin, kyselina valproová, pregabalín, gabapentin, klonazepam, fenytoin, topiramát, lamotrigin). Antidepresivum se přidává následně při nedostatečném klinickém účinku.

Třetí skupinou léčiv k terapii neuropatické bolesti s prokázanou účinností jsou opioidní analgetika. Nedávné klinické studie a metaanalýzy ukázaly, že jejich účinnost je srovnatelná s antidepresivy a antiepileptiky. Analgetika ze třístupňového žebříčku rovněž připadají v úvahu, nejsou však léky první volby. Antagonisté NMDA receptorů (ketamin, amantadin), lokální anestetika (mesokain, lidokain), centrální myorelaxancia, α -agonisté (klonidin, tizanidin), GABA-agonisté (baklofen) mohou být účinné, nejsou ale léky první volby.

Bolest psychogenní – typ chronické bolesti, u které převažuje či dominuje psychická komponenta. Například u depresivních poruch a některých neuróz je bolest somatickou projekcí primárních psychických obtíží.

Farmakoterapie: Základ terapie tvoří psychofarmaka, která jsou indikována po podrobném vyšetření pacienta a stanovení druhu psychogenního postižení. Základní chybou je samostatné nasazení analgetické léčby u dominující psychogenní bolesti. Terapie je neúčinná i při opakovaných záměnách samostatných analgetik včetně opioidů.

Bolest dysautonomní – jde o typ bolesti, kde zásadní podíl na intenzitě, resp. chronifikaci příznaků má autonomní vegetativní systém, zejména sympatikus. Při akutní bolesti se podílí na typické reakci typu „fright, fight or flight“ (příprava na boj a útěk), u bolesti chronické má potom významný podíl na udržování patologického stavu organismu a bolesti samotné. Typickým příkladem je komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS) typu I (reflexní sympatická dystrofie, algodystrofie) a II (kauzalgie).

Farmakoterapie: Je založena na dominující etiologii onemocnění a ovlivnění jeho vegetativních příznaků. Analgetická terapie se řídí obecnými zásadami třístupňové škály dle WHO, včetně indikace opioidů, často se využívá i strategie léčby bolesti neuropatické.

Bolest smíšená – jde o stavy, na kterých se podílí více předchozích typů bolesti. Velmi častá je kombinace bolesti neuropatické s nociceptivní (např. failed back surgery syndrome). Asi u 40 procent pacientů s chronickou bolestí je prokazatelná psychogenní složka bolesti.

Farmakoterapie: Odvíjí se od převažujícího podílu jednotlivých složek, které se podílejí na bolestivém stavu.

Pravidla pro léčbu opioidy u chronické nenádorové bolesti :

Kritéria pro zahájení léčby opioidy (Doležal a kol. 2006 a):

Léčba opioidy je indikovaná u nemocných, u kterých v léčbě chronické bolesti selhaly standardní léčebné postupy. Rozhodující je intenzita bolesti, ne její původ. Léčba opioidy, zejména ve vybraných případech (např. abúzus alkoholu a psychotropních látek, nejistá sociální anamnéza, poruchy chování, nejasná příčina bolesti), by měla být zahájena či alespoň konzultována na specializovaném pracovišti pro léčení chronické bolesti. K léčbě opioidy je indikován nemocný, jehož kvalita života je chronickou bolestí výrazně alterována. Další terapie, která přispívá k dosažení úlevy od bolesti, by měla být ponechána (antidepresiva, léčebná rehabilitace, psychoterapie...).

Bolest musí být opioid-senzitivní. K tomu může sloužit i.v. test s morfinem či fentanylem provedený ambulantně. Prediktivní hodnota negativního výsledku i.v. testu je dobrá, pozitivního výsledku testu je nízká. Jako přínosnější pro určení citlivosti chronické bolesti na opioidy se ukazuje pomalá p.o. titrace např. morfinem IR (immediate release).

Indikující lékař by měl být dobře seznámen s psychosociální situací nemocného. Významná je anamnéza abúzu alkoholu, psychotropních látek a léků (benzodiazepiny, barbituráty apod.), kouření cigaret. Pozitivní anamnéza abúzu je relativní kontraindikací pro léčbu opioidy.

Dlouhodobá léčba opioidy je možná jen tehdy, je-li navozena vzájemná důvěra mezi lékařem a pacientem. Léčba opioidy není právem ani privilegiem nemocného. Nemocný musí být dobře informován o možných nežádoucích účincích a potenciálním riziku této léčby. Je doporučeno získání informovaného souhlasu s podpisem pacienta. Nemocný se tak podílí na rozhodování o typu léčby, více akceptuje faktická rizika spojená s podáváním opioidů a lépe dodržuje pravidla terapie.

Léčba musí být analgeticky účinná a měla by vést ke zvýšení funkční kapacity nemocného a rozsahu jeho denních aktivit. V průběhu léčby je nutno opakovaně hodnotit, zda jsou naplňovány dva základní cíle léčby: úleva od bolesti a zlepšení funkcí. Izolované navození psychického komfortu se zhoršením funkčního stavu (funkce psychické, fyzické, sociální) je důvodem k přerušení léčby opioidy. V některých případech však nelze při limitujícím somatickém postižení očekávat zlepšení fyzických funkcí.

Pravidelné kontroly jsou nezbytné pro adekvátní monitoraci stavu pacienta a dodržování léčebného režimu. Důležité je stanovení reálných cílů léčby.

Kritéria pro přerušeni léčby opioidy (Doležal a kol. 2006 a):

- Nedosažení účinné analgezie. U nemocného s chronickou bolestí však i nevelký pokles ve VAS (vizuální analogová stupnice 0–10; např. z 8 na 6), neuspokojivý pro léčení akutní bolesti, může být pro nemocného přínosný.
- Nedostatečné zvýšení rozsahu aktivit a izolované ovlivnění psychiky v euforizujícím smyslu.
- Nekontrolované zvyšování dávky, užívání nepředepsaných léků, nedodržení léčebného režimu.
- Střídání lékařů a snaha sehnat opioidy jinde. Ad 3 a 4 koresponduje se známkami psychické závislosti.

Praktické poznámky k dlouhodobé léčbě opioidy u chronické nenádorové bolesti (Doležal a kol. 2006 a):

- Volba opioidu

Přednost mají μ -agonisté (morfin, fentanyl, oxykodon, hydromorfon) a některé jiné opioidy (buprenorfin). Po pozitivním testu na opioid-senzitivitu jsou jednoznačně preferovány lékové formy s řízeným (postupným) uvolňováním. Parenterální formy opioidů nejsou v léčbě chronické bolesti vhodné. O volbě vlastního opioidu rozhoduje zkušenost lékaře a individuální kontext celkového zdravotního stavu pacienta. Skupina agonistů-antagonistů není pro léčbu chronické nenádorové bolesti vhodná (stropový účinek, psychomimetické účinky). Pro léčbu chronické nenádorové bolesti jsou zcela nevhodné intermitentní i.m. injekce opioidů. Zvláště nevhodný je petidin (psychomimetické účinky, toxické metabolity) a pentazocin.

- Zahájení léčby

Zásadně titrujeme od nejnižších dávek tak, abychom zachytili nežádoucí účinky léčby (nauzea, zvracení, sedace, deprese kognitivních funkcí, útlum dechu z předávkování) a mohli jim předejít podáním adjuvantních léků. Jsou-li pozitivní anamnestické známky nesnášenlivosti opioidů (nevolnost, zvracení), je vhodné antiemetické zajištění od počátku léčby. Hledání účinné dávky opioidu může trvat i několik týdnů. Při přechodu i z relativně vysokých dávek slabých opioidů (dihydrokodein, tramadol) začínáme zásadně s nejnižší možnou dávkou silného opioidu. Neuvážlivé zahájení léčby neadekvátně vysokou dávkou je pro pacienta nebezpečné a může diskreditovat cílový analgetický účinek.

- Udržování léčby

Neexistuje maximální dávka silného opioidu. Optimální denní dávka je taková, při které je dosaženo uspokojivé analgezie při minimu nežádoucích účinků opioidů. I zdánlivě malý pokles v intenzitě bolesti může být pro pacienta s chronickou bolestí přínosný a může vést ke zvýšení denních aktivit, funkčních schopností a kvality života. Ztrácí-li léčba na účinnosti nebo se stávají dominantními vedlejší účinky, je doporučována tzv. rotace opioidů.

- Záchranná analgetická léčba

Na rozdíl od bolesti nádorového původu není poskytována paušálně, ale přísně individuálně. Podle charakteru bolesti může být vhodný buď silný opioid - neretardovaná forma nebo některá z rozepsaných forem morfinu připraveného magistraliter či analgetikum z prvního stupně analgetického žebříčku. Je-li indikován jako „záchranné“ analgetikum silný opioid, velikost jednotlivé dávky se rovná 10–15 % celkové denní dávky základního opioidu.

- Ukončení léčby

Postup závisí na denní dávce, trvání léčby a spočívá v postupném snižování dávky v rozmezí dnů až týdnů. Je nutno důsledně uplatnit individuální přístup. Prospěšné mohou být v této fázi i adjuvantní léky: klonidin, β -lytika (např. metipranolol), neuroleptika (např. tiaprid), trankvilizéry a antidepressiva. Náhlé odnětí opioidu může vést k rozvoji abstinenčního syndromu jako projevu fyzické závislosti. Každého pacienta léčeného opioidy je nutno považovat za jedince s fyzickou závislostí, proto je nezbytné provádět vysazování léčby zásadně dle instrukcí a pod kontrolou lékaře.

3.6.2. Stanovení léčebných cílů, strategie léčby u nádorové bolesti

(dle Metodických pokynů pro farmakoterapii nádorové bolesti, které byly schváleny k 15.4.2004 výbory SSLB ČLS JEP, ČOS ČLS JEP a SVL ČLS JEP, ČSARIM ČLS JEP a ČSEKFT ČLS JEP, Doležal a kol. 2006 b)

Cíle léčby onkologické bolesti

- zajištění bezbolestného spánku (= dosažitelný cíl u všech nemocných)
- úleva od bolesti v klidu (= dosažitelný cíl u naprosté většiny nemocných)
- úleva od bolesti při pohybu (= dosažitelný cíl u většiny nemocných)

Úleva od bolesti obvykle neznamená úplnou bezbolestnost, ale zmírnění bolesti na dobře snesitelnou míru. Cílem je, aby bolest pacienta výrazně neomezovala v jeho aktivitách a aby významně negativně neovlivňovala jeho prožívání.

Rozdělení druhů léčby onkologické bolesti

Pokud je to možné, je třeba vždy využívat potenciálu protinádorové (kauzální) léčby ke zmenšení velikosti nádoru, popř. jeho aktivity. Současně s protinádorovou léčbou a také při přetrvávání bolesti po jejím ukončení podáváme analgetickou (symptomatickou) léčbu.

Protinádorové modalita v léčbě bolesti:

- chirurgická intervence (radikální nebo paliativní)
- radioterapie (kurativní nebo nekurativní)
 - teleradioterapie
 - brachyradioterapie

– otevřené zářiče (izotopy)

- chemoterapie a hormonální terapie

Symptomatické postupy léčby bolesti:

- systémové podávání analgetik a koanalgetik
- metody regionální analgezie
- neuroablativní postupy
- rehabilitace a fyzikální léčba
- psychoterapie

Základním pilířem léčby onkologické bolesti je farmakoterapie!

Pravidla farmakologické léčby (Doležal a kol. 2006 b):

Při léčbě se řídíme především pacientovým údajem o intenzitě a charakteru bolesti. Cílem léčby nemusí být vždy úplná bezbolestnost. Je však nutné dosáhnout zmírnění bolesti na subjektivně dobře snesitelnou úroveň. Analgetika nasazujeme postupně podle síly jejich účinku. Schematicky tento přístup znázorňuje třístupňový analgetický „žebříček“ WHO. Je výhodné kombinovat léky ze skupiny neopioidních analgetik se slabými nebo silnými opioidy. Pomocné léky („adjuvantní analgetika“, „koanalgetika“) podáváme současně s analgetiky podle charakteru bolesti. Analgetika podáváme v pravidelných časových intervalech („podle hodin“). Délka intervalu závisí na farmakokinetických vlastnostech jednotlivých léků a lékových forem. K zajištění dostatečné kontroly bolesti při její kolísavé intenzitě (tzv. „průlomové bolesti“) je někdy třeba kombinovat lékové formy opioidů s retardovaným účinkem s lékovými formami s rychlým uvolňováním. Dávku analgetika stanovujeme vždy individuálně podle analgetického účinku a nežádoucích účinků. V učebnicích uváděné doporučené a maximální dávky silných opioidů mají informativní charakter, často je zapotřebí dávek vyšších. Dáváme přednost co nejméně invazivnímu způsobu podání. Pro dlouhodobou léčbu je výhodné podání perorální a transdermální. V případě nemožnosti těchto způsobů podání lze některá analgetika podávat rektálně. Pouze menšina nemocných potřebuje ke tlumení chronické bolesti injekční analgetika. Léky lze podávat formou jednotlivých dávek v pravidelných intervalech nebo formou kontinuální subkutánní nebo intravenózní infuze. Ke kontinuální aplikaci je výhodné užití přenosných infuzních pump („lineárních dávkovačů“). Pravidelně kontrolujeme analgetickou účinnost a výskyt nežádoucích účinků. Výskyt nežádoucích účinků není důvodem k přerušení podávání analgetik, ale k léčbě a řešení těchto nežádoucích účinků.

Pacientovi je třeba vystavit písemný časový plán užívání léků s informací o důvodu jejich nasazení a kontakt na lékaře pro případ výskytu závažných nežádoucích účinků. Pacienta je třeba poučit o pravidlech užívání volně prodejných léků a přípravků k léčbě bolesti či potravinových doplňků na bolest a uklidnění. O úspěšné farmakologické léčbě bolesti lze hovořit, pouze pokud prospěch z analgezie jasně převyšuje zátěž nežádoucích účinků.

Analgetika I. stupně žebříčku WHO (Doležal a kol. 2006 b):

Jsou indikována v monoterapii k léčbě mírné a středně silné nocicepční bolesti. Pro léčbu silné bolesti je třeba vždy kombinace s opioidy. Pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce není do 24–36 hodin dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je indikován přechod na analgetika II. nebo III. stupně žebříčku WHO. Zvyšování dávek neopioidních analgetik nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede k posílení analgetického účinku, ale ke zvýšení rizika závažných nežádoucích účinků. Existuje velká variabilita účinku (a nežádoucích účinků) jednotlivých analgetik u daného pacienta. Někdy je výhodné vyzkoušet jiné neopioidní analgetikum. Kombinace paracetamolu a metamizolu s nesteroidními antiflogistiky (NSA) zvyšuje analgetický účinek. Kombinace více NSA není racionální a zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

Analgetika II. stupně žebříčku WHO (Doležal a kol. 2006 b):

Jsou indikována k léčbě středně silné a silné bolesti. Výhodné je podání v kombinaci s neopioidními analgetiky a koanalgetiky. Dávku je třeba podle léčebného účinku postupně zvyšovat až po maximální denní dávku. Další zvyšování dávky obvykle nevede ke zvýšení analgetické účinnosti, ale pouze ke zvýraznění nežádoucích účinků. Pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce (v kombinaci s neopioidními analgetiky) není do několika dnů dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je třeba zvážit přechod na analgetika III. stupně dle WHO. V případě silné bolesti působené nádorem (např. kostní metastázy, prorůstání nádoru do měkkých tkání a nervových pletení) je někdy indikováno podání silných opioidů (analgetika III. stupně dle WHO) bez předchozí léčby slabými opioidy.

Analgetika III. stupně žebříčku WHO (Doležal a kol. 2006 b):

Silné opioidy jsou základní lékovou skupinou pro léčbu silné nádorové bolesti. 60–90 % onkologických pacientů (v závislosti na typu nádoru a stupni pokročilosti) trpí bolestmi, které vyžadují léčbu silnými opioidy. Silné opioidy jsou indikovány vždy, když se bolest nepodaří přijatelně krátké době zmírnit slabšími analgetiky (tj. slabými opioidy a neopioidními analgetiky), a to bez ohledu na prognózu základního onemocnění. Dávku postupně zvyšujeme („titrujeme“) podle analgetického účinku a míry nežádoucích účinků. Rychlost zvyšování dávky závisí na intenzitě bolesti a farmakologických vlastnostech léku. Pokud při dané dávce není bolest dostatečně tlumena, zvýšíme dávku o 30–50 %. K počátečnímu nalezení účinné dávky jsou výhodnější lékové formy s rychlým uvolňováním. Při použití lékových forem s pomalým uvolňováním je třeba k posouzení účinnosti dané dávky a rozhodnutí o případném zvýšení vyčkat dosažení vyrovnané plazmatické koncentrace (u retardovaného morfinu, hydromorfonu a oxykodonu 3 dny, u transdermálního fentanylu a buprenorfinu 5–7 dní). Někdy je výhodné kombinovat silné opioidy s neopioidními analgetiky a koanalgetiky. Je nevhodné kombinovat silné a slabé opioidy. Je

nevhodné kombinovat parciální agonisty/antagonisty a čisté agonisty opioidních receptorů (např. pentazocin a morfin). Tato kombinace může vést ke snížení analgetického účinku a zvýraznění nežádoucích účinků. Někdy je výhodné kombinovat lékové formy s pomalým uvolňováním (podávané pravidelně „podle hodin“) a lékové formy s rychlým uvolňováním (podávané „dle potřeby“ v případě průlomových bolestí). Je třeba pravidelně hodnotit a léčit případné nežádoucí účinky silných opioidů (zácpa, nevolnost, sedace). Existuje velká variabilita účinku a nežádoucích účinků jednotlivých analgetik u daného pacienta. Při nevýhodném poměru analgezie a nežádoucích účinků nebo vzniku tolerance na opioid je výhodné zkusit jiný opioid (tzv. „rotace opioidů“). Při rotaci opioidů musíme na základě denní dávky původního opioidu stanovit ekvianalgetickou dávku nového opioidu (tj. dávku se stejným analgetickým účinkem).

Pomocná analgetika (koanalgetika) (Doležal a kol. 2006 b):

Užití koanalgetik je výhodné u některých bolestivých stavů (neuropatické bolesti, kostní bolesti atd.). V léčbě převážně neuropatické bolesti je výhodné zahájit léčbu koanalgetikem ze skupiny antikonvulziv (např. gabapentin nebo karbamazepin) nebo tricyklických antidepresiv (např. amitriptylin) v monoterapii. Před přidáním dalšího koanalgetika je třeba optimalizovat dávku předchozího koanalgetika. Obvykle není výhodné současně užívat nízké dávky více různých koanalgetik. Pokud není zmírnění neuropatické bolesti dosaženo samotnými koanalgetiky (popř. jejich kombinací), je třeba přidat do kombinace opioidní analgetikum. U smíšených bolestivých stavů (s významnou nocicepční i neuropatickou složkou) obvykle zahajujeme léčbu kombinací opioidního analgetika a koanalgetika.

3.6.3. Farmakoterapie bolesti

3.6.3.1. Neopiooidní analgetika

Neopiooidní analgetika se dělí se do dvou základních skupin (Vetřhá 2003):

- Analgetika - antipyretika
- Nesteroidní antiflogistika

Protizánětlivý, analgetický a antipyretický účinek je dán primárně inhibicí enzymu cyklooxygenázy. Převažuje účinek na periferní úrovni (t.j. zánětlivé fokusy, kosti, klouby, vnitřní orgány), ale nověji byly prokázány i centrální účinky- cestou ovlivnění neurotransmiterů (např. serotoninu) a funkcí nervových struktur (např. v oblasti zadních rohů míšních, hypotalamu nebo talamu). Neopiooidní analgetika jsou účinná zejména v léčbě nociceptorové bolesti. Všechna neopiooidní analgetika vykazují tzv. stropový efekt - to znamená, že při překročení určité dávky už nedochází ke zvyšování analgetického efektu, ale pouze k nárůstu nežádoucích účinků. Výhodný je jejich poměrně rychlý nástup účinku, který při včasném podání zabrání vytvoření nežádoucí patologické dominanty bolesti tím, že dojde k přerušení nociceptivní aferentace (Vetřhá 2003).

3.6.3.1.1. Analgetika-antipyretika

Mezi analgetika - antipyretika řadíme (Vetchá 2003):

- Salicyláty
- Deriváty anilinu - paracetamol
- Pyrazolonové deriváty

Salicyláty

Salicyláty tlumí nociceptorovou bolest tím, že na úrovni nocisenzorů (a to jak trvale činných, tak mlčících receptorů) potlačují účinky algogenních substancí - t.j. mediátorů bolesti, které jsou často zároveň mediátory zánětu. Patří mezi ně histamin, acetylcholin, serotonin, bradykinin, substance P a další látky. Blokují rovněž syntézu nejvíce prozkoumaných mediátorů bolesti - prostaglandinů - prostřednictvím inhibice enzymů cyklooxygenázy 1 a 2. Potlačením tvorby prostaglandinů (zejména PGE-2) pak zabraňují senzitivizaci nocisenzorů na účinky dalších algogenních substancí. Působí také na leukotrieny, interleukiny a další cytokiny, které se podílejí na rozvoji bolesti a zánětu (Vetchá 2003).

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Kyselina acetylsalicylová má výrazné analgetické, antipyretické a antiflogistické účinky. (Lze ji zařadit také mezi NSA jako COX-1 specifický inhibitor.) Potlačuje nociceptorovou bolest mírné až střední intenzity a působí převážně na algognostickou složku (Vetchá 2003).

Katzung (2003) vysvětluje mechanismus účinku, který je dán ireverzibilní bloádou enzymu cyklooxygenázy. Při vhodné dávkování ASA snižuje tvorbu jak prostaglandinů, tak i tromboxanu A₂, nikoliv však leukotrienů.

Protizánětlivé účinky: kromě snížení syntézy eikosanoidových mediátorů zánětu interferuje ASA s chemickými mediátory kalikreinového systému. Důsledkem je, že ASA inhibuje adhezi granulocytů na poškozených cévách, stabilizuje lysozomy a inhibuje migraci polymorfonukleárních leukocytů a makrofágů do míst zánětu.

Analgetické účinky: ASA působí jednak periferně svým vlivem na projevy zánětu, ale i centrálně: potlačuje pravděpodobně i bolestivé stimuly v některých strukturách v CNS.

Antipyretické účinky: ASA snižuje zvýšenou teplotu, zatímco normální tělesnou teplotu ovlivňuje pouze nepatrně. Předpokládá se, že horečka provázející infekci je následkem dvou dějů. Prvním je tvorba prostaglandinů v CNS, vznikající jako odpověď na bakteriální pyrogeny. Druhým je působení interleukinu-1 na hypotalamus. Interleukin-1 je produkován makrofágy a je uvolňován během zánětlivé odpovědi, kdy jeho hlavní úlohou je aktivace lymfocytů. ASA blokuje jak tvorbu prostaglandinů vyvolanou pyrogeny, tak i odpověď CNS na interleukin-1, a může tak přeladit „řízení teploty“ v hypotalamu a urychlit tím výdej tepla vazodilatací.

Antiagregační účinky: jsou dány inhibicí syntézy tromboxanu A₂ a jsou ireverzibilní. ASA inhibuje agregaci destiček až 8 dní, tj. tak dlouho, dokud nevzniknou nové destičky.

Z mechanismů účinku vyplývají i nežádoucí účinky ASA, ke kterým je třeba přihlížet při volbě medikamentu. Podrobněji o nich bude pohovořeno později. K nežádoucím účinkům ASA patří gastrointestinální potíže (nausea, zvracení, bolesti břicha, erozivní gastritida až vředová choroba), nefropatie, hepatopatie, alergické reakce, krvácivost na podkladě inhibice agregace destiček. Po vyšších dávkách ASA může vzniknout „salicyismus“, projevující se hučením v uších, závratěmi, bolestí hlavy (Katzung 1994).

Nežádoucí účinky na gastrointestinální trakt lze minimalizovat užíváním effervescentních forem ASA, užíváním léku s jídlem nebo po jídle. Některými autory je doporučována kombinace s analogem prostaglandinu E₁- misoprostolem, ale indikace není jednoznačná a jako vhodnější řešení se jeví spíše nahrazení ASA jiným preparátem (Vetřhá 2003).

Dávkování ASA je různé v závislosti na důvodu medikace, dávka stoupá od antipyretické přes analgetickou k protizánětlivé. Pro potlačení bolesti je potřeba jednotlivé dávky 650 - 750mg, obvyklá doba účinku jednotlivé dávky je 4 - 6 hodin, nástup účinku je rychlejší u rychle rozpustných nebo effervescentních forem. Obvyklé dávkování: 650 - 1000mg po 4 - 6 hodinách (po jídle) - maximálně 6g/den (Vetřhá 2003).

Na trhu je řada kombinovaných preparátů s ASA (např. s kodeinem, kofeinem, aminofenazonem apod.), které ale vzhledem k převažujícímu zvýraznění nežádoucích účinků nelze pro dlouhodobou analgetickou medikaci bolesti doporučit (Vetřhá 2003). Navíc se dá říci, že ASA jako analgetikum byla již překonána jinými účinnějšími a někdy i bezpečnějšími analgetiky, zejm. ibuprofenem (Doležal a kol. 2006 a).

Deriváty anilinu - paracetamol

Paracetamol (acetaminofen) je aktivní metabolit obsoletního fenacetinu, proslulého výraznou nefrotoxicitou. Analgetickým a antipyretickým účinkem je paracetamol ekvivalentní ASA, nemá ale signifikantní protizánětlivý účinek (patrně proto, že neinhibuje syntézu prostaglandinů na periférii). Mechanismus jeho účinku není jednoznačně objasněn - analgetický efekt spočívá pravděpodobně v urychlení biotransformace prostaglandinu G₂, který je mediátorem nocicepce a edému, na prostaglandin H₂, který takto jako mediátor nepůsobí. Převážně zřejmě působí centrálně- až na úrovni míchy, hypotalamu a talamu. Spinální antinociceptivní účinek je zčásti podmíněn působením na NMDA receptory, subtyp serotoninových receptorů 5-HT₃ a substanci P. Podobně antipyretický účinek se vysvětluje inhibicí prostaglandinů v CNS (Vetřhá 2003).

Výhodou je méně nežádoucích účinků ve srovnání s ASA - má minimální gastrointestinální nežádoucí účinky, neovlivňuje krevní srážlivost, v běžných dávkách není prokazatelně nefrotoxicitný, nealergizuje. Nebezpečí narůstá u dávek nad 4g/den, protože dochází ke kumulaci

minoritního (pod 10%) vysoce reaktivního metabolitu – N-acetyl-p-benzochinonu, na jehož rychlou inaktivaci nestačí vazebná kapacita glutationu v játrech. Při vysokých dávkách (u dospělých nad 7g/den) tento toxický metabolit může způsobit závažné poškození jaterních buněk (centrální lobulární nekrózu až smrtelné jaterní selhání), může dojít i k nekróze ledvinných tubulů (Vetchá 2003). K časným příznakům poškození jater patří nauzea, zvracení, průjem a bolesti břicha. V terapii předávkování se jako mimořádně užitečné ukázalo dodání sulfhydrylových skupin pro neutralizaci toxických metabolitů. Pro tento účel se užívá acetylcystein (Katzung 1994).

Paracetamol bývá vedle NSA v angloamerických pramenech doporučován jako lék první volby pro bolest mírné a střední intenzity. Je vhodný spíše u periferních bolestí nezánettlivého charakteru, dále pak jako pomocné analgetikum v kombinaci. Přednost má u pacientů s kontraindikací nebo špatnou tolerancí ASA a NSA, u starších pacientů a diabetiků (Vetchá 2003).

Obvyklé dávkování: 500 - 1000mg po 4 - 6 hodinách (udávané efektivní dávkové rozmezí většinou mezi 2,5 - 4g/den), maximálně 4g/den, podle jiných autorů maximálně 6g/den, minimální interval mezi dvěma dávkami je 3-4 hodiny. Nabídka kombinovaných přípravků je široká, ale pro dlouhodobou léčbu bolesti nevhodná (Vetchá 2003).

V nedávné době byla na trh v ČR uvedena do klinické praxe fixní kombinace paracetamolu s tramadolem (325 mg paracetamolu a 37,5mg tramadolu)- odpovídá druhému stupni žebříčku analgetik WHO. Pravděpodobnost tlumení bolesti po této dávce kombinace paracetamolu s tramadolem je asi dvakrát vyšší než po podání stejných dávek samotného paracetamolu nebo samotného tramadolu. Kombinace má snadnější dávkování a tím i vyšší compliance než oddělené podávání samotného tramadolu a samotného paracetamolu (důležité zejména u seniorů). Kombinace paracetamolu s opioidy nemají na rozdíl od nesteroidních antiflogistik gastrointestinální, kardiovaskulární nebo renální rizika. Jsou proto vhodné zvláště pro pacienty, u nichž jsou kontraindikována nebo nevhodná nesteroidní antiflogistika (včetně koxibů), např. pro starší pacienty (Kršiak 2005).

Před nedávnou dobou se i u nás stala dostupná injekční forma paracetamolu. Injekční forma paracetamolu je indikována ke krátkodobé léčbě středně silných bolestí, zvláště po chirurgických výkonech, a ke krátkodobé léčbě horečnatých stavů v případech, kdy je intravenózní podání odůvodněné naléhavou potřebou zmírnit bolest nebo horečku a/nebo když jiná cesta podání není možná. Injekční paracetamol již v některých zemích patří mezi nejčastěji podávaná injekční analgetika u pooperační bolesti (v Belgii, Francii, Portugalsku a Švýcarsku) a jeho použití se pro jeho výhody zejména u pooperační bolesti rozšíří pravděpodobně i do dalších zemí (Kršiak 2006).

Pyrazolonové deriváty

V minulosti používané pyrazolonové deriváty fenazon a aminofenazon (amidopyrin) je nutno pro závažné nežádoucí účinky považovat za obsoletní. Pro evidentní toxicitu při dostupnosti širokého spektra jiných neopioidních analgetik je jejich užívání pro neopodstatněnost víceméně

opuštěno. V řadě zemí jsou ale stále aplikovány. Aminofenazon byl dříve součástí kombinovaných preparátů Danyl (s fenacetinem, kofeinem a barbituráty) a Eunalgit (s barbiturátem), u nichž k riziku poruch krvetvorby, agranulocytózy, alergických reakcí, hepatotoxicity, nefrotoxicity a kancerogenních účinků nitrosalkylaminů vznikajících v žaludku, přistupovalo navíc riziko závislosti na barbiturátech (Vetřhá 2003).

Propyfenazon

Za méně toxick je považován derivát aminofenazonu propyfenazon bez prokázaného rizika karcinogeneze, s kratším analgetickm působením. Je stále dostupn ve formě kombinovaného spasmopanalgetika Valetol (s paracetamolem a kofeinem), děvče byl dostupn Spasmoveralgin Neo (s papaverinem, fenobarbitalem, efedrinem, kodeinem a atropinem). Stejn jako u ostatních kombinovaných forem neopioidních analgetik platí, že pro dlouhodobou medikaci u chronick bolesti nejsou vhodn, i když mohou být s efektem využita krtkodob- např. u atak některých typů migrén nebo bolestí pohybového aparátu různé etiologie (Vetřhá 2003).

Metamizol (noramidopyrin)

Metamizol je rovněž derivátem aminofenazonu a je nejméně rizikovm preparátem této lkov skupiny. Metamizol m pomrn siln analgetick, antipyretick, ale také spasmolytick uinky, jeho protizntliv uinek je ve srovnání s nesteroidními antirevmatiky ničí. Mechanismem uinku metamizolu je blokáda produkce prostaglandinů na perifarii a pedevm v centrnm nervovm systému. Metamizol inhibuje jak cyklooxygenzu1 (COX-1), tak cyklooxygenzu2 (COX-2). Zejména preklinick studie siln potvrzují hypotézu o působení metamizolu na urovn centrnch drah bolesti. Pravdpodobn existuje i vazba mezi mstem působení metamizolu a opioidním systémem, protože analgetick uinek metamizolu je mon asten zrušit aplikc antagonisty opioidních receptorů naloxonu. Nkter práce nalezly také schopnost metamizolu stimulovat uvolnn β -endorfinů nebo zasahovat do uvolnn glutamátu na mn urovn (Doležal 2006 b).

Metamizol je uinn analgetikum např. v akutní pooperační bolesti, pr kolikovtch bolestech (kde se uplatnuje mrn spasmolytick uinek), v ten bolesti hlavy migrenózního nebo tenzního typu či v ten akutní bolesti zubů. Pro chronickou bolest prli doporuovan nebývá. Podle Oxfordsk ligy analgetik pat metamizol do skupiny analgetik s nejv uinnost v léčbě akutních bolestí stedn intenzity. Jeho NNT je nii než 3, což znamená, že kad třetí pacient zaznamená alespoň 50% ulevu od bolesti. Tato hodnota je nii než pro nkter slab (tramadol), ale také nkter siln opioidy – metamizol je tedy v těchto indikacích uinni (Doležal 2006 b).

Metamizol je velmi dobře snen. Výhodou oproti nesteroidním antirevmatikm je, že nemá gastrotoxick a nefrotoxick uinky. Tento z pohledu bezpečnostního profilu zcela zsadn rozdíl je dán mechanismem uinku metamizolu, kter spočívá ve specifick inhibici cyklooxygenáz v CNS. Metamizol tak neblokuje tvorbu prostaglandinů v žaludeční a střevní sliznici a ledvinných strukturách. Jedinm stínem na snášenlivosti metamizolu je riziko vzniku agranulocytózy, kter je

opakovaně diskutováno od počátku 70. let minulého století. Bylo provedeno několik epidemiologických analýz, které stanovily výskyt této vzácné, ale potenciálně život ohrožující komplikace v rozmezí 1 : 3 000 až 1 : 1 000 000 uživatelů metamizolu (Doležal 2006 b).

Kombinované preparáty - spasmooanalgetika jsou vhodná u bolestivých stavů se stahy hladkého svalstva (bolestivé spasmy v oblasti gastrointestinálního nebo urogenitálního traktu). Patří sem např. Algifen (metamizol 500mg s pitofenonem a fempiverinem) (Vetřhá 2003).

3.6.3.1.2. Nesteroidní antiflogistika

(NSAIDs - non-steroidal anti-inflammatory drugs , NSA - nesteroidní antirevmatika, nesteroidní antiflogistika)

Jde o skupinu léčiv běžně známých pod pojmem „nesteroidní antirevmatika“ pro jejich indikaci v léčbě revmatických onemocnění. Protože jsou stále více používána jako analgetika, je preferováno jejich označení „nesteroidní antiflogistika“ Chemicky je to heterogenní skupina sloučenin se společnými farmakologickými vlastnostmi (Vetřhá 2003).

Protizánětlivý, analgetický a antipyretický účinek je dán primárně inhibicí enzymu cyklooxygenázy. Podle zjednodušeného schématu při působení určitého stimulu na buňku dojde k porušení buněčných membrán, uvolnění fosfolipidů, z nich pak působením fosfolipázy vzniká kyselina arachidonová. Enzym cyklooxygenáza (prostaglandin H syntetáza) katalyzuje konverzi kyseliny arachidonové na nestabilní endoperoxid (prostaglandin PGG₂), který je univerzálním substrátem pro vznik prostaglandinů, prostacyklinu a tromboxanu. Produkty metabolismu kyseliny arachidonové katalyzované cyklooxygenázou jsou úzce spojeny s patogenezí zánětu, vyvoláním bolesti a rozvojem horečky. Inhibice cyklooxygenázové aktivity nesteroidními antiflogistiky z velké části vysvětluje jak jejich léčebné tak i toxické účinky (Vetřhá 2003).

Přestože NSA jednoznačně inhibují syntézu prostaglandinů, mají i další farmakologické vlastnosti, které mohou přispívat k jejich terapeutické účinnosti. Některá (diklofenak, indometacin) inhibují enzym lipooxygenázu a snižují tak produkci leukotrienů leukocyty a synoviálními buňkami. Další (piroxikam) inhibují produkci peroxidu vodíku v aktivovaných neutrofilech. Některá z NSA mohou interferovat se syntézou proteoglykanů v chondrocytech (ASA, indometacin), s transmembránovým přenosem iontů, s mezibuněčnými vazbami. I když se tyto „non-prostaglandinové“ účinky NSA u lidí projevují zřídka, mohou vysvětlit variabilitu terapeutické odpovědi, kterou v praxi často zaznamenáváme, a to jak mezi jednotlivými pacienty, tak mezi jednotlivými NSA (Vetřhá 2003).

Protizánětlivé vlastnosti NSA jsou zvláště zřejmé u pacientů se zánětlivými artropatiemi, kde je jejich podání spojeno nejen se snížením bolesti ale také s redukcí otoku kloubu. Některá ovlivňují i systémové projevy zánětu - např. snižují sedimentaci erytrocytů a hladiny proteinů akutní fáze u pacientů s revmatoidní artritidou. Přesto nemají vliv na přirozený průběh zánětlivých artropatií a nezabrání kloubní destrukci (Vetřhá 2003).

Analgetická aktivita NSA (u bolesti mírné a střední intenzity) je nezávislá na protizánětlivých vlastnostech. Po perorálním podání způsobí úlevu od bolesti u pacientů se zánětlivými artropatiemi, u distorzí a extenzí, nekloubních muskuloskeletálních poruch (capsulitis, bursitis, tendinitis, vertebrogenní bolesti), dysmenorhey, bolesti hlavy a bolesti zubů, dále jsou účinná u některých pooperačních bolestí a v ovlivnění poporodní bolesti. Analgetický efekt se využívá i v léčbě onkologické bolesti. Antipyretický efekt, patrný u všech NSA, je zprostředkován jejich působením na termoregulační centrum v hypotalamu.

U jednotlivých NSA je nutno znát (Vetchá 2003):

- analgetickou účinnost- ukazatelem je NNT. Indometacin je hodnocen jako látka s vysokou analgetickou účinností, relativně vysokou analgetickou účinností vykazuje i diklofenak a ketoprofen.
- dobu působení (4 - 24 hodin) a nástup účinku
- intenzitu protizánětlivého účinku
- profil nežádoucích
- dosavadní individuální zkušenost pacienta s NSA
- lékové interakce
- kontraindikace
- možné formy podání, dávkové schéma

Indikace NSA u nádorové bolesti (Vetchá 2003):

Ke zhodnocení indikace u nemocného s nádorovým onemocněním je nutno vzít v úvahu:

- charakter, etiologii a lokalizaci bolesti (viz níže)
- stav fyziologických funkcí (perorální příjem, renální funkce)
- interkurentní onemocnění (astma, kardiální insuficience, koagulační poruchy, vředová choroba gastroduodena, ulcerózní kolitida, nefropatie)
- nežádoucí účinky protinádorové léčby (nauzea, vomitus, anorexie, průjmy, slizniční toxicita s polykacími obtížemi, cytopenie)
- celkový stav (kachexie, hypalbuminemie, poruchy vědomí se sníženou complience)
- současnou medikací léků, které interagují s NSA, často podávaných u onkologických pacientů (antikoagulancia, heparinizace, metotrexát, fenytoin, lithium carbonicum atd.)
- alergickou anamnézu

Indikace:

1. Příležitostná léčba nárazové doprovodné bolesti, kterou trpívají onkologičtí pacienti podobně jako ostatní, bez souvislosti se základním onemocněním. V této indikaci je vhodnou volbou paracetamol (0,5-1g) nebo ibuprofen (200-400mg) s minimálními nežádoucími účinky.

2. Pravidelná léčba chronické nádorové bolesti

Nesteroidní antiflogistika jsou vedle paracetamolu léky první volby pro léčbu mírné a středně silné nádorové bolesti. Stejně na místě je jejich kombinace s opioidy na II. a III. stupni analgetického žebříčku. Podle některých autorů centrální účinek NSA zesiluje efekt opiodních analgetik, podle jiných tato potenciace není jednoznačně prokázána.

Analgetická léčba NSA by měla být racionálně zahájena buď naproxenem nebo diklofenakem. Ibuprofen má méně nežádoucích účinků, ale je také méně účinný. Indometacin není vhodný pro dlouhodobou medikaci vzhledem k jeho toxicitě, ale pro nárazovou bolest je jedním z nejefektivnějších NSA. V pravidelných intervalech je třeba hodnotit efekt a nežádoucí účinky, preparát změnit na NSA z jiné chemické skupiny, pokud není dostatečně efektivní nebo není pacientem tolerován. Léčba by měla být zahájena nejnižší doporučenou dávkou, dávka by měla být individualizována (pacienti mohou potřebovat a tolerovat vyšší dávky, než jsou uvedeny v doporučeních výrobce), u NSA s krátkým poločasem by měla být dávka zvyšována podle klinické odpovědi po dvou až třech dnech podávání. Je nutné dávkovat podle křivky obtíží pacienta, rozlišovat denní maximum potíží, volit nejvhodnější formu aplikace pro konkrétního pacienta (vyšší biologická dostupnost a rychlejší nástup účinku čípkových forem, pomalejší nástup ale protrahovaný účinek retardovaných perorálních forem, dostupné injekční a effervescentní formy s rychlým nástupem účinku, enterosolventní tablety a kapsle s řízeným uvolňováním).

Analgetický efekt NSA je zřejmý především tam, kde je součástí etiologie bolesti zánětlivý proces: u bolestivých kostních metastáz, u postižení periostu, bolestí vyvolaných kompresí svalů a šlach bez nervového postižení (sarkomy, uzlinové metastázy), u bolestí vyvolané mechanickou distenzí při infiltraci měkkých tkání -postižení hrudní stěny u karcinomu prsu nebo plicního tumoru, u maligních ulcerací, infiltrace podkoží a u lymfangoitidy, u hluboké pánevní infiltrace, u bolestivé distenze pleury nebo peritonea při rychle rostoucích tumorech v dutině hrudní a dutině břišní, u muskuloskeletálních bolestí -zánětlivých kloubních nebo svalových projevů, u cévních komplikací, u bolestí hlavy ze zvýšeného intrakraniálního tlaku.

Farmakokinetika NSA

Systémové podání (Vetchá 2003)

NSA se dobře resorbují po perorálním podání. Přestože příjem jídla může zpomalit absorpci a snížit incidenci dyspepsie (zřejmě pufrovacím mechanismem), rozsah absorpce není narušen. Některá NSA jsou připravena jako prodrug (např. nabumeton, sulindak) a vyžadují metabolickou aktivaci v játrech.

Všechna NSA se vyznačují vysokým stupněm vazby na bílkoviny, takže jejich volná frakce může být zvýšena u pacientů s hypoalbuminemií. Do synoviální tekutiny pronikají pasivní difuzí a dosahují zde cca 60% koncentrace v plazmě, díky vazbě na bílkoviny synoviální tekutiny jsou odsud pomaleji eliminovány. Preparáty NSA s pomalým uvolňováním mohou snížit fluktuační

koncentrace léku v plazmě mezi jednotlivými dávkami, ale neovlivní kolísání dávky v synoviální tekutině- zde působí prolongovaně i NSA s krátkým poločasem.

NSA lze rozdělit na základě jejich plazmatického poločasu na dvě základní skupiny (Vetchá 2003):

- NSA s krátkým plazmatickým poločasem (do 6 hodin) - ASA, ibuprofen, ketoprofen, kys.tiaprofenová, diklofenak, indometacin a ketorolak
- NSA s dlouhým plazmatickým poločasem (nad 10 hodin) - naproxen, piroxikam

Opatrnosti je třeba u interpretace poločasů NSA s aktivními metabolity (např. sulindak), protože tyto mohou být podstatně delší než poločasy jejich mateřských sloučenin. Protože je stabilní plazmatické hladiny dosaženo při pravidelném dávkování po době přibližně pěti poločasů, nelze očekávat maximální klinický efekt dříve než týden po zahájení medikace NSA s dlouhým biologickým poločasem, jako je např. piroxikam. Naopak u NSA s krátkým poločasem dosáhneme ustáleného stavu během prvního dne, prakticky ihned po zahájení pravidelné medikace.

Všechna NSA podléhají intenzivnímu metabolismu různými cestami. Hydrolýzou je metabolizována ASA, glukuronidací naproxen, ketoprofen a salicyláty, oxidací diklofenak a piroxikam. Některá NSA (ibuprofen a indometacin) podléhají ve významné míře jak oxidaci tak glukuronidaci. Jsou doklady o biliární exkreci indometacinu a sulindaku, zkoumá se podíl enterohepatální cirkulace a reabsorbce. Protože pouze azapropazon a ketorolak podléhají významné renální clearance, mohlo by se zdát, že snížení renálních funkcí nemá vliv na eliminaci ostatních NSA. Je ale zřejmé, že v případě poruchy renálních funkcí dochází k akumulaci glukuronidových konjugátů např. ketoprofenu a naproxenu, jejich enterohepatální recirkulaci a hydrolýze střevní flórou, což může vést k signifikantnímu prodloužení jejich efektivního plazmatického poločasu. Toto podporuje empirickou redukci dávky NSA u pacientů s renální insuficiencí.

Lokální aplikace (Vetchá 2003)

V současnosti jsou dostupné různé preparáty k lokálnímu použití připravené s cílem dosáhnout efektivní koncentrace lokálně bez vystavování pacientů riziku systémového podání. Při použití vhodného vehikula byl zjištěn dostatečný průnik do zánětlivě změněných kloubních struktur. Randomizovanými trialý ale není jednoznačně potvrzen benefit lokální terapie, s výjimkou aplikace na povrchové klouby a svalově-vazivová poranění.

Nežádoucí účinky NSA

Vetchá (2003) rozebírá nežádoucí účinky NSA, které lze rozdělit na:

- typ A („augmented“) -což jsou dávkově závislé předvídatelné projevy normálních nebo toxikologických vlastností chemické látky
- typ B („bizzare“) -nepředvídatelné reakce, nezávislé na dávce, které představují kvalitativně abnormální odpověď na podání léčiva.

Nežádoucí účinky typu A u NSA - vyskytují se v souvislosti s inhibicí cyklooxygenázy.

1. Gastrointestinální toxicita (Vetchá 2003)

Gastrointestinální toxicita je nejběžnější vedlejší reakcí na podávání NSA. Symptomy z horní části trávicího traktu (dyspepsie, nausea, vomitus, bolest v epigastriu) se objevují u 10 - 40% pacientů a nemusí být nutně spojeny s endoskopicky prokazatelnou lézí. U 10 - 30% dlouhodobých uživatelů NSA dojde k vývoji peptického vředu (60 % komplikovaných vředů gastroduodena je způsobeno účinkem NSA). Okultní krvácení po perorální aplikaci je následkem slizničních změn a může se projevit symptomatickou anémií. Potenciálně život ohrožující komplikace (krvácení z vředu či perforace) je referována u minimálně 3% chronických uživatelů. Řada epidemiologických studií v současné době srovnává relativní riziko krvácení z horní části gastrointestinálního traktu při medikaci NSA. Na základě výzkumů vychází ibuprofen jako nejméně toxický, azapropazon jako nejtoxičtější. Do kategorie se středním rizikem byly zařazeny diklofenak, naproxen, piroxikam a ketoprofen. Zvýšené riziko gastrointestinální toxicity NSA je u pacientů s anamnézou vředové choroby gastroduodena, u nemocných nad 60 - 65 let věku (odpovídá cca 40% dlouhodobých uživatelů), dále se zvyšuje u vysokých dávek NSA, u současné aplikace více NSA, u kombinace s kortikosteroidy, antikoagulancii a při použití toxičtějších preparátů. Zvýšeně riziková jsou nemocní s kardiovaskulárním onemocněním, alkoholici, kuřáci, nemocní s prokázanou infekcí *Helicobacter pylori*, s rodovou dispozicí.

2. Nefrotoxicita (Vetchá 2003)

NSA blokádu cyklooxygenázy brání fyziologickému vlivu prostaglandinů na renální funkce. Poruchy zahrnují retenci tekutin, intersticiální nefritidu a papilární nekrózu. Retence soli a vody je zvláště závažná u pacientů s edémy. Nejčastější komplikací terapie NSA z nefrologického hlediska je akutní vazomotorické selhání ledvin. Intersticiální nefritida a papilární nekróza může být důsledkem dlouhodobého podávání NSA ve vysokých dávkách, její patogeneze je nejasná. U pacientů se sníženým renálním průtokem (např. u volumové deplece), kde renální prostaglandiny hrají hlavní roli v udržování renální perfúze, mohou NSA způsobit pokles renálních funkcí.

Nesteroidními antiflogistiky indukovaná nefrotoxicita může být potencována interakcemi s dalšími léky (ACEI, diuretika) a některými rizikovými stavy a chorobami, jako je dehydratace, kardiální insuficience, nefrotický syndrom, jaterní cirhosa s ascitem a počínající renální insuficience. Nejvíce ohrožení jsou polymorbidní pacienti vyššího věku.

3. Bronchospasmus (Vetchá 2003)

Bronchospasmus může být vyvolán nejen ASA ale i dalšími NSA, jak bylo prokázáno provokačními testy u více než 20% astmatiků. Přestože blok cyklooxygenázové aktivity může mít tyto vedlejší účinky, lze u astmatiků, kteří nemají v anamnéze intoleranci ASA, podávat NSA za odpovídající péče. Vhodnou alternativou je paracetamol, který nemá zkříženou reaktivitu s ASA ve vyvolání astmatu.

4. Inhibice agregace trombocytů (Vetchá 2003)

Všechna NSA mají díky působení na syntézu tromboxanu A₂ vliv na agregaci trombocytů, prodlužují dobu krvácení. Klinického významu tento vedlejší efekt nabývá u nemocných s antikoagulační terapií. Další rizikovou skupinou jsou nemocní se závažnými koagulopatiemi (např. hemofilie), u kterých je vhodnější se medikací NSA vyhnout, zejména pokud není koagulační porucha pod kvalitní terapeutickou kontrolou a pokud je v anamnéze vředová choroba gastroduodena.

Nežádoucí účinky typu B u NSA (Vetchá 2003)

Předpokládá se, že většina těchto nečekaných reakcí je způsobena imunologickými mechanismy, ale jejich patogeneze není zatím zcela jasná. Patří sem kožní projevy (morbiliformní exantém, angioedém), krevní poruchy (trombocytopenie, hemolytická anémie, agranulocytóza, aplastická anémie), poruchy CNS (aseptická meningitida), jaterní poškození (hepatitida, Reyův syndrom po ASA), gastrointestinální poruchy (průjem) a anafylaktická reakce.

Nežádoucí účinky NSA lze řešit několika způsoby (Vetchá 2003):

- Ojedinele postačí redukce dávky, změna na jinou aplikační formu téhož léku nebo záměna za NSA jiné lékové skupiny, což může pomoci v případě dyspepsie.
- Další možností je kombinace s protektivními léky k prevenci a léčbě gastrointest. toxicity.
- Současným trendem je používání a další vývoj nových bezpečnějších přípravků NSA.

Kombinace NSA s gastroprotektivními léky

V profylaxi a léčbě peptických ulcerací u NSA se užívají:

Inhibitory protonové pumpy (Donoval a Lukáš 2006)

Na prvním místě ve volbě profylaktické medikace či terapeutické medikace u žaludečního a duodenálního vředu indukovaného NSA jsou dnes inhibitory protonové pumpy, které účinně potlačují sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku. Prokazatelně chrání sliznici před účinky NSA lépe než H₂-blokátory nebo misoprostol. Jedna denní dávka omeprazolu nebo lansoprazolu vykazuje shodnou účinnost v prevenci žaludečního vředu jako misoprostol, je však účinnější v prevenci vředu duodenálního při nižším výskytu nežádoucích účinků. Dosud provedené studie neprokázaly významné rozdíly mezi omeprazolem a lansoprazolem podávanými v jedné denní dávce. Dosavadní klinické zkušenosti ukazují na výhodnost podávání inhibitorů protonové pumpy ve dvou denních dávkách.

Analoga prostaglandinů (Dolina a Hep 2003)

Tato léčiva zlepšují prokrvení sliznice a pozitivně ovlivňují skladbu a produkci ochranného žaludečního hlenu, jen nepatrně však inhibují sekreci HCl. Pro léčbu peptických lézí nejsou v současnosti indikovány, sporný je rovněž jejich účinek v léčbě a prevenci vředů při užívání NSA.

Do klinické praxe byl zaveden analog prostaglandinu E1 - misoprostol.

Antagonisté H₂-receptorů (Lukáš a Chalupná 2004)

H₂-antagonisté inhibují bazální i stimulovanou sekreci kyseliny chlorovodíkové kompetitivní antagonizací působení histaminu na H₂ receptorech. Jako nejvhodnější se jeví ranitidin pro signifikantně méně lékových interakcí a vedlejších účinků, lze použít i famotidin. Preventivní podávání H₂-blokátorů je u nemocných s riziky GIT komplikací spíše nevhodné. Velké prospektivní studie prokázaly, že H₂-blokátory snižují četnost dyspeptických obtíží, event. bolestivého syndromu, ovšem výskyt NSA gastropatie ani komplikace z ní vyplývající významně neovlivňují. Byla prokázána jejich účinnost v prevenci pouze duodenálního vředu (ne žaludečního). Z výše uvedeného je zřejmé, proč v současné době jednoznačně preferujeme preventivní podávání inhibitorů protonové pumpy.

Antacida a sukralfát mohou tlumit dyspepsii doprovázející terapii NSA, ale nemají preventivní vliv na vážné nežádoucí gastrointestinální účinky. Antacida jsou léčiva neutralizující HCl v žaludku s následným zvýšením intragastrického pH a sekundárním snížením aktivity pepsinu. Sukralfát je komplex soli hliníku a sacharózy, vytváří na sliznici ochrannou vrstvu, která brání působení agresivních činitelů, pozitivně ovlivňuje krevní průtok kapilárami a stimuluje tvorbu slizničních prostaglandinů (Dolina a Hep 2003).

Na prevenci gastrointestinální toxicity není dostatečně pamatováno, což dokazuje jedna retrospektivní studie u 200 pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním, z nichž 36 % užívalo NSA. 86 % z těchto uživatelů mělo zvýšené riziko gastrointestinální toxicity a pouze polovina z nich medikovala gastroprotektiva, přičemž více než polovinu představovala inadekvátní protekce H₂-blokátory (Vetchá 2003).

Přehled nejpoužívanějších NSA (Doležal a kol. 2006 a)

Ibuprofen – je gastrointestinálně nejšetrnějším NSA (v dávkách do 1200mg/den). Má krátký biologický poločas (2 hod).

Diklofenak – je někdy považován za analgeticky účinnější než ibuprofen. To však platí spíše pro určitého konkrétního pacienta než obecně: v lize analgetik byly nejčastěji používané dávky ibuprofenu (400 mg) a diklofenaku (50 mg) stejně účinné. Diklofenak patří mezi klasická NSA s menším rizikem krvácení z peptického vředu. Biologický poločas je krátký (1-2 hod). Důležité je rozlišovat, zda jde o lékové formy s normálním uvolňováním účinné látky, které mají rychlý nástup účinku, ale tlumí bolest jen několik hodin, nebo o retardované přípravky s postupným uvolňováním účinné látky. Perorální přípravky s postupným uvolňováním mívají pomalejší nástup účinku.

Piroxikam – má na rozdíl od ostatních NSA velmi dlouhý biologický poločas eliminace (průměrně 50 h), což sice umožňuje delší trvání účinku, ale je také spojeno s pomalejším nástupem

účinku a delší dobou do dosažení ustálených koncentrací (několik dní). Piroxicam je spojen s vyšším rizikem pro GIT .

Kyselina tiaprofenová – má krátký biologický poločas.

Naproxen - má poněkud delší biologický poločas eliminace (13 h) než většina ostatních klasických NSA a patří v některých zemích k nejpoužívanějším NSA. Má střední riziko GI krvácení

Ketoprofen – účinný je pravotočivý dexketoprofen, má rychlejší nástup účinku. Ketoprofen je analgeticky účinný, má však i vysoké riziko GI krvácení . Biologický poločas 1-2 hod.

Indometacin – silný analgetický účinek s krátkým biologickým poločasem (2hod), vysoké riziko GI krvácení, nevhodný pro chronické užívání.

Nová „bezpečnější“ NSA

Vetchá (2003) uvádí , že vývoj nových NSA s bezpečnějším profilem toxicity vychází z poznatku, že cyklooxygenáza existuje minimálně ve dvou izoformách s rozdílným působením, a z myšlenky, že vhodnější cestou, než nahrazovat chybějící prostaglandiny s důležitou fyziologickou funkcí, je zabránit inhibici jejich syntézy antiflogistikem. Cyklooxygenáza-1 (konstitutivní izoforma) je exprimována většinou buněk organismu a kontroluje syntézu prostaglandinů s homeostatickým účinkem, nutných k fyziologické buněčné funkci. Trvale je syntetizována v žaludku s protektivním vlivem na žaludeční sliznici, ve střevě, v ledvinách a v trombocytech. Exprese cyklooxygenázy-2 (inducibilní izoforma) je indukována zánětlivými a jinými podněty pouze v případě potřeby v omezeném spektru buněk, v místě zánětu (makrofágy, synoviocyty, endoteliální buňky), po aktivaci např. proinflamatorním cytokinem interleukinem-1 a jinými cytokiny, endotoxiny, mitogeny apod. Nové poznatky ale ukazují, že teorie o zodpovědnosti COX-1 za fyziologickou homeostázu a COX-2 za etiologii zánětu a zánětlivé bolesti je velmi zjednodušená. COX-2 totiž hraje kromě své role v patogenezi zánětu určitou roli i v procesu hojení tkání, ve vývoji ledvin, v glomerulární hemodynamice, v ovulaci, fertilizaci a nidaci oplodněného oocyty, v remodelaci kostí, ve funkci neuronů. Naopak exprese COX-1 může být vyvolána stresovými podněty - například radiačním poškozením střevní sliznice. Z toho vyplývá, že hypotéza o jednoznačné výhodě selektivní inhibice COX-2 není zcela správná, protože je sice významně redukována GIT toxicita, ale nejsou výrazně ovlivněny ostatní vedlejší projevy a navíc může dojít k jiným neočekávaným nežádoucím účinkům.

NSA inhibují obě izoformy cyklooxygenázy v různém poměru (Vetchá 2003).

Podle toho jsou v současné době rozdělována NSA do čtyř základních skupin:

1. COX-1 specifická NSA - inhibují selektivně pouze cyklooxygenázu-1, podmínky splňuje pouze ASA v nízkých dávkách (Vetchá 2003).

2. COX nespecifická NSA- inhibují obě izoformy cyklooxygenázy v různém poměru a lze sem zařadit prakticky všechna standardně používaná, takzvaná „konvenční NSA“– ibuprofen, diklofenak, piroxikam, kys. tiaprofenová, naproxen, ketoprofen, indometacin (Vetchá 2003).

3. COX-2 preferenční NSA - inhibují COX-2 v rozmezí 2-100x více než cyklooxygenázu-1, patří sem meloxicam a nimesulid (Vetchá 2003).

Nimesulid působí i na periférii, ale hlavním místem působení je CNS, přičemž tento účinek je podpořen relativně vysokou lipofilitou. Nimesulid zasahuje na mnoha místech v organismu – např. ovlivňuje tvorbu endogenních působků – reaktivních forem kyslíku, některých enzymů, cytokinů, histaminu, inhibuje fosfodiesterázu IV a proteinkinázu C, snižuje aktivitu proteolytických enzymů atd. Gastrointestinální toxicita je nižší než u nespecifických NSA. Často diskutovaná hepatotoxicita nebyla vždy potvrzena (Doležal a Slíva 2004).

Meloxicam je dostupný v perorální lékové formě, ve formě čípků a v injekční formě. Vzhledem k dlouhému biologickému poločasu stačí podávat meloxicam v jedné denní dávce (7,5 mg či 15 mg). V klinických studiích byla ověřena lepší gastrointestinální snášenlivost a nižší ovlivnění hemokoagrace oproti nespecifickým NSA (Olejárová a Doležal 2005).

4. COX-2 specifická NSA neboli koxiby

Důvodem vyvinutí selektivních inhibitorů COX-2 neboli koxibů byla snaha snížit riziko vzniku gastrointestinálních komplikací v porovnání s konvenčními NSA při zachování srovnatelného účinku (Forejtová 2006).

Gastrointestinální bezpečnost podávání prvních koxibů – celecoxibu, rofekoxibu, lumirakoxibu byla prokázána v rozsáhlých klinických studiích VIGOR, CLASS, TARGET. Stále se však diskutuje o tom, zda u pacientů s rizikem vředové choroby nebo krvácení má být při nutnosti podávání použit koxib nebo neselektivní NSA spolu s inhibitorem protonové pumpy. Ve studiích nebyla prokázána převaha žádného z obou režimů v prevenci rekurence vředů – rozdíl nebyl statisticky významný. Proto je zatím obecně přijímán názor, že při prevenci vzniku komplikací v oblasti horního GIT mají koxiby účinek srovnatelný jako léčba neselektivními NSA podávanými společně a inhibitory protonové pumpy. V působení na dolní GIT jsou však koxiby v porovnání s kombinací NSA a inhibitory protonové pumpy bezpečnější (Forejtová 2006).

Kardiovaskulární bezpečnost koxibů je dnes stále široce diskutována. V souvislosti se studií VIGOR se poprvé začalo hovořit o kardiovaskulární bezpečnosti podávání rofekoxibu a potažmo všech koxibů. V této studii byl totiž překvapivě zaznamenán vyšší výskyt infarktu myokardu u pacientů, kteří dostávali rofekoxib ve srovnání s pacienty léčenými naproxenem. Od zveřejnění těchto výsledků se o otázce možného kardiovaskulárního rizika koxibů celosvětově diskutovalo a diskutuje, přičemž zprávy z jednotlivých studií jsou značně rozdílné a často rozporuplné. Překvapení přineslo září 2004, kdy společnost Merck&Co., Inc. dobrovolně globálně stáhla z trhu rofekoxib. K tomuto rozhodnutí vedly společnost výsledky tříleté studie APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx), která ověřovala účinek rofekoxibu na recidivu výskytu polypů

v tlustém střevě a která prokázala zvýšené riziko výskytu kardiovaskulárních příhod po 18 měsících nepřetržitého podávání rofekoxibu. Ovšem např. studie CLASS s celekoxibem vyšší incidenci kardiovaskulárních příhod neprokázala. Také v dalších metaanalýzách a rozsáhlých studiích většinou nebyla potvrzeno vyšší kardiovaskulární riziko celekoxibu, zatímco u rofekoxibu studie kardiovaskulární riziko potvrzují. V otázce nových koxibů (valdekokib, etorikoxib, lumirakoxib) je třeba vyčkat výsledků studií o dostatečné délce, které mají kardiovaskulární bezpečnost jako svůj primární cíl. Nový pohled na interakci koxibů s kardiovaskulárním systémem přinesly nedávné studie v níž byl sledován vliv koxibů a neselektivních NSA na prooxidační aktivitu a následnou lipoperoxidaci, která je základním procesem při ateroskleróze. Byl zjištěn rozdíl mezi sulfonovými koxiby (rofekoxib, etorikoxib), které oproti sulfonamidovým koxibům (celekoxib, valdekokib) a neselektivním NSA (ibuprofen, diklofenak, naproxen) významně potencovaly oxidaci částic LDL, zvyšovaly tvorbu isoprostanů jako výsledek zvýšené tvorby kyslíkových radikálů a snižovaly plazmatickou antioxidační kapacitu. Dalším směrem, který se snaží vysvětlit kardiovaskulární účinky koxibů, je otázka rovnováhy prostaglandinů v cévní stěně. Nepochybně existuje určitá rovnováha mezi produkcí tromboxanu A₂ (TXA₂) jako proagregačního a vazokonstrikčního působku, jehož produkce je závislá na COX-1, a prostacyklinu (PGI₂), který je naopak antiagregačním a vazokonstrikčním působkem a je produkován především COX-2. Podle těchto teorií vytváří selektivní inhibice COX-2 nerovnováhu ve prospěch vazokonstrikčních a proaterogenních procesů (Forejtová a Doležal 2005).

Od zveřejnění výsledků studie VIGOR, a zvláště pak po oznámení společnosti Merck & Co., Inc. o dobrovolném celosvětovém stažení rofekoxibu z trhu, jsou otázky týkající se kardiovaskulární bezpečnosti jednotlivých představitelů COX-2 selektivních NSA a problémy tzv. class effectu celé skupiny koxibů celosvětově široce a bouřlivě diskutovány. Výsledky jednotlivých klinických i epidemiologických studií týkající se bezpečnosti jejich podávání jsou značně rozporuplné. Vzhledem k nedávno zveřejněným výsledkům studie ADAPT, které by mohly svědčit pro vyšší kardiovaskulární riziko naproxenu, se ovšem otevírá otázka, zda se problém možné kardiotoxicity nerozšiřuje na všechna NSA a zda místo diskuze o možném „class effectu“ koxibů není třeba mluvit o class effectu celé skupiny NSA. Podobné úvahy podporují například výsledky dosud nepublikovaných observačních studií, které předpokládají zvýšené kardiovaskulární riziko i u dalších NSA (např. u indometacinu, meloxicamu, sulindaku). Celkově však lze konstatovat, že zvýšené kardiovaskulární riziko tzv. preferenčních i neselektivních NSA nebylo dosud prokázáno, neexistují však zatím prospektivní studie, které by se u jednotlivých léčiv touto problematikou přímo zabývaly. K vydání definitivního stanoviska o možném negativním vlivu všech koxibů i ostatních NSA na kardiovaskulární aparát bude potřeba provést prospektivní dlouhodobé placebem kontrolované studie s jednotlivými NSA (Forejtová a Doležal 2005).

Problematikou kardiotoxicity koxibů se zabýval Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA, Food and Drug Administration) na zasedání v únoru 2005, kdy vydal své současné stanovisko

k uvedenému problému. Podle názoru komise užitek při užívání koxibů dosud převažuje nad riziky jejich podávání, a to vzhledem k jejich větší gastrointestinální bezpečnosti. Proto členové komise velkou většinou hlasovali, aby celecoxib zůstal na trhu v USA, nadpoloviční většinou pak komise doporučila i další užívání valdecoxibu a rofekoxibu (etorikoxib nebyl FDA dosud schválen). Bylo však doporučeno zpřísnit varování pro kardiovaskulární rizika koxibů a omezit reklamu cílenou na pacienta. Všechna NSA dle názorů komise potenciálně zvyšují kardiovaskulární riziko, některé z nich, jako je naproxen nebo celecoxib, se zdají být bezpečnější v porovnání s ostatními (rofekoxibem, valdecoxibem, diklofenakem nebo ibuprofenem). Kardiovaskulární riziko se zvyšuje při vyšších dávkách koxibů a při jejich delším podávání, proto mají být koxiby podávány v co nejmenších účinných dávkách a po co nejkratší dobu, nemají je užívat vysoce rizikovní pacienti. Také evropská komise EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) vydala v únoru 2005 své rozhodnutí ohledně podávání koxibů. Všechny koxiby je kontraindikováno podávat u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, chronickým srdečním selháním NYHA II – IV a cerebrovaskulárním onemocněním, etorikoxib nesmí být kromě toho podáván u pacientů se špatně korigovanou hypertenzí. Zvýšené opatrnosti je třeba při předpisu COX-2 selektivních inhibitorů u pacientů s přítomností rizikových faktorů pro vznik ICHS, jako je hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus a u kuřáků, stejně tak jako u pacientů s chorobou periferních tepen. Také tato komise doporučuje lékařům podávat co nejnižší účinné dávky koxibů, a to co nejkratší dobu. Závěrem je tedy třeba zdůraznit, že koxiby byly vyvinuty za účelem snížení rizika vzniku gastrointestinálních komplikací, které pacienty užívající NSA ohrožují, a že je tedy na ošetřujícím lékaři, aby vždy u jednotlivého pacienta zvážil poměr přínosu a rizika podávaného léčiva (Forejtová a Doležal 2005).

Dále je stále řešen a diskutován vliv koxibů na ledviny. Prostaglandiny hrají důležitou roli při kontrole uvolňování reninu, regulaci vaskulárního tonu a ovlivňují i některé důležité tubulární funkce ledvin. Obě cyklooxygenázy jsou tvořeny v ledvinách konstitutivně a mají zde důležitou fyziologickou funkci při regulaci hospodaření s vodou a ovlivňování krevního tlaku (TK). COX-1 se nachází především v glomerulech a v aferentních arteriolách a prostaglandiny (PG), které v ledvinách vznikají působením této cyklooxygenázy, ovlivňují hlavně renální hemodynamiku. Prostaglandiny produkované COX-2, která se v ledvinách vyskytuje převážně v tlustém ascendentním kanálku Henleovy kličky, v macula densa, v podocytech a v aferentních arteriolách, mají v ledvinách především diuretický a natriuretický účinek. U osob s normální funkcí ledvin inhibice COX-2 nemá vliv na TK ani na renální funkce. Nepříznivé působení blokády COX-2 se zvyrazňuje především v situacích, kdy dochází k poklesu aktuálního nebo efektivního krevního volumu (krvácení, dehydratace, kongestivní srdeční selhání, cirhóza jater, renální insuficience atd.). Exprese COX-2 se zvyšuje v kůře ledvin v případě vysoké plazmatické koncentrace reninu, tj. při nízkém příjmu sodíku v dietě, při volumové depleci, stenóze renální arterie, aktivní lupusové nefritidě, parciální renální ablacii a při terapii inhibitory ACE a sartany. Podání jakéhokoliv NSA

pak může vést k retenci vody a solí a ke vzniku hypertenze. Stejně tak u starších lidí vedou NSA k poklesu glomerulární filtrace a k redukci exkrece sodíku ledvinami, což může mít za následek vznik hypertenze nebo otoků. U léčených hypertoniků mohou NSA interferovat s účinky těch antihypertenziv, u kterých je působení závislé na aktivitě prostaglandinů (inhibitory ACE, β -blokátory, diuretika, centrální α 2-agonisté, periferní α 1-blokátory, sartany), zatímco podstatně méně ovlivňují kontrolu TK těmi antihypertenzivy, u kterých je účinek na prostaglandinech nezávislý (blokátory kalciových kanálů). O rozdílném působení neselektivních NSA a koxibů na TK se stále diskutuje. I když výsledky jedné metaanalýzy studií publikované v loňském roce svědčily pro to, že koxiby zvyšují TK průměrně o 2–3 mm více než ostatní NSA. Při bližší analýze je však jasné, že TK ve studiích zvyšoval zejména rofekoxib a že rozdílnost v působení na exkreci vody a sodíku je dána spíše samotnými vlastnostmi jednotlivých léků (biologický poločas eliminace, chemické složení) než selektivitou NSA (Forejtová 2006).

Využití koxibů v současnosti

Po stažení rofekoxibu a valdekokoxibu z trhu se značně zúžilo spektrum dosud používaných selektivních COX-2 inhibitorů ve světě. FDA tak v současnosti z koxibů schvaluje pouze používání celekokoxibu, který je indikován k symptomatické léčbě revmatoidní artritidy a osteoartrózy. Evropská komise pro hodnocení léčivých přípravků (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products – EMEA) zatím povoluje používání celekokoxibu, etorikoxibu a parekokoxibu. Lumirakoxib je v současnosti registrován pouze ve Velké Británii. V dalších státech Evropské unie se registrace v současné době připravuje, ukončení se očekává v závěru letošního roku. Lumirakoxib je indikován pro symptomatickou léčbu osteoartrózy, ke krátkodobé léčbě akutní bolesti u primární dysmenorey a k léčbě pooperační bolesti v ortopedii a stomatologii. Parekokoxib je v EU používán ke krátkodobé léčbě pooperační bolesti. Etorikoxib je v Evropě schválen pro léčbu osteoartrózy, revmatoidní artritidy a jako jediný z koxibů má v indikačním seznamu i terapii akutního dnového záchvatu (Forejtová 2006).

Diskuze o otázce působení NSA obecně i o významu koxibů stále nekončí, dosud nebylo dosaženo shody v pohledu na problematiku „stejného“ nebo „odlišného“ působení NSA a koxibů na kardiovaskulární systém. Jisté však je, že naopak existují důkazy o nižším výskytu závažných nežádoucích účinků v horní i dolní části GIT při podávání koxibů v porovnání s neselektivními NSA. To by mělo zůstat nepominutelnou skutečností při volbě léčby bolestivých stavů u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku GI komplikací, neboť u mnoha jedinců toto riziko převažuje nad potenciálním kardiovaskulárním ohrožením (Forejtová 2006).

Tab. 3: Přehled nejčastěji užívaných neopioidních analgetik (Hakl 2003)

| Analgetika- antipyretika | | | | | |
|---------------------------------|-------------------------|----------------------|---------------------------|------------------------------|---|
| Látka | Aplikace | Nástup účinku | Obvyklá dávka (mg) | Max. denní dávka (mg) | Poznámka |
| Paracetamol | p.o., p.r., i.v. | 30 min | 4x 500-1000 | 4x 1000 | |
| Metamizol | p.o., i.v. | 30 min | 4x 500 | 6x 1000 | Není vhodný k dlouhodobé léčbě - riziko závažné agranulocytózy |
| COX 2 neselektivní NSA | | | | | |
| Ibuprofen | p.o. | 15-20 min | 4x 400 | 4x 600 | |
| Diklofenak | p.o., p.r., i.m., i.v., | 30 min | 3x 50 | 3x 50 | |
| Naproxen | p.o. | 2 h | 2x 250 | 2x 500 | |
| Indometacin | p.o., p.r. | 60 min | 2x 50 | 2x 100 | |
| COX 2 preferenční NSA | | | | | |
| Nimesulid | p.o. | 60 min | 2x100 | 2x 100 | Pacienty lépe snášen než ostatní neselektivní NSA. |
| Meloxicam | p.o., p.r. | 90 min | 1x15 | 1x 15 | Pacienty lépe snášen než ostatní neselektivní NSA. V ČR zatím registrován pouze pro léčbu revmatologické bolesti. |
| COX 2 selektivní NSA | | | | | |
| Celecoxib | p.o. | 45 min | 2x 100 | 2x 200 | Nižší riziko gastrotoxicity a krvácení než neselektivní NSA. V ČR zatím registrován pouze pro léčbu revmatologické bolesti. |

3.6.3.2. Opioidní analgetika

Farmakologický účinek opioidních analgetik se rozvíjí obsazením opioidních receptorů. Nejvýznamnější je analgetický účinek, ale opioidy mají na lidský organismus komplexní vliv (Doležal 2006 a).

U lidí se uplatňují tři druhy opioidních receptorů (tab.4): μ , κ a δ , přičemž ještě mohou existovat jejich podtypy (např. μ_1 a μ_2). Opioidní analgetika se liší ve své afinitě a vnitřní aktivitě vůči těmto receptorům a samozřejmě i ve svých farmakokinetických vlastnostech. To může být příčinou vysoké variability individuální odpovědi na opioidy a zároveň podkladem pro provedení tzv. rotace (záměny jednoho opioidu druhým pro nesnášenlivost nebo nedostatečnou účinnost prvního) (Doležal 2006 a).

Tab. 4: Základní charakteristiky opioidních receptorů (Opavský 2002)

| receptor | funkce a účinky |
|----------|---|
| μ | analgezie spinální a supraspinální, dechová deprese, sedace, mióza, obstipace, bradykardie, hypotermie, euforizace, závislost |
| κ | analgezie spinální, sedace, dysforie |
| δ | analgezie spinální a stresová, dechová deprese, obstipace, snížení krevního tlaku |

Opioidní analgetika patří podobně jako paracetamol mezi nejbezpečnější analgetika. Opioidy nejsou toxické pro parenchymatózní orgány a hematopoézu. Mohou sice způsobit různé nežádoucí účinky (nevolnost, zvracení, sedace, dezorientace, pruritus, obstipace), ale téměř žádný z nich při adekvátním terapeutickém postupu neohrožuje život pacienta (Doležal a kol. 2006 a)

Riziko vzniku psychické závislosti u pacientů bez anamnézy abúzu (alkohol, psychofarmaka, jiná závislost) je nízké. Každý pacient dlouhodobě léčený opioidy však musí být považován za fyzicky závislého. To znamená, že při náhlém vysazení je riziko vzniku abstinčního syndromu. Opioidy lze při intenzivní bolesti podávat i v průběhu gravidity. Pro plod je rizikové perinatální období, kdy je nebezpečí útlumu dechového centra. Dalším rizikem pro plod je dlouhodobé užívání opioidů matkou, kdy je nutno počítat s fyzickou závislostí novorozence (Doležal a kol. 2006 a).

Opavský (2002) uvádí dělení opioidních analgetik dle vztahu k opioidním receptorům. Látky, které mají pouze agonistický vztah k receptorům (tj. schopnost se na ně vázat a vyvolat vnitřní aktivitu) se označují jako agonisté. Látky se schopností vázat se na určitý typ receptoru, avšak vyvolávající za obdobných podmínek pouze nižší odpověď než agonisté, se označují jako parciální agonisté. Vedle toho existuje podskupina, jejíž zástupci mají k některému typu receptorů vztah antagonistický a k jinému typu receptorů vztah agonistický, proto se označují za tzv. smíšené agonisty-antagonisty. Poslední skupinu představují látky s antagonistickým vztahem, tj. pouze s afinitou k opioidním receptorům, ale bez schopnosti vyvolat vnitřní aktivitu. Označují se proto jako antagonisté

- agonisté μ -receptorů: morfin, kodein, dihydrokodein, oxykodon, metadon, fentanyl, alfentanil, sufentanil, tilidin, tramadol
- parciální agonisté μ -receptorů: buprenorfin
- agonisté κ -receptorů a antagonisté μ -receptorů (smíšené agonisté/antagonisté): pentazocin, butorfanol, nalbufin
- antagonisté μ -receptorů: naloxon, naltrexon

Opavský (2002) popisuje mechanismus účinku opioidních analgetik. Místo zásahu opioidních analgetik je rozsáhlé, neboť opioidní receptory byly prokázány v mozkové kůře, talamu, okruhu hypotalamo-limbickém, retikulární formaci, periakveduktální šedi mozkového kmene a v oblasti substantia gelatinosa Rolandi (tj. v oblasti funkčně chápané jako hradlo v zadních rozích

míšních). Vlastní mechanismus jejich účinku je mnohostranný, přičemž z hlediska potlačování bolesti převažuje účinek inhibiční, jak podmíněný snížením uvolňování neurotransmiterů v CNS ovlivněním presynapticky umístěných receptorů, tak i v některých strukturách působením na receptory umístěné postsynapticky. Z hlediska biochemického se udává, že aktivací μ - a δ -receptorů dochází k inhibici adenylátcyklázy, a tím ke snížení tvorby cAMP, zatímco aktivace κ -receptorů inhibuje vstup kalcia ovlivněním kalciových kanálů.

Jedním z nejvýznamnějších pokroků v podávání opioidních analgetik byla změna ze způsobu podávání tzv. na požádání – „as required“ (léčivo je aplikováno nemocnému, až když pro bolest další dávku vyžaduje) na způsob podávání tzv. podle hodin – „by the clock“. Znamená to, že jednotlivé dávky jsou aplikovány v závislosti na trvání účinku analgetik a nečeká se na další rozvoj ataky bolesti. Nový způsob proto nezbytně vyžaduje znalost doby účinnosti jednotlivých analgetik. Faktorem významně ovlivňujícím rozhodování o lékové formě je schopnost nemocného ji používat. U chronických bolestí by měla být s ohledem na pacienta vybrána taková forma, k jejíž aplikaci není nutná účast zdravotnického pracovníka. Proto nejběžnější cestou podání je způsob perorální. Na trhu je dnes také velká šíře perorálních forem s řízeným uvolňováním, v paletě léčiv však zůstávají i tablety s okamžitým uvolňováním pro potřebu velmi rychlého potlačení bolesti nebo pro zjištění citlivosti na opioidy. Další možností lékové formy pro domácí aplikaci jsou čípky. Magistraliter se tímto způsobem předepisuje morfin, dále je na našem trhu jako HVLP ve formě čípků dostupný tramadol. Novým způsobem kontinuální neinvazivní aplikace opioidů k dosažení dlouhotrvající analgezie je použití transdermálních terapeutických systémů. Ty lze využít u lipofilních opioidů, jako je fentanyl, kdy tato léková forma zajišťuje stabilizovanou hladinu účinné látky a analgetický účinek trvající 72 hodin. Možností, jak zesílit účinek opioidů, je využití způsobu aplikací, které lze označit za invazivní intraspinální. K nim se řadí podání epidurální a intratékální, samostatně nebo v kombinaci s dlouhodobě působícími lokálními anestetiky, např. s bupivakainem nebo s farmaky z dalších lékových skupin (Opavský 2002).

3.6.3.2.1. Slabé opioidy

Tab. 5 : Přehled základních slabých opioidů (Doležal a kol. 2006 b)

| Látka | Aplikace | Nástup účinku | Obvyklá počáteční dávka (mg) | Max. denní dávka (mg) |
|---------------|---------------------------------|---------------|------------------------------|-----------------------|
| Kodein | p.o. | 30 - 60 min | 4x 30 | 4x 60 |
| Dihydrokodein | p.o. | 2 - 3 h | 2x 60 | 3x 120 |
| Tramadol | p.o., p.r., i.v., i.m., s.c. | 20 - 30 min | 4x 50 | 3x 200 |
| Tilidin | p.o. | 15 - 30 min | 4x 50 | 4x100 |

Ve srovnání se silnými opioidy mají slabé opioidy sice slabší analgetický účinek, ale s jejich nežádoucími účinky (nevolnost, obstipace, ovlivnění kognitivních funkcí atd.) je nutno rovněž počítat. Farmakologicky jde o slabé agonisty μ -receptorů (tramadol, kodein, dihydrokodein) nebo smíšené agonisty-antagonisty s parciální aktivitou na μ - a κ -receptorech (pentazocin, butorfanol, nalbufin). Použití agonistů-antagonistů a parciálních agonistů může být limitováno stropovým účinkem (Doležal a kol. 2006 a)

Tramadol

Nejčastěji užívaným léčivem této skupiny je nepochybně tramadol se slabým opioidním a neopoidním působením. Podává se běžně k potlačení střední až silné bolesti. Často se kombinuje s NSA, zejména u zánětlivých revmatických chorob (Bečvář a Pavelka 2005).

Tramadol a jeho M1 metabolit působí jako selektivní agonisté na μ -opiooidních receptorech. Vedle tohoto „typického“ opiooidního principu účinku tramadol blokuje i zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu v neuronech CNS. Tím dochází k výrazné potenciaci celkového analgetického efektu. V nedávné době se na českém trhu objevil i tramadol s 24 hodinovým účinkem s dávkováním jedenkrát denně. Účinnou látkou přípravku je tramadol hydrochlorid, který je racemickou směsí dvou enantiomerů vykazujících různou afinitu k různým receptorům CNS. Enantiomer označený jako (+)enantiomer je selektivním agonistou na μ -opiooidních receptorech a zároveň inhibuje zpětné vychytávání serotoninu, (-)enantiomer inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu na synapsích CNS. Aktivním metabolitem tramadolu je metabolit M1. Jeho analgetický efekt u lidí zatím není znám, vykazuje však 6krát vyšší účinnost na zvířecích modelech a dokonce 200krát větší afinitu k μ -opiooidním receptorům než tramadol. Pravděpodobně vzhledem k několikerému mechanismu účinku tramadolu je jeho antinociceptivní účinek antagonistován naloxonem pouze částečně. Nejčastější nežádoucí účinky tramadolu jsou závratě, nauzea, zácpa, ospalost, bolest hlavy, slabost a zvracení. K oblíbenosti tramadolu vedle dobrého bezpečnostního profilu přispívá i jeho dostupnost v řadě aplikačních forem včetně čípkové a intravenózní. Maximální denní dávka je 600mg (Hakl 2006).

Kodein

Kodein je analgeticky poměrně slabý, a proto se používá prakticky jen v kombinacích, nejlépe s paracetamolem. Dostatečnou dávkou u dospělého je alespoň 650 mg paracetamolu + 60 mg kodeinu denně. Kombinace 1 000 mg paracetamolu + 60 mg kodeinu se dostala dokonce na přední místa ligy analgetik. Maximální denní dávka je 240 mg (Doležal a kol. 2006 a).

Dihydrokodein

Jeho analgetická účinnost je po perorální aplikaci obdobná jako u samotného kodeinu. Maximální racionální denní dávka je 360 mg (Doležal a kol. 2006 a).

Tilidin

Výhodná je výborná biologická dostupnost po orální aplikaci a snadná možnost aplikace dětem od 1 roku. Nástup účinku urychluje vstřebání z dutiny ústní (kapky na kostku cukru). Byl

používán u nás (dnes již není dostupný), v Německu, nikoli však v anglosaských zemích. Tildin má psychomimetický efekt, pro který je vyhledáván některými jedinci s rizikem vzniku psychické závislosti. Proto není vhodný pro léčbu chronické bolesti. Max. racionální dos. pro die- 400 mg (Doležal a kol. 2006 a)

Ke slabým opioidům řadí Doležal a kol. (2006 a) i pentazocin, butorfanol a nalbufin, které jsou určeny pro akutní nebo krátkodobou bolest, nejsou vhodné pro chronickou bolest. Patří mezi tzv. smíšené agonisty-antagonisty (aktivují κ -receptory, ale antagonizují μ -receptory) a mají malou biologickou dostupnost per os, takže se musejí podávat parenterálně, s výjimkou pentazocinu. U této skupiny se uplatňuje stropový účinek (další zvyšování dávek nezvýší analgetický účinek, pouze vede k větším nežádoucím účinkům).

3.6.3.2.2. Silné opioidy

Tab. 6: Přehled silných opioidů (Doležal a kol. 2006 b)

| Látka | Aplikace | Nástup účinku | Trvání účinku | Obvyklá počáteční dávka | Max. denní dávka | Poznámka |
|---|------------------------------|---------------|---------------|-------------------------|------------------|---|
| Morfin s rychlým uvolňováním | p.o., p.r., s.c., i.m., i.v. | 20-30 min | 4 - 6 h | 10 mg á 4 hod | Není stanovena | Ekvianalgetické poměrné dávky: p.o. : p.r. = 1 : 1 p.o. : s.c. = 2-3 : 1 p.o. : i.v. = 3 : 1 |
| Morfin s řízeným uvolňováním | p.o., p.r. | 3-5 h | 12 h | 30 mg á 12 hod | Není stanovena | |
| Fentanyl TTS | náplast | 8-12 h | 72 h | 25 ug/h | Není stanovena | |
| Oxykodon s řízeným uvolňováním | p.o., p.r. | 1-3 h | 8-12 h | 10 mg á 12 hod | Není stanovena | |
| Buprenorfin s rychlým uvolňováním | sublingv. | 0,5-1 h | 6h | 0,2 mg á 6 hod | 0,4 mg á 6 hod | |
| Buprenorfin TTS | náplast | 10-12 h | 72 h | 35 ug/h | 140 ug/h | |
| Hydromorfon s řízeným uvolňováním | p.o. | 3-5h | 12h | 4 mg á 12 hod | Není stanovena | |
| Silné opioidy, které nejsou vhodné k léčbě chronické nádorové bolesti, nebo s jejich užitím v této indikaci nejsou dostatečné zkušenosti | | | | | | |
| Pethidin, piritramid, sufentanil, ramifentanil | | | | | | |

Silné opioidy jsou určeny pro silné, neztišitelné bolesti, které nelze dostatečně zmírnit neopioidními analgetiky nebo slabými opioidy. Maximální denní dávky silných opioidů nejsou

určeny a nevykazují stropový efekt. Dávkování je určováno účinností opioidu a limitováno vedlejšími účinky (Pozdur et al. 1998).

Nejčastější nežádoucí účinky opioidů a jejich řešení:

Doležal a kol. (2006 b) jmenují klinicky nejvýznamnější nežádoucí účinky při dlouhodobé léčbě opioidy: zácpa, nevolnost až zvracení a celkový útlum. Pacienta je třeba na výskyt nežádoucích účinků připravit a současně stanovit plán jejich léčby. Výskyt nežádoucích účinků není důvodem k přerušení podávání analgetik, ale k léčbě a řešení těchto nežádoucích účinků.

- Zácpa

Vyskytuje se obvykle po celou užívání opioidů (na tento nežádoucí účinek nevzniká tolerance) a může velmi negativně ovlivnit kvalitu života pacientů. U většiny pacientů musíme po celou dobu užívání silných opioidů pravidelně podávat laxativa. Obvykle začínáme s osmotickými a změkčujícími laxativy (např. lactulosa 1 - 6 polévkových lžic či Mg SO₄ 10-30 g ve vodném roztoku). Pokud není efekt dostatečný, přidáme kontaktní laxativa, ale s těmi je potřeba zacházet velmi opatrně. Předpokladem účinku laxativ je dobrá hydratace (alespoň 2 l tekutin denně). U refrakterní zácpy způsobené orálním podáním opioidů je někdy výhodné přejít na transdermální lékové formy (Doležal a kol. 2006 b).

- Nevolnost a zvracení

Vyskytuje se často (50 - 80 % pacientů) na začátku podávání silných opioidů. Po 7-10 dnech na ně vzniká tolerance. Během prvního týdne léčby silnými opioidy je výhodné podávat profylakticky antiemetika (např. metoklopramid, popř. thietylperazin). Většina pacientů může antiemetickou léčbu po týdnu ukončit. Někdy je třeba antiemetika podávat dlouhodobě. Při dlouhodobé nevolnosti při užívání opioidu je vhodné zvážit změnu druhu ("rotaci") opioidu (Doležal a kol. 2006 b).

- Celkový útlum (sedace)

Vyskytuje se obvykle na začátku léčby (1 - 2 týdny). U většiny nemocných se na sedativní účinek opioidů rozvíjí tolerance. Pokud je pacient o možnosti sedace na začátku léčby informován a počítá s ní, obvykle jí mnohem lépe snáší. Při léčbě vysokými dávkami silných opioidů (ekvivalent stovek miligramů až několika gramů morfinu denně) je sedace častá. Při významné přetrvávající sedaci je vhodné zvážit změnu druhu opioidu (Doležal a kol. 2006 b).

- Kopřivka a svědění

Brookoff (2002) uvádí, že kopřivka a svědění, které se mohou objevit na začátku léčby opioidy, jsou důsledkem jejich přímého vlivu na žírné buňky. Tyto problémy jsou častější u přirozeně se vyskytujících opioidů (kodein, morfin) než u syntetických látek.

- Další

Kubešová a kol. (2006) zmiňují další nežádoucí účinky. Předpokládaný negativní vliv na kognitivní funkce nebyl spolehlivě prokázán. Významným podpurným faktorem kvalitativních poruch vědomí (halucinace, zmatenost) po podání opioidů jsou vyšší věk, iontové dysbalance,

dekompenzace diabetu, vyšší tělesná teplota a infekce, příp. alkoholismus či abúzus drog v anamnéze. Z dalších nežádoucích účinků je možné jmenovat útlum dechového centra a související dechové obtíže (vyskytuje se spíše při léčbě akutní bolesti, při kontrole chronické bolesti se vyskytuje velmi zřídka), spíše u starších nemocných se může vyskytnout hypotenze a bradykardie, zejm. u mužů vyššího věku je možné očekávat retenci moči. Brookoff (2006) uvádí, že u malého počtu pacientů se může objevit při užívání opioidů myoklonus, někdy mohou opioidy při vysokých dávkách zvýšit uvolňování antidiuretického hormonu, což může vést k perifernímu edému.

Jednotlivé účinné látky:

Morfin

Je klasickým standardem v léčbě silné bolesti. Injekční forma je vhodná pro léčbu silné akutní bolesti, per os formy s postupným uvolňováním jsou určeny pro chronickou bolest. Pro léčbu průlomové bolesti je vhodný morfin s bezprostředním uvolňováním (Doležal a kol. 2006 b). Oproti ostatním opioidům způsobuje morfin častěji nevolnost a svědění. Další nevýhodou je relativně hydrofilní charakter, zpomalující transport přes hematoencefalickou bariéru. Kromě toho má morfin několik aktivních metabolitů, jejichž koncentrace mohou kolísat v závislosti na funkci ledvin nebo jater. Udržování rovnovážné koncentrace morfinu znesnadňuje indukce vlastního metabolismu, kterou morfin zjevně působí (Brookoff 2002).

Fentanyl

Jako první opioid v TTS formě byl před více než 10 lety představen fentanyl (přípravek Durogesic). Fentanyl je syntetické opioidní analgetikum, které vykazuje vysokou selektivitu k μ podtypu opioidních receptorů, s přibližně 100krát silnější vazbou než morfin. Jeho biotransformace probíhá v játrech převážně prostřednictvím CYP3A4. Produktem jsou neúčinné metabolity, pouze asi 10 % nezměněné látky je vylučováno ledvinami (Hakl 2005). Fentanyl je transdermálním opioidem, pro který byl v několika klinických studiích doložen nižší výskyt nežádoucích účinků (např. zácpy a celkového útlumu) ve srovnání s perorálními opioidy (Ahmedzai a Brooks 1997). Vysoká účinnost fentanylu, jeho výrazná selektivita a nízký výskyt nežádoucích účinků jej předurčují k použití u pacientů se silnou chronickou bolestí. Fentanyl je dostupný ve formě injekční, která je však pro léčbu chronické bolesti nevhodná, a transdermální (Hakl 2005).

Hydromorfon

Hydromorfon je silný agonista opioidních receptorů, předpokládá se, že simuluje účinky endogenních opiopeptidů interakcí převážně s μ -receptory a v menší míře pak i s δ -receptory. Hydromorfon nemá žádný účinek na κ -receptory. Je to opioid, který je v klinické praxi možno podávat mnoha aplikačními cestami (v České republice není zatím bohužel pro parenterální a spinální aplikaci dostupný). Některé odlišnosti mezi hydromorfonem a morfinem jsou pro klinickou praxi důležité. Hydromorfon podléhá po resorpci z gastrointestinálního traktu poměrně rozsáhlému jaternímu metabolismu, který snižuje jeho biologickou dostupnost na asi 50%.

Koncentrace hlavního metabolitu hydromorfon-3-glukuronidu, který nemá analgetický účinek a je eliminován ledvinami, narůstá při dlouhodobé léčbě (řádově týdny) a renální insuficienci. Při dlouhodobé léčbě mohou být koncentrace hydromorfon-3-glukuronidu mnohonásobně vyšší než koncentrace vlastního hydromorfonu. Neuroexcitační vlastnosti hydromorfon-3-glukuronidu (podobně jako morfin-3-glukuronidu) stojí za potenciální neurotoxicitou hydromorfonu a je nutno s nimi počítat zejména u starších jedinců a při snížení glomerulární filtrace. Jako neuroexcitační látka je hydromorfon-3-glukuronid přibližně 2,5krát potentnější než jeho morfinový analog. Neurotoxicita se podobně jako u morfin-3-glukuronidu může projevit jako hyperalgezie, alodynie, myoklony, paroxysmy tonicko-klonických křečí a delirantní stav. Zdá se, že hydromorfon nemá metabolit s analgetickým účinkem, jakým je morfin-6-glukuronid u morfinu. Pro klinika je při léčbě hydromorfonem důležité myslet na možnost neurotoxicity, kdykoliv u pacienta zaznamená progresi intenzity bolesti (zejména není-li korelace s progresí základního onemocnění) v souvislosti s neuroexcitačními příznaky. Hydromorfon je dobře využitelný i pro parenterální aplikaci (i.v., i.m., s.c.). Ekvianalgetický poměr mezi p.o. a parenterální aplikací je přibližně 5 : 1, ale uplatňuje se velká interindividuální variabilita. Ve srovnání s morfinem se u hydromorfonu většinou uvádí 5–7x vyšší dávková účinnost. Hydromorfon má vyšší liposolubilitu a z toho plyne i o něco rychlejší nástup účinku. Důležité je, že hydromorfon lze připravit až v 10% roztoku (morfin maximálně ve 4%). Hydromorfon je možno podávat epidurálně a intratékálně. Ekvianalgetický poměr mezi parenterální a epidurální aplikací je přibližně 1 : 0,5 (Lejčko a Procházková 2006).

Oxykodon

Také oxykodon je účinnější než morfin a vyvolává méně nežádoucích účinků. Oxykodon je vlastně proléčivo – prekursor aktivního léku. Jeho aktivní metabolit - oxymorfon - vzniká v játrech působením cytochromu P450 2D6. Přibližně 10% populace má geneticky nízké hladiny CYP 2D6 a pro dosažení úlevy od bolesti jsou u nich nutné vyšší než obvyklé dávky. Sporadicky byly u pacientů užívajících vysoké dávky oxykodonu hlášeny agitovanost, nespavost a dysforie, což ukazuje na to, že lék má kromě μ -opioidních účinků také κ -opioidní účinky. To může být výhodné při léčbě viscerální bolesti, která podle všeho odpovídá na agonisty κ -receptorů (Brookof 2002).

Buprenorfin

Buprenorfin je parciálním agonistou na μ -receptorech, antagonistu na κ -receptorech a slabým agonistou na δ -receptorech. Vysoká rozpustnost v tucích i ve vodě, nízká molekulová hmotnost a konfigurace molekuly usnadňují průnik do tkání jak při slizničním, tak transdermálním i parenterálním podání. I při dlouhodobějším podání má menší tendenci k navození fyzické závislosti. Kromě použití v léčbě bolesti se sublinguální tablety užívají v léčbě závislosti na opioidech. Proti metadonu má některé výhody - zejm. nízkou úroveň závislosti (Ševčík 2003). Fakt, že se jedná o parciálního agonistu na μ -receptorech a antagonistu na κ -receptorech, určuje, že buprenorfin má stropový analgetický účinek. Dos. max. dle SPC je 140 $\mu\text{g/h}$, ale tato dávka má význam doporučení (Doležal a kol. 2006 a).

Petidin

Petidin má ve srovnání s morfinem relativně nižší spazmogenní efekt, je tudíž vhodnější u akutní kolikovitě bolesti. Petidin však má kratší trvání účinku (2 h) a navíc není vhodný pro chronickou léčbu, protože se při ní může hromadit toxický metabolit norpetidin způsobující třes, myoklony, neklid až křeče. Je také třeba vyvarovat se interakce petidinu s inhibitory monoaminoxidázy, kdy hrozí nebezpečné poruchy CNS (kóma nebo excitace), výrazné změny krevního tlaku a činnosti srdce a hyperpyrexie. Nevhodnost pro léčbu chronické bolesti vyplývá i z psychomimetického efektu a zvýšeného rizika vzniku psychické závislosti (Doležal a kol. 2006 a).

Piritramid

V injekční formě vhodný pro silnou akutní bolest (pooperační analgezie). Jeho účinek trvá poněkud déle (4 - 6 h) než u pethidinu, snášenlivost je statisticky podobná jako u jiných opioidů (Doležal a kol. 2006 a).

Sufentanil, alfentanil a remifentanil se podávají v rámci anesteziologické premedikace (Doležal a kol. 2006 a).

Metadon

Metadon, opioid se specifickými vlastnostmi, je v ČR zatím určen jen pro detoxifikační substituci psychické závislosti na opioidy ve specializovaných centrech (Doležal a kol. 2006 a). V několika klinických studiích bylo ověřeno podávání methadonu jako opioidního analgetika a jeho použití v rámci rotace opioidů (Mercadante et al. 2001).

V posledních letech se staly objektem vědeckého zájmu kanabinoidy a jejich potenciál v léčbě řady chorob (Parkinsonovy, Alzheimerovy choroby) i v léčbě bolesti. Působení kanabinoidů na buněčné úrovni je zprostředkováno specifickými receptory, které jsou v současné době členěny na CB1 (s lokalizací především v mozku, ale též na periférii – srdce, cévy, varlata, imunitní systém) a CB2 (zejména v leukocytech a hematopoetickém systému). Poslední výzkumy naznačují, že některé účinky kanabinoidů jsou pravděpodobně zprostředkovány zcela odlišným typem receptorů, předběžně označovaným jako „endoteliální kanabinoidní receptor“. Antinocicepční působení kanabinoidů je s největší pravděpodobností odvozeno od přítomnosti endogenního kanabinoidu arachidonyletanolamidu, označovaného jako anandamid, objeveného počátkem 90. let. Byly popsány i další endogenní ligandy kanabinoidních receptorů, které se také velmi pravděpodobně mohou podílet na ovlivnění procesu šíření bolestivého signálu (Slíva 2006).

Existují však i práce popisující úzký vztah mezi kanabinoidním systémem a systémem opioidním. Bylo např. popsáno, že podání δ -9-tetrahydrokanabinolu (THC) zvyšuje v míše vyplavování dynorfinu A a leu-enkefalinu, a nepřímo se tak podílí na stimulaci především opioidních receptorů κ (v menší míře i receptorů μ a δ). Další důkazy o vzájemné interakci těchto systémů spočívají ve schopnosti antagonistů opioidních receptorů inhibovat antiemetický účinek nabilonu a také ve schopnosti vyvolat naloxonem (antagonista opioidních receptorů) abstinenční

příznaky u jedinců závislých na užívání kanabinoidních látek. Bylo rovněž potvrzeno, že agonisté kanabinoidních receptorů jsou schopni snižovat sekreci substance P v neuronech míšních ganglií, dále snižují plazmatické koncentrace TNF- α (tumor-necrosis factor) a interleukinu IL-12 a zároveň zvyšují koncentrace protizánětlivého interleukinu IL-10. Analgetická účinnost kanabinoidů (THC 5–20 mg a levonantradolu 1,5–3,0 mg) byla potvrzena metaanalýzou studií, v nichž byly tyto látky podávány per os pacientům s nádorovou, chronickou nenádorovou a akutní pooperační bolestí. Jejich účinnost je přitom udávána jako prakticky srovnatelná s účinností kodeinu (Slíva 2006).

Transdermální formy opioidů:

Transdermální terapeutické systémy (TTS) si poslední dobou získávají mezi odbornou ale i laickou veřejností stále větší oblibu. V současné době jsou celosvětově používány dva typy transdermálních opioidů- fentanyl a buprenorfin. Transdermální opioidy jsou primárně určeny pro pacienty, u kterých není léčba perorálními opioidy vhodná či možná. Jedná se zejména o pacienty se zvýrazněnými gastrointestinálními příznaky (nauzea, zvracení), zácpou, obtížemi při polykání, gastrointestinální obstrukcí, nízkou compliance při perorální medikaci a pacienty s renální insuficiencí (Doležal 2006 a).

Existují dva typy TTS. Starší transdermální systém byl tzv. rezervoárového typu. Účinná látka byla obsažena v gelu uvnitř malého rezervoáru, který byl od kůže oddělen tenkou kopolymerovou membránou. Nevýhodou tohoto TTS je především špatná adhezivita náplastí, která zapříčiňovala odlepování systému a následně nekonstantní vstřebávání (Hakl 2005).

Modernější je tzv. matrixový transdermální systém. Opioid je v tomto systému obsažen přímo ve vrstvené viskoelastické matrix. Na rozdíl od rezervoárového systému neobsahuje etanolový nosič a místo silikonového lepidla je použito lepidlo polyakrylátové. U systému rezervoárového typu bylo uvolňování látky ovlivňováno membránou náplasti a stratum corneum kůže. U matrixového systému se na řízeném uvolňování fentanylu podílí pouze povrchová kožní vrstva. Výsledkem je výrazně lepší přilnavost náplasti, a tím i rovnoměrnější vstřebávání a stabilní plazmatická koncentrace opioidu. Náplast matrixového typu lze individuálně přizpůsobovat stříháním náplasti. Po dobu působení (3 dny) nedochází u většiny pacientů k významnějšímu poklesu uvolňování účinné látky z náplasti. Konstantní systémové vstřebávání je velmi důležité právě u silných opioidů. Výraznější pokles plazmatické koncentrace opioidu může vést v období před výměnou náplasti nejen ke zhoršení bolesti, ale i k velmi nepříjemným projevům syndromu z odnětí. Řešením je sice zkrácení doby výměny náplasti nebo celkové navýšení dávky, to však zvyšuje celkové náklady na léčbu a také zbytečně zatěžuje organismus vyšší dávkou opioidu. Často kritizovanou nevýhodou původního typu náplasti bylo odlepování v letních měsících při zvýšeném pocení a komplikace s přilnavostí např. po sprchování. Matrixový systém v této oblasti nabízí lepší možnosti – použití nového celoplošného hypoalergického lepidla by mělo zabezpečit dobrou přilnavost i v „extrémnějších“ podmínkách (Hakl 2005).

Farmakokinetické vlastnosti transdermálních opioidů jsou předurčeny lékovou formou, která zaručuje stabilní plazmatické koncentrace po celou dobu aplikace, tedy po 3 dny. Významným předpokladem je také lipofilita obou opioidů, která umožňuje transdermální průchod do krevního oběhu a také snadnou distribuci do centrálního nervového systému. Plazmatické koncentrace nastupují pozvolna, u fentanylu je terapeutických koncentrací dosaženo v rozmezí 6–12 hodin, ustáleného stavu pak za 36–48 hodin. V případě buprenorfinu je minimálních terapeutických koncentrací dosaženo v rozmezí 12–24 hodin. Oba transdermální opioidy mají velký distribuční objem, který je dán vysokou lipofilitou a snadným průnikem přes biologické membrány. Například pro fentanyl je distribuční objem 8krát větší než pro morfin (5–8 l/kg). Nebylo zjištěno, že by místo aplikace náplasti významně ovlivnilo rychlost a míru vstřebávání opioidu, vstřebávání však může být zvýšeno při vzestupu tělesné teploty. Na biotransformaci obou transdermálních opioidů se podílí enzymatický systém cytochromu P-450 3A4. V případě buprenorfinu vzniká jeden hlavní metabolit –norbuprenorfin –s biologickým poločasem eliminace 34 hodin. Biotransformací fentanylu vzniká obdobný metabolit -norfentanyl, který nemá farmakologickou aktivitu. Biologický poločas eliminace, který vypovídá, jakou rychlostí je lék vylučován z organismu, je u fentanylu v průměru 17 hodin a u buprenorphinu 26 hodin (Doležal 2006 a).

Častým nežádoucím účinkem náplastí je kontaktní dermatitida. Její léčba spočívá v aplikaci indiferentních mastí, někdy však vede až k vysazení TTS. Studie porovávající rezervoárový a matrixový systém prokázaly lepší lokální snášenlivost matrixové náplasti (Hakl 2005).

Rotace opioidů

Pro rotaci opioidů (záměnu jednoho opioidu za druhý) je nezbytné stanovit ekvianalgetické dávky jednotlivých opioidů. Ekvianalgetické dávky jsou definovány jako takové dávky, které poskytují srovnatelný analgetický účinek u srovnatelné skupiny pacientů. Perorálně podávaný morfin bývá používán jako standardní komparátor, protože terapie bývá z důvodů ekonomické dostupnosti zahajována ve většině případů právě perorálními retardovanými lékovými formami morfinu. V literatuře doposud nebyla publikována přímá srovnávací klinická studie transdermálních forem opioidů (fentanyl vs buprenorfin) ani studie, ve které by byli pacienti převedeni z fentanylu na buprenorfin a naopak. Pouze takový typ studie může s konečnou platností určit skutečně ekvipotentní dávky transdermálních opioidů. Na základě kumulativní klinické zkušenosti byly stanoveny ekvivalentní dávky transdermálních opioidů ve vztahu k perorálnímu morfinu. Tento poměr odráží také farmakologické vlastnosti jednotlivých molekul (fentanyl je plný opioidní agonista, buprenorfin parciální). Konverzní poměry jsou uvedeny v tab. 7 (Doležal 2005 a).

Tab. 7: Ekvianalgetické dávky opioidů (Doležal a kol. 2006 b)

| Morfin s.c. (i.m.) | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 80 | 100 | 200 |
|-------------------------------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|--------------|--------------|------------|
| Morfin p.o.¹ | 30 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 | 240 | 300 | 600 |
| TTS fentanyl µg/hod | 12,5 | 25 | | 50 | | 75 | 100 | 125 | 250 |
| TTS fentanyl v mg/24 hod | 0,3 | 0,6 | | 1,2 | | 1,8 | 2,4 | 3,0 | 6,0 |
| Oxykodon p.o. | 20 (15) | 40 (30) | 60 (45) | 80 (60) | 100 (75) | 120 (90) | 160 (120) | 200 (150) | 400 |
| Buprenorfin i.m. | 0,3 | 0,6 | 0,9 | 1,2 | 1,5 | 1,8 | 2,4 | | |
| Buprenorfin s.l. v mg/24 hod | 0,4 | 0,8 | 1,2 | 1,6 | 2,0 | 2,4 | 3,2 | | |
| TTS buprenorfin v mg/24 hod | | 0,84 | 1,26 | 1,68 | 2,10 | 2,52 | 3,36 | | |
| TTS buprenorfin µg/hod | | 35 | 52,5 | 70 | 87,5 | 105 | 140 | | |
| Hydromorfon i.m. | 1,5 | | | | | | | | |
| Hydromorfon p.o. | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | | | |
| Petidin–meperidin i.m. | 100 (75) | | | | | | | | |
| Petidin p.o. | 300 | | | | | | | | |
| Piritramid i.m. | 15 | 30 | 45 | | | | | | |
| Nalbufin | 20 | | | | | | | | |
| Tramadol p.o. | 150 | 300 | 450 | 600 | | | | | |
| Tramadol i.m./i.v. | 100 | 200 | 300 | 400 | | | | | |
| Dihydrokodein p.o. | 120 | 240 | 320 | | | | | | |
| Tilidin p.o. | 150 | 300 | 450 | 600 | | | | | |

Základním porovnávacím parametrem je analgezie navozená 10 mg morfinu s.c. Přepočet má orientační hodnotu a je nutno brát v úvahu četné interindividuální diference (věk, aktuální bolest, vedlejší efekty, vnímavost na opioidy, cestu podání, opioid, na který se rotuje).

¹ Platí pro chronické p.o. dávkování morfinu (poměr 1:3). Pro jednorázové podání je poměr 1:3-6 (10 mg morfinu s.c. odpovídá spíše 60 mg morfinu).

Závislost na opioidech

U pacientů dlouhodobě užívajících opioidy se při náhlém vysazení nebo značném snížení dávky léku dostaví fyzické příznaky (pocení, nauzea, průjem, podrážděnost, křeče v břiše, strach, tachykardie). Příznakům z odnětí se lze vyhnout pozvolným snižováním dávky. Strach z abúzu a závislosti je hlavním důvodem, proč lékaři váhají s předpisem opioidů. Ovšem lékařské užívání opioidů obecně není spojeno se vznikem psychické závislosti!! (Brookoff 2002). Pacient se silnou bolestí vyžaduje opakované podávání opioidů pro potlačení bolesti, ne pro jejich psychické účinky. V odborné i laické veřejnosti velmi často není odlišována psychická závislost od fyzické a důsledkem je obava lékaře i pacienta ze závislosti. Tuto pověru je nutno neustále odstraňovat (Vorlíček a Adam 1998).

Tolerance

Tolerance je stav, kdy k dosažení analgetické účinnosti jsou potřebné zvyšující se dávky analgetik. U pacientů s chronickou bolestí je však nejčastějším důvodem pro zvyšování dávek opioidů progresivní vlastní onemocnění s narůstajícími bolestmi (Vorlíček a Adam 1998).

3.6.3.3. Adjuvantní analgetika – koanalgetika

Adjuvantní analgetika jsou skupinou léků primárně určenou pro jinou indikaci, než je bolest (epilepsie, deprese atd.). Adjuvantní analgetika se užívají pro svůj analgetický účinek samostatně nebo jako doplněk při základní analgetické medikaci (Doležal a kol. 2006 a)

1. Víceúčelová adjuvantní analgetika – působí adjuvantně u většiny typů chronické bolesti

Antidepresiva (AD)- AD I. generace mají ověřený analgetický účinek, ale jejich použití je limitováno poměrně závažnými nežádoucími účinky. Amitriptylin má poměrně vysoké riziko anticholinergních projevů, kontraindikací je glaukom, hypertrofie prostaty, arytmie. Klomipramin, dosulepin mají nižší anticholinergní projevy. AD II. generace (maprotilin) a III. generace -SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu: fluoxetin, paroxetin, citalopram, fluvoxamin, sertralin) jsou indikována v případě zvýšeného rizika AD I. generace, mají však nižší vlastní analgetický účinek než AD I. generace (Doležal a kol. 2006 a).

Velmi slibně se v léčbě bolesti ukazují antidepresiva typu SNRI, duální inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, která jsou analgeticky účinnější než SSRI a mají příznivý profil nežádoucích účinků. Mezi SNRI patří venlafaxin a duloxetin. Venlafaxin má prokazatelné účinky zejména v léčbě neuropatické bolesti, má rychlý nástup účinku a nízký výskyt nežádoucích účinků (Černý a Kozák 2006). Duloxetin je nově schváleným lékem k terapii diabetické periferní neuropatické bolesti u dospělých pacientů, a tak rozšiřuje spektrum adjuvantních analgetik pro léčbu neuropatické bolesti (Ambler 2006).

α 2-adrenergní agonisté – klonidin, tizanidin – mohou být účinné u chronické refrakterní bolesti s dysfunkcí sympatiku. Klonidin potlačuje projevy abstinčního syndromu (Doležal a kol. 2006). Klonidin je znám především jako antihypertenzivum, v CNS tlumí aktivitu sympatiku, a tak vyvolává pokles krevního tlaku a tepové frekvence. Na synapse nociceptivních drah působí podobně jako antinociceptivní transmitter noradrenalin, tedy snížením přenosu bolestivých stimulů. Analgetický účinek se výrazně potencuje při současném podávání s morfinem. V monoterapii je obvykle neúčinný. Více zkušeností je s intraspinálním podáním. Při systémovém podání je účinnost nižší (Sláma 2003).

Kortikosteroidy – mívají podpůrný účinek u některých typů chronické refrakterní bolesti, užívá se metylprednisolon, dexametason, prednison, hydrokortison v ekvivalentních dávkách v počáteční nárazové dávce a následně dávce udržovací (Doležal a kol. 2006 a). Kortikoidy jsou v onkologii používány v mnoha indikacích. Jsou součástí některých chemoterapeutických režimů

(především v hematologii). Mají široké uplatnění v léčbě symptomů u pokročilých stádií nádorů: přechodně zlepšují chuť k jídlu, tlumí nevolnost, mírní pocit celkové slabosti. Mechanismy, kterými kortikoidy působí jsou komplexní a doposud málo probádané. Předpokládá se účinek protizánětlivý, vliv na redukci otoku a přímý vliv na přenos vzruchů v poškozených nervech (Sláma 2003).

2. Lokálně působící adjuvantní analgetika

Některé lokální anestetika mohou být podávána při léčbě bolestivých kožních a slizničních lézí, popř. jako určitá premedikace před některými punkcemi (při venepunkci, lumbální punkci nebo odběru tepenné krve). Nejvíce se využívá eutektická směs 2,5% lidokainu a 2,5% prilokainu (eutectic mixture of local anesthetics-EMLA). Příznivý účinek byl kromě lokální kožní anestézie před bolestivými procedurami prokázán rovněž u postherpetické neuralgie. Užití EMLA bychom měli zvážit u bolestivých stavů, kde předpokládáme významnou periferní složku. Kapsaicin působí inhibičně na některé důležité mediátory nociceptivního přenosu, např. substance P. Byl prokázán příznivý analgetický vliv krému s obsahem kapsaicinu 0,025% u pacientů s postherpetickou neuralgií a s postmastektomickým syndromem (Sláma 2003).

3. Adjuvantní analgetika pro neuropatickou bolest

Antikonvulziva a GABA-agonisté – karbamazepin, kyselina valproová, klonazepam, gabapentin, pregabalin. Gabapentin a pregabalin mají výhodný bezpečnostní profil, nízký výskyt lékových interakcí a dobrou účinnost, proto jsou většinou uváděny jako antikonvulziva první volby pro neuropatickou bolest (Doležal a kol. 2006 a).

Pregabalin, podobně jako gabapentin, blokuje uvolnění excitačních neurotransmiterů vazbou na $\alpha 2$ - δ podjednotku napětově řízeného kalciového kanálu. Tím, že dochází k menšímu vyplavování substance P, CGRP a glutamátu, omezují se projevy neuropatické bolesti, jako je hyperalgie a alodynie. Tým mechanismus je také v pozadí antikonvulzivního a anxiolytického účinku gabapentinu. Oproti gabapentinu je u pregabalinu vazba na $\alpha 2$ - δ podjednotku 3–10krát silnější (Doležal 2005 b). V několika studiích bylo prokázáno významné snížení intenzity bolesti, zlepšení kvality spánku a zlepšení kvality života při užití pregabalinu či gabapentinu v léčbě neuropatické bolesti – zejm. diabetické polyneuropatie a postherpetické neuropatie. Obvyklé nežádoucí účinky plynou z ovlivnění CNS léčbou: nejistota, závratě, útlum, somnolence, ataxie. Dále byly pozorovány celková slabost, mírný přírůstek hmotnosti a lehké myoklonické záškuby (Hovorka a Doležal 2006).

Do skupiny třetí generace antiepileptik patří i lamotrigin, u kterého byla prokázána účinnost v léčbě např. diabetické neuropatie, postherpetické neuropatie a neuralgie trigeminu. Působí blokadou napětově řízených sodíkových kanálů. Nejčastější nežádoucí účinek je morbilliformní exantém (Večeřová-Procházková 2005).

Baklofen je agonista inhibičních GABA receptorů a je znám především pro svůj myorelaxační účinek na spasmy kosterního svalstva. V léčbě nádorové bolesti bývá využíváno jeho prokázaného účinku na některé typy paroxysmálních neuropatických bolestí (Sláma 2003). U těžkých spastických stavů se často užívá intratékální podání baklofenu (Štětkářová a Vrba 2006, Čumlivski a kol. 2006).

Lokální anestetika –mesokain v pomalé infuzi (Doležal a kol. 2006 a)

Kalcitonin – bývá účinný u bolesti udržované sympatikem a u bolestí při osteoporóze (Doležal a kol. 2006 a)

Sympatolytika - prazosin, fenoxibenzamin- při dysfunkci sympatiku (Doležal a kol.2006 a)

Antiarytmika- se používají u těžké neuropatické bolesti trvalého a paroxysmálního charakteru refrakterní na ostatní analgetika a koanalgetika. Mexiletin je antiarytmikum třídy Ib. Patří mez blokátory sodíkových kanálů, které inhibují spontánní výboje neuronů. Účinek lze očekávat u pacientů, kteří reagovali na "testovací" infuzi s lidocainem nebo trimecainem. Před zahájením léčby je nezbytné kardiologické vyšetření (Sláma 2003)

4. Antagonisté NMDA receptorů

M-methyl-D-aspartátové /NMDA/ receptory hrají v CNS důležitou roli v procesu centrální sensibilizace. Antagonisté NMDA receptorů - např. ketamin, amantadin nebo dextrometorfan byly zkoušeny s určitým efektem u těžko ovlivnitelných neuropatických bolestí. Zvláště ketamin podávaný v subanestetických dávkách představuje velmi slibný lék k mírnění bolestivých stavů resistantních na vysoké dávky opioidů (Sláma 2003).

Ketamin

Mimo škálu klasických analgetik byl v posledních letech aplikován u algických stavů různé etiologie ketamin, který patří mezi tzv. disociativní anestetika. Využívá se i jeho antagonistického vlivu na NMDA receptory a popisují se jeho příznivé účinky u neuropatických bolestí (Opavský 2002). Švehla a Piňosová (1999) uvádí, že ketamin je použitelný především v léčbě chronických neuropatických bolestí, existuje spousta prací popisující jeho dobrý efekt při podání i.v., p.o., event. s.c., pokud se ketamin aplikuje epidurálně, pak jako doplněk opioidů. Málek a kol. (2000) uvádějí, že nízké dávky ketaminu lze využít k potlačení vzniku tolerance na opioidy a snížení dávky epidurálního morfinu. Ketamin lze podávat nejen epidurálně (kde jde o tzv. off-label použití), ale i subkutánně, intramuskulárně a intravenózně. Schmid et al. (1999) zmiňují, že vysoké dávky ketaminu i.m. či i.v. mají anestetické účinky, nižší dávky analgetický nebo antihyperalgický efekt a velmi nízké dávky nemají vlastní analgetický efekt, ale snižují spotřebu opioidů a vznik tolerance k opioidům. Bell (1999) a jiní autoři doporučují podávat ketamin subkutánně nebo intravenózně v širším měřítku u všech pacientů vyžadujících vysoké dávky opioidů včetně

analgesie na resuscitačních odděleních a odděleních intenzivní péče. Tuto možnost je však nutné ještě klinicky ověřit a stanovit standardní indikace a dávkování.

5. Adjuvantní analgetika pro léčbu kostní bolesti

Při léčbě bolestí způsobených primárním nebo sekundárním nádorovým postižením skeletu musíme vždy zvážit možnosti nefarmakologické léčby (ortéza, ortopedické stabilizační výkony, zevní radioterapie). Nejčastěji užívaná adjuvantní analgetika patří kortikoidy, bisfosfonáty a radiofarmaka (Stroncium -89, Samarium - 153) (Sláma 2003).

6. Adjuvantní analgetika pro léčbu viscerální bolesti

Jako viscerální bolest označujeme bolestivé stavy spojené s poruchou integrity a napětí hladké svaloviny útrobu, např. spasmy v oblasti močového měchýře, střevní tenesmy a kolikovitě bolesti střev, žlučových a močových cest, bolest střev z napínání infiltrace při nádorové střevní obstrukci a peritoneálním metastatickým rozsevu. Nejčastěji užívané lékové skupiny jsou spasmolytika (skopolamin butylbromid, drotaverin hydrochlorid, mebeverin, metamizol, tropii chlorid, oxybutinin) a kortikoidy (mohou vést ke zmenšení otoku kolem nádorových ložisek a tím ke zmenšení napětí stěn, popř. vazivových pouzder útrobních orgánů) (Sláma 2003).

7. Adjuvantní analgetika pro muskuloskeletální bolest

Centrální myorelaxancia mohou mít analgetický účinek zejména u některých typů akutních bolestí zad (Doležal a kol 2006 a).

3.6.3.4. Pomocná léčiva

Pomocná léčiva se používají k prevenci a léčbě nežádoucích účinků analgetik. Lze sem zařadit např. antiemetika. Zahájení léčby opioidy bývá u vnímavých jedinců spojeno s výskytem nauzey a zvracení. Pacient, u kterého je zahajována léčba opioidy, by měl mít k dispozici antiemetikum. Vhodný je metoklopramid, haloperidol, thietylperazin. Další skupinou pomocných léčiv jsou laxativa, neboť častý problém léčby opioidy představuje obstipace, zpravidla výraznější u p.o. opioidů. Zejm. u NSA je nutné použití gastroprotektiva (zejm. inhibitorů protonové pumpy). Při svědivých projevech v souvislosti s podáváním opioidů může být přínosné podání antipruriginóz- nejčastěji antihistaminik (Doležal a kol. 2006 a).

3.6.4. Analgetická radioterapie

Paliativní analgetická radioterapie má nezastupitelné místo v léčbě nádorových chorob. Jejím cílem je zmírnit algický syndrom, kterým nemocný trpí. Prodloužení přežití není prvotně nejdůležitějším cílem, ale často k němu na kvalitní analgetické terapii může dojít (Linke 2003).

Nejčastější diagnózou, která je indikována k paliativní radioterapii, jsou kostní metastázy. Dalšími častými lokalizacemi metastatické choroby, kde má analgetická radioterapie velký význam, jsou nádorem postižená játra, mozek či mícha a masivní postih lymfatických uzlin. Analgetická radioterapie je však často užívána i na primárně pokročilý, rozsáhlý tumor, který svým vlastním růstem způsobuje algický syndrom. Největší bolesti pacientům způsobuje karcinom pankreatu, ledvin, pokročilé nádory hlavy a krku, rozsáhlé sarkomy v oblasti páteřního kanálu, sarkomy skeletu a primární nádory mozku. U řady primárních nádorů, které jsou radiosenzitivní, neplní radioterapie jen analgetický efekt, nýbrž je podána s cílem tumor zmenšit, event. umožnit operační řešení (Linke 2003).

Speciální indikací k analgetické radioterapii jsou vzácně i nenádorová onemocnění, ale radioterapie bývá aplikována až po selhání ostatních modalit léčby bolesti. Poškození zářením je relativně vysoké vzhledem k málo rizikovému, byť mnohdy značně bolestivému nenádorovému onemocnění. I dnes jsou však indikace k této léčbě (např. u degenerativních kloubních onemocnění, k ozáření pahýlů po amputaci končetin, kdy nemocní trpí jinak neovlivnitelnými fantómovými bolestmi) (Linke 2003).

Při analgetické radioterapii bývají nejčastěji užívány zevní uzavřené zářiče (teleradioterapie), resp. uzavřené kontaktní zářiče (brachyterapie). Při teleterapii je ozařovač v určité vzdálenosti od nemocného. Využívá se nejčastěji záření γ (fotonové záření) lineárních urychlovačů (zdrojem elektromagnetické napětí) či kobaltových nebo cesiových ozařovačů (kobaltová, resp. cesiová bomba). Jen vzácně se v dnešní onkologii užívá záření X (fotony) hloubkových rentgenových přístrojů. Záření β (elektrony) je využíváno spíše u radikálních ozařovacích programů, ale může být využito i v paliativní radioterapii ve speciálních indikacích (zdrojem lineární urychlovač) (Linke 2003).

3.6.5. Invazivní postupy při léčbě chronické bolesti

Medikamentózní léčba dle analgetického žebříčku WHO zajišťuje adekvátní analgesii u 90% pacientů s bolestí a dokonce u 75% pacientů v terminálním onkologickém stavu. Je-li medikamentózní analgetická léčba neúčinná, mohou ji doplnit nebo nahradit invazivní techniky, které lze považovat za „čtvrtý stupeň“ žebříčku WHO (Miguel 2000). Invazivní techniky mohou být buď reverzibilní (opakované nebo kontinuální blokády na úrovni míchy, nervových pletení či nervů somatických či viscerálních, neurostimulační metody) nebo ireverzibilní (neurochirurgické a jiné neurodestrukční zákroky) (Vorlíček a Adam 1998). Neurostimulační metody spočívají v zavedení podkožních elektrod a jejich využití je široké – např. léčba ischemických bolestí (Vrba a kol. 2006), léčba bolestí zad (Vrba a Kozák 2005). V oblasti ireverzibilních metod se léta používaly neurodestruktivní metody (chemická neurolyza, kryolyza či radiofrekvenční neurolyza), ovšem tyto metody byly spojeny s mnoha komplikacemi a nežádoucími účinky. Proto vývoj směřoval na probádání nových technik, které by modulovaly přenos bolesti bez organických změn nervové

tkáně. Tyto postupy byly nazvány neuromodulací (Michálek a Gabrhelík 2005). Kromě chemické neuromodulace (aplikace opioidů, lok. anestetik k nervovým strukturám) a elektrické stimulace nervů a mozkových struktur je k neuromodulačním technikám řazena také pulzní radiofrekvenční léčba, kdy je nervová tkáň vystavena působení střídavého elektrického pole o vysoké frekvenci (Gabrhelík a Michálek 2006).

V současné době jsou nejčastější metodou invazivní léčby různé typy nervových blokad. Rozdělení blokad podle účelu dle Andrlové (2002):

Diagnostické blokády: lze použít k diferenciální diagnostice bolestivých stavů, využívají se zejména krátkodobě působící místní anestetika s rychlým nástupem účinku. Pomocí těchto blokad lze získat informaci o příčině či místě vzniku bolesti, lze odlišit, zda se jedná o bolesti centrálního či periferního původu.

Prognostické blokády: Vyvoláme-li nervovou blokadou zřetelnou úlevu, můžeme uvažovat o sérii léčebných blokad místním anestetikem, ireverzibilní neurolyze, o chirurgické sympatektomii apod.

Profylaktické blokády: Pomocí těchto blokad lze v některých případech zabránit rozvoji chronických bolestivých syndromů. Je dokládáno omezení výskytu posttherpetické bolesti sympatickými blokadami u akutního výsevu herpes zoster.

Terapeutické blokády: Provádějí se při kauzální nebo symptomatické léčbě bolesti, před jejím použitím je vhodná diagnostická a prognostická blokáda.

Dle místa aplikace dělí Andrlová (2002) blokády na: centrální (subarachnoidální, epidurální), periferní (somatické, vegetativní) a blokády periferních zakončení. Dále uvádí přípravky používané k blokadám:

Místní anestetika: prokain, trimekain, lidokain, bupivakain, ropivakain

Opioidy: morfin, fentanyl, sufentanil, buprenorfin

Alfa-agonisté: klonidin

Kortikosteroidy: metylprednisolon, betametason, triamcinolon

Agonisté GABA receptorů: midazolam, baklofen

Antagonisté NMDA receptorů: ketamin

Neurolytické preparáty: etanol 50-60%; fenol 5-6,7% vodný roztok, 7-10% v 50% glycerolu; 5% NaCl zchlazený

3.6.6. Aplikace radioizotopů

Aplikace radioizotopů se využívá zejména pro paliativní léčbu bolesti u kostních metastáz (nejčastěji při karcinomu prostaty a karcinomu prsu). Užívá se zejména stroncium ($^{89}\text{-Sr}$) a samarium ($^{153}\text{-Sm}$) (Pandit-Taskar et al 2004).

3.6.7. Psychoterapie

V léčbě chronické bolesti se nejčastěji používají tyto druhy psychoterapie: podpůrná, dynamická, skupinová a rodinná. V poslední době dochází k přibližování jednotlivých psychoterapeutických přístupů a metod a jejich vzájemnému prolínání. Edukace je nedílnou součástí kognitivně behaviorální terapie, je prováděna psychology, lékaři i zdravotními sestrami. Témata jsou v léčbě bolesti pevně předepsána, mohou variovat vzhledem k jednotlivým diagnózám. Kognitivně behaviorální techniky a edukace jsou většinou zakomponovány do celostního programu léčby bolesti, který umožní v léčbě chronické bolesti jedinci větší pocit kontroly nad bolestí, dále umožní snížit negativní emoce, myšlenky a představy spojené s bolestí, snížit maladaptivní chování a zvýšit adaptivní chování. To může snížit intenzitu bolesti, utrpení a poškození (Raudenská a Javůrková 2003).

Nejdůležitější je vlastnost a umění zdravotníka či terapeuta pracujícího s pacientem trpícím bolestí naslouchat a být empatický. V první řadě musíme nemocnému věřit, že bolest existuje, nepodceňovat ji a pacienta zejména řádně vyslechnout (Kašpárková a Fessl 2006).

4. CÍL PRÁCE

Cílem mé rigorózní práce bylo zhodnotit léčbu bolesti se zaměřením na výdej a užití silných opioidních analgetik v Masarykově onkologickém ústavu v Brně, který je komplexním onkologickým centrem. Spotřeba silných opioidních analgetik byla sledována v časovém intervalu 5 let: 2002-2006. Analýza spotřeby byla cílena zejména na stanovení a vyhodnocení kvantitativních a kvalitativních změn ve sledovaném období a odhadnutí trendů do budoucna v preskripci a užití silných opioidů v léčbě bolesti.

5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1. Metodika práce

5.1.1. Zisk dat pro hodnocení spotřeby

K získání dat pro kvantifikaci spotřeby sledovaných přípravků a rozložení spotřeby mezi ambulantní sféru (výdej na recept pacientovi) a ústavní sféru (výdej jednotlivým nemocničním oddělením na žádanku) byl využit Lékárenský Informační Systém (LIS) Medea (v průběhu sledovaného období přejmenován na LIS Panakea). Tento LIS používá Ústavní lékárna MOÚ od roku 2002. Uvedený systém umožňuje po zadání názvu přípravku, specifikace dispenzační činnosti (výdej na recept, výdej na žádanku) a vymezení požadovaného období vygenerovat výdej přípravku dle zadaných kritérií. Výdej může být ve vygenerované sestavě kromě kvantifikace dále specifikován - lze zadat parametry sestavy- např. rodné číslo pacienta, preskribující lékař, pojišťovna či oddělení, na které je přípravek účtován apod.

Pro účely hodnocení spotřeby přípravků v této práci byly u generovaných sestav zadávány následující parametry:

- název přípravku
- sledované období – bylo zadáváno měsíční období
- typ dokladu- výdej na recept nebo na žádanku
- nákladové středisko – zdravotní pojišťovna pro výdej na recept, nemocniční oddělení pro výdej na žádanku

Data získaná generováním sestav v LIS byla ověřena kontrolou v Knihách evidence návykových látek.

Shromážděná data byla přehledným způsobem uspořádána do tabulek a grafů, které jsou prezentovány v následující části práce.

5.1.2. Hodnocené přípravky

V této práci byly sledovány všechny přípravky obsahující silné opioidní analgetikum, které byly v letech 2002-2006 vydávány Ústavní lékárnou MOÚ.

Injekční léčivé přípravky:

Morphin Biotika 1% 10x1ml/10mg - morphini hydrochloridum trihydricum 10 mg v 1 ml

Morphin Biotika 1% 10x2ml/20mg - morphini hydrochloridum trihydricum 20 mg v 2 ml

Dolsin 5% 10x1ml/50mg - pethidini hydrochloridum 50 mg v 1 ml

Dolsin 5% 10x2ml/100mg - pethidini hydrochloridum 100 mg v 2 ml

Dipidolor 5x2ml/15mg - piritramidum 7,5 mg v 1 ml

Rapifen 5x2ml/1mg - alfentanili hydrochloridum 0,544 mg v 1 ml (alfentanilum 0,5 mg v 1 ml)
Fentanyl 50x2ml/0,1mg - fentanyli citras 0,0785 mg (fentanylum 0,05 mg v 1 ml)
Sufenta 5x2ml/0,01mg - sufentanili citras 0,0075 mg v 1 ml (sufentanilum 0,005 mg v 1 ml)
Sufenta Forte 5x1ml/0,05mg - sufentanili citras 0,075 mg v 1 ml (sufentanilum 0,05 mg v 1 ml)
Sufentanil Torrex 5x10ml/0,05mg - sufentanili dihydrogenocitras 0,0075 mg v 1 ml (sufentanilum 0,005 mg v 1 ml)

Perorální léčivé přípravky:

Sevredol 10mg 28x10mg (od srpna 2005 balení 30x10mg) - morphini sulfas pentahydricus 10 mg (morphinum 7,5 mg)
Sevredol 20mg 28x20mg (od srpna 2005 balení 30x20mg) - morphini sulfas pentahydricus 20 mg (morphinum 15 mg)
MST Continus 10 mg 60x10mg - morphini sulfas pentahydricus 10 mg (morphinum 7,5 mg)
MST Continus 30mg 60x30mg - morphini sulfas pentahydricus 30 mg (morphinum 22,5 mg)
MST Continus 60mg 60x60mg - morphini sulfas pentahydricus 60 mg (morphinum 45 mg)
MST Continus 100mg 60x100mg - morphini sulfas pentahydricus 100 mg (morphinum 75 mg)
Vendal retard 10 mg 30x10mg - morphini hydrochloridum trihydricum 10 mg (morphini sulfas pentahydricus 10,1 mg)
Vendal retard 30 mg 30x30mg - morphini hydrochloridum trihydricum 30 mg (morphini sulfas pentahydricus 30,3 mg)
Vendal retard 60 mg 30x60mg - morphini hydrochloridum trihydricum 60 mg (morphini sulfas pentahydricus 60,6 mg)
Vendal retard 100 mg 30x100mg - morphini hydrochloridum trihydricum 100 mg (morphini sulfas pentahydricus 101 mg)
Valoron 10% 10ml – tilidini hydrochloridum hemihydricum
Oxycontin 10mg 28x10mg (od října 2005 balení 30x10mg) - oxycodoni hydrochloridum 10 mg (oxycodonum 8,96 mg)
Oxycontin 20mg 28x20mg (od října 2005 balení 30x20mg) - oxycodoni hydrochloridum 20 mg (oxycodonum 17,9 mg)
Oxycontin 40mg 28x40mg (od října 2005 balení 30x40mg) - oxycodoni hydrochloridum 40 mg (oxycodonum 35,9 mg)
Oxycontin 80mg 28x80mg (od října 2005 balení 30x80mg) - oxycodoni hydrochloridum 80 mg (oxycodonum 71,7 mg)
Palladone-SR 2mg 28x2mg, 56x2mg - hydromorphoni hydrochloridum 2 mg (1,78 hydromorphonum)
Palladone-SR 4mg 28x4mg, 56x4mg - hydromorphoni hydrochloridum 4 mg (3,56 hydromorphonum)

Palladone-SR 8mg 28x8mg, 56x8mg - hydromorphoni hydrochloridum 8 mg (7,12 hydromorphonum)

Palladone-SR 16mg 28x16mg, 56x16mg - hydromorphoni hydrochloridum 16 mg (14,2 hydromorphonum)

Palladone-SR 24mg 28x24mg, 56x24mg - hydromorphoni hydrochloridum 24 mg (21,4 hydromorphonum)

Transdermální terapeutické systémy:

Durogesic 25MCG/H 5x4,2mg - fentanylum 4,2 mg (to odpovídá rychlosti uvolňování 25 mikrogramů fentanylu za hodinu)

Durogesic 50MCG/H 5x8,4mg - fentanylum 8,4 mg (to odpovídá rychlosti uvolňování 50 mikrogramů fentanylu za hodinu)

Durogesic 75MCG/H 5x12,6mg - fentanylum 12,6 mg (to odpovídá rychlosti uvolňování 75 mikrogramů fentanylu za hodinu)

Durogesic 100MCG/H 5x16,8mg - fentanylum 16,8 mg (to odpovídá rychlosti uvolňování 100 mikrogramů fentanylu za hodinu)

Fentahexal 25MCG/H 5x2,5mg - fentanylum 2,5 mg (to odpovídá rychlosti uvolňování 25 mikrogramů fentanylu za hodinu)

Fentahexal 50MCG/H 5x5mg - fentanylum 5 mg (to odpovídá rychlosti uvolňování 50 mikrogramů fentanylu za hodinu)

Fentahexal 75MCG/H 5x7,5mg - fentanylum 7,5 mg (to odpovídá rychlosti uvolňování 75 mikrogramů fentanylu za hodinu)

Fentahexal 100MCG/H 5x10mg - fentanylum 10 mg (to odpovídá rychlosti uvolňování 100 mikrogramů fentanylu za hodinu)

Transtec 35MCG/H 5x20mg - buprenorphinum 20mg (to odpovídá rychlosti uvolňování 35 mikrogramů buprenorfinu za hodinu)

Transtec 52,5 MCG/H 5x30mg - buprenorphinum 30mg (to odpovídá rychlosti uvolňování 52,5 mikrogramů buprenorfinu za hodinu)

Transtec 70 MCG/H 5x40mg - buprenorphinum 40mg (to odpovídá rychlosti uvolňování 75 mikrogramů buprenorfinu za hodinu)

5.1.3. Hodnocené období

Spotřeba opioidních analgetik pro účely této práce byla sledována pět let: od 1.1.2002 do 31.12.2006. Rok 2002, jako začátek sledování, byl zvolen z toho důvodu, že od 1.1.2002 začala Ústavní lékárna užívat současný LIS a bylo proto možné dohledat potřebná data v tomto LIS.

Období 5 let se jeví jako dostatečné pro zhodnocení trendů ve spotřebě silných opioidních analgetik.

5.1.4. Sledované parametry

Kvantitativním parametrem byly měsíční a celkové roční numerické hodnoty spotřeby daného sledovaného přípravku. Kvalitativním parametrem spotřeby potom bylo rozlišení výdeje na ambulantní výdej pacientů a výdej pro hospitalizované pacienty na žádanku. Výdej na žádanku byl dále rozlišen dle jednotlivých oddělení MOÚ.

Pracoviště MOÚ:

Klinika komplexní onkologické péče

Oddělení A – odborné zaměření: nádory zažívacího traktu (**KOA**)

Oddělení B – odborné zaměření: nádory prsu (**KOB**)

Oddělení C – odborné zaměření: urologické nádory (varle, prostata, ledviny), maligní melanom, obecná onkologie (**KOC**)

Stacionář- ambulantní chemoterapie

Specializované onkologické ambulance

Oddělení chirurgické onkologie (**CHIR**)

Centrální operační sály

Oddělení gynekologické onkologie (**GYN**)

Oddělení radiační onkologie I a II (**ORO I, II**)

Oddělení anesteziologie a onkologické intenzivní péče

Oddělení anesteziologie a resuscitace (**ARO**)

Oddělení onkologické intenzivní péče (**OIP**)

Oddělení laboratorní medicíny

Oddělení nukleární medicíny a Centrum PET

Oddělení radiologie

Oddělení patologie

Oddělení epidemiologie a genetiky nádorů

Speciální neonkologické ambulance

Interdisciplinární komise

Oddělení radiologické fyziky

Oddělení klinických hodnocení

Ústavní lékárna

Útvar experimentální onkologie

Úsek správy manažerského informačního systému

Úsek správy nemocničního informačního systému

Oddělení informačních technologií

Odborná knihovna

Úsek zdravotních pojišťoven

Oddělení rehabilitace a fyzikální medicíny

Digestivní endoskopie

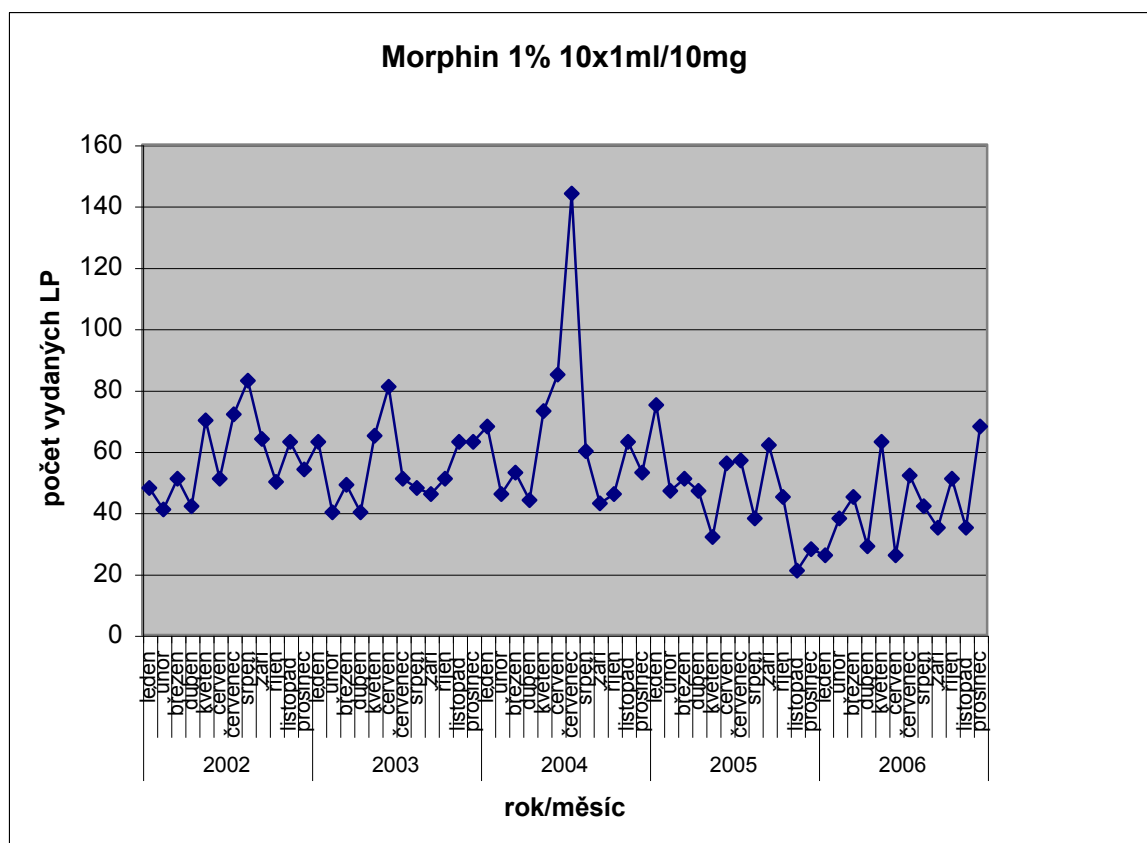
Univerzitní onkologické centrum

6. VÝSLEDKY

6.1. Morphin Biotika 1% 10x1ml/10mg

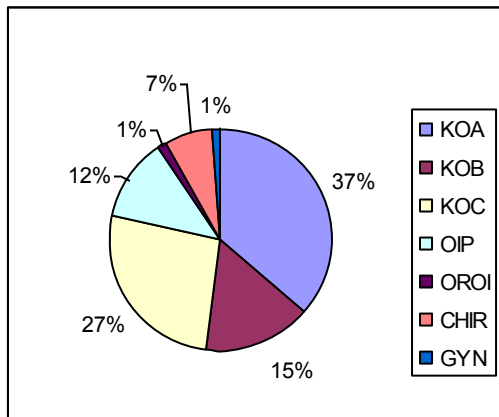
Tab. 8: Výdej přípravku Morphin Biotika 1% 10x1ml/10mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 48 | 63 | 68 | 75 | 26 |
| Únor | 41 | 40 | 46 | 47 | 38 |
| Březen | 51 | 49 | 53 | 51 | 45 |
| Duben | 42 | 40 | 44 | 47 | 29 |
| Květen | 70 | 65 | 73 | 32 | 63 |
| Červen | 51 | 81 | 85 | 56 | 26 |
| Červenec | 72 | 51 | 144 | 57 | 52 |
| Srpen | 83 | 48 | 60 | 38 | 42 |
| Září | 64 | 46 | 43 | 62 | 35 |
| Říjen | 50 | 51 | 46 | 45 | 51 |
| Listopad | 63 | 63 | 63 | 21 | 35 |
| Prosinec | 54 | 63 | 53 | 28 | 68 |
| Celkem | 689 | 660 | 778 | 559 | 510 |

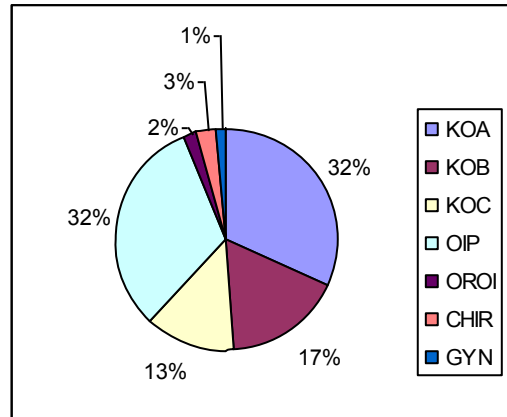


Obr. 3 : Výdej přípravku Morphin Biotika 1% 10x1ml/10mg

2002: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 689

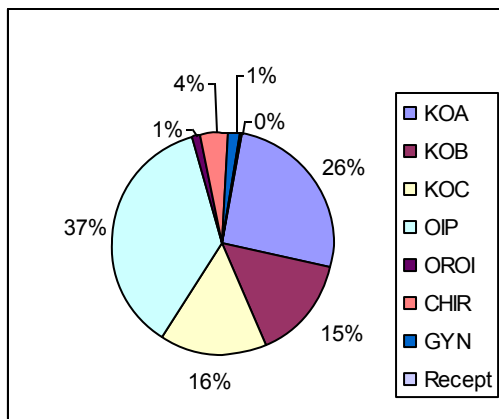


2003: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 660

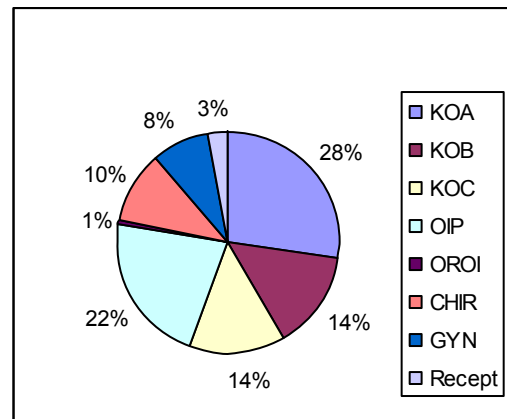


Obr.4: Výdej Morphinu 1%10x1ml/10mg-2002 **Obr.5:** Výdej Morphinu 1%10x1ml/10mg-2003

2004: Výdej na recept: 2
 Výdej na žádanku: 776

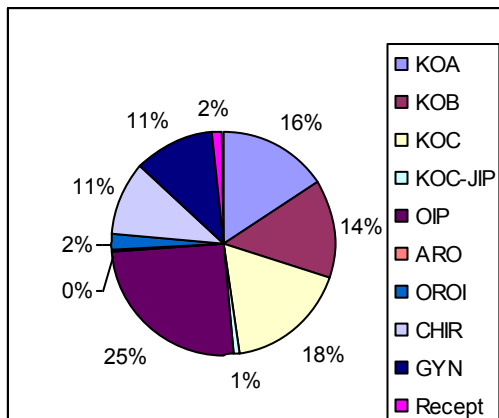


2005: Výdej na recept: 16
 Výdej na žádanku: 543



Obr.6: Výdej Morphinu 1%10x1ml/10mg-2004 **Obr.7:** Výdej Morphinu 1%10x1ml/10mg-2005

2006: Výdej na recept: 8
 Výdej na žádanku: 502

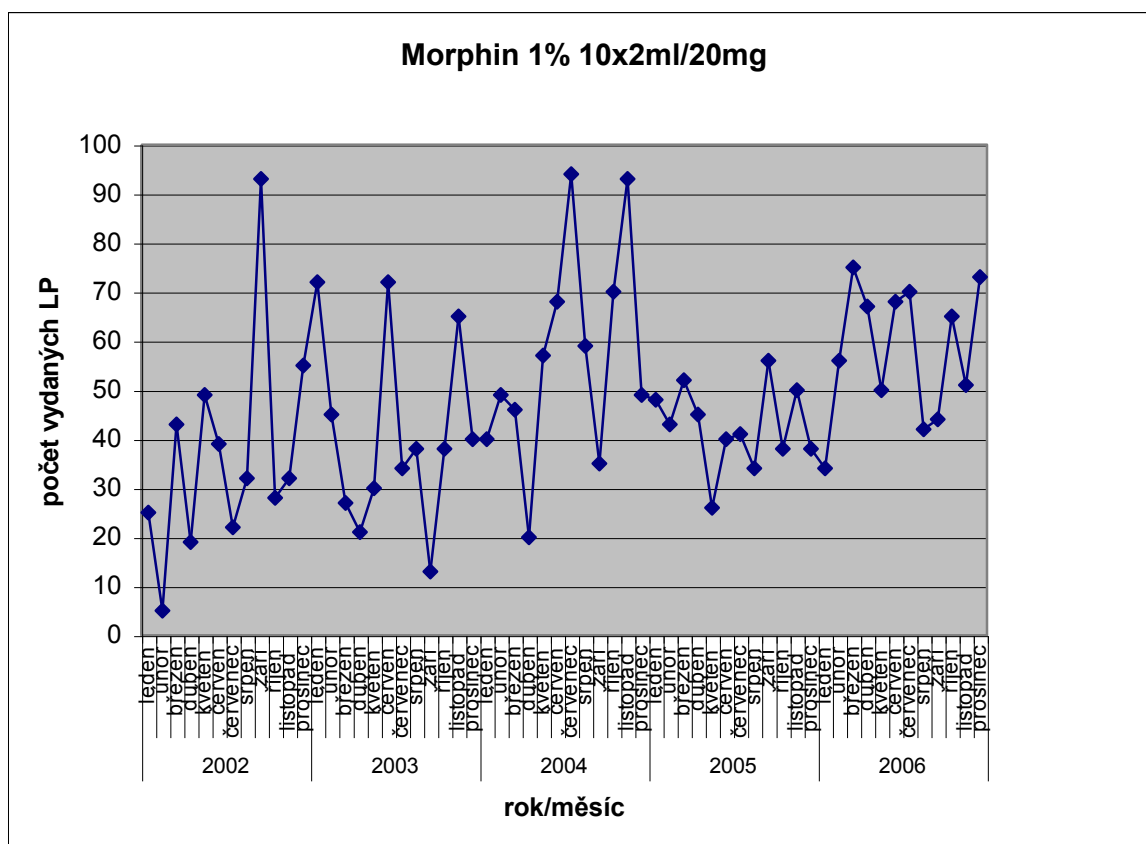


Obr. 8: Výdej Morphinu 1%10x1ml/10mg-2006

6.2. Morphin Biotika 1% 10x2ml/20mg

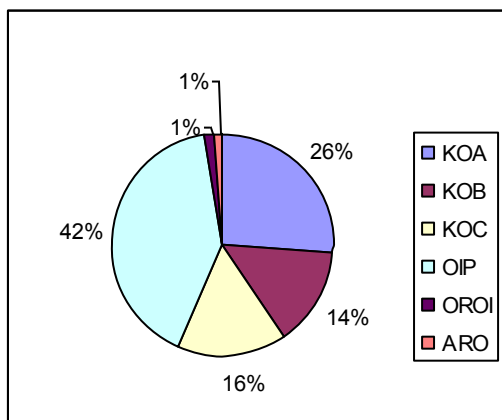
Tab. 9: Výdej přípravku Morphin Biotika 1% 10x2ml/20mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 25 | 72 | 40 | 48 | 34 |
| Únor | 5 | 45 | 49 | 43 | 56 |
| Březen | 43 | 27 | 46 | 52 | 75 |
| Duben | 19 | 21 | 20 | 45 | 67 |
| Květen | 49 | 30 | 57 | 26 | 50 |
| Červen | 39 | 72 | 68 | 40 | 68 |
| Červenec | 22 | 34 | 94 | 41 | 70 |
| Srpen | 32 | 38 | 59 | 34 | 42 |
| Září | 93 | 13 | 35 | 56 | 44 |
| Říjen | 28 | 38 | 70 | 38 | 65 |
| Listopad | 32 | 65 | 93 | 50 | 51 |
| Prosinec | 55 | 40 | 49 | 38 | 73 |
| Celkem | 442 | 495 | 680 | 511 | 695 |



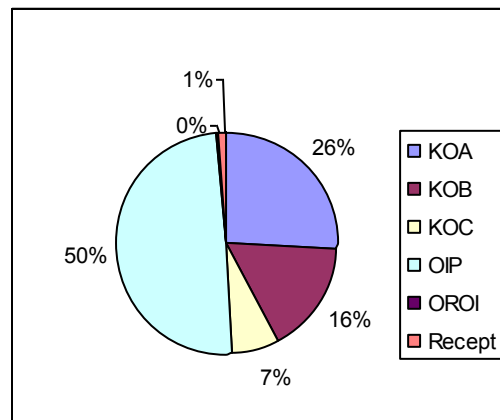
Obr. 9: Výdej přípravku Morphin Biotika 1% 10x2ml/20mg

2002: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 442



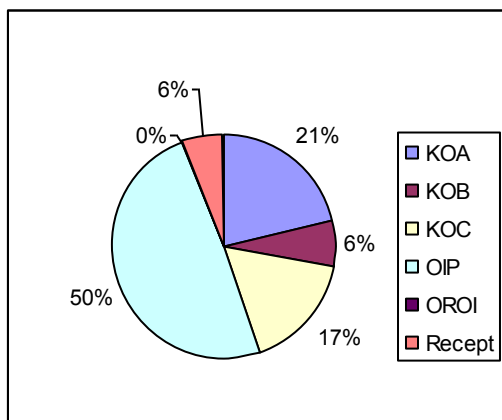
Obr.10: Výdej Morphinu 1%10x2ml/20mg-2002

2003: Výdej na recept: 5
Výdej na žádanku: 490



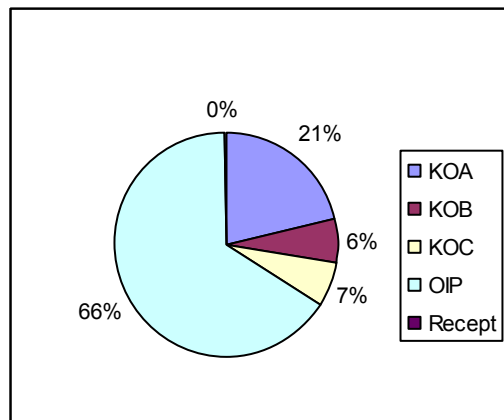
Obr.11: Výdej Morphinu 1%10x2ml/20mg-2003

2004: Výdej na recept: 39
Výdej na žádanku: 641



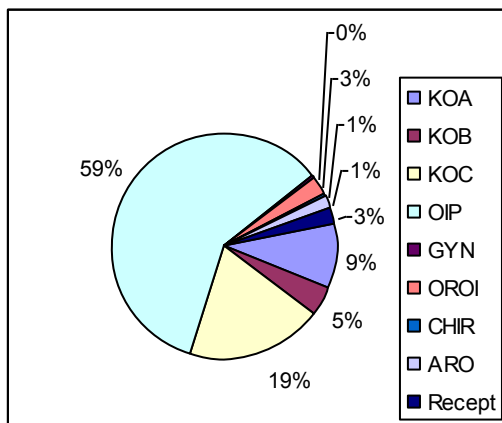
Obr.12: Výdej Morphinu 1%10x2ml/20mg-2004

2005: Výdej na recept: 1
Výdej na žádanku: 510



Obr.13: Výdej Morphinu 1%10x2ml/20mg-2005

2006: Výdej na recept: 18
Výdej na žádanku: 677

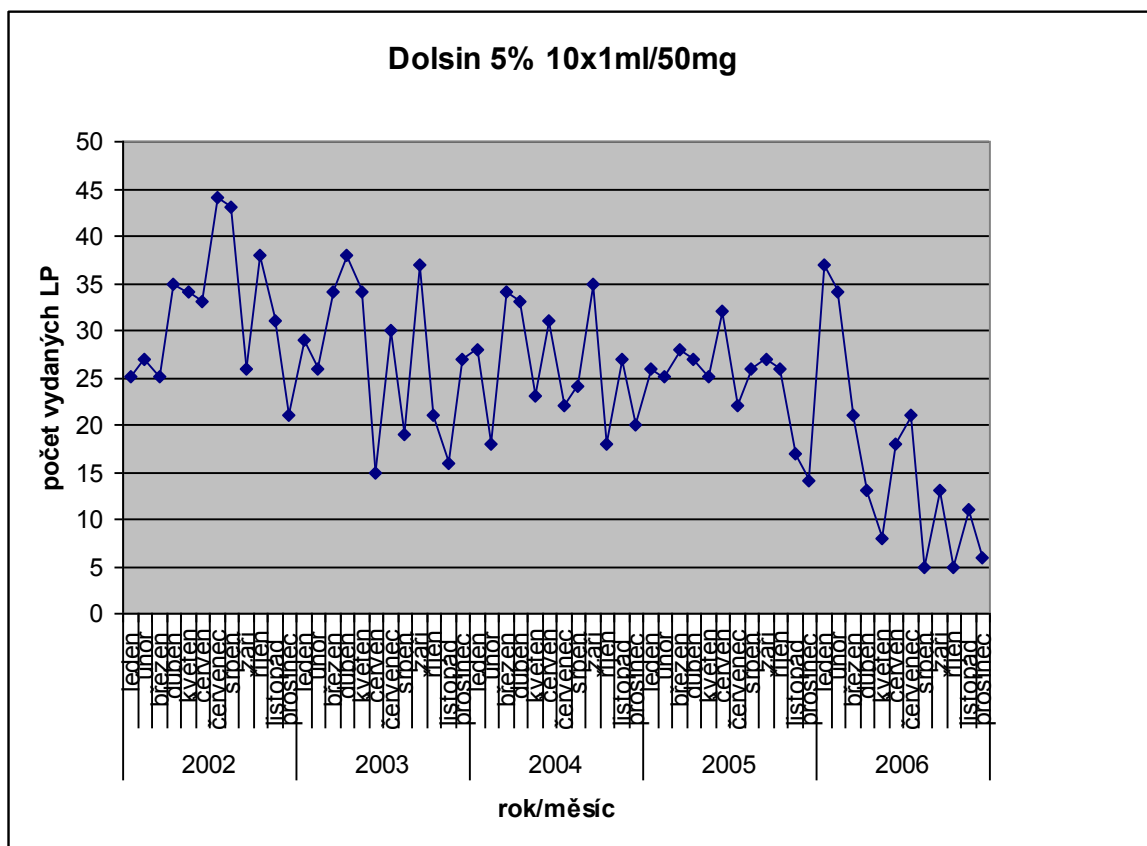


Obr.14: Výdej Morphinu 1%10x2ml/20mg-2006

6.3. Dolsin 5% 10x1ml/50mg

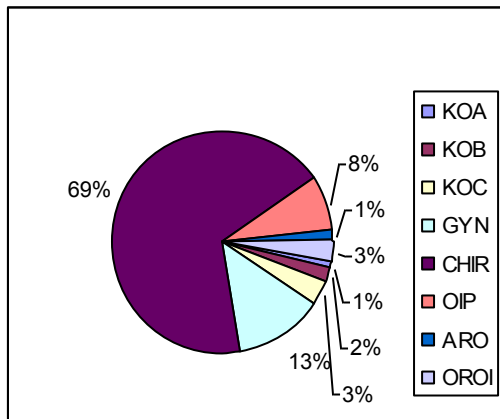
Tab. 10: Výdej přípravku Dolsin 5% 10x1ml/50mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 25 | 29 | 28 | 26 | 37 |
| Únor | 27 | 26 | 18 | 25 | 34 |
| Březen | 25 | 34 | 34 | 28 | 21 |
| Duben | 35 | 38 | 33 | 27 | 13 |
| Květen | 34 | 34 | 23 | 25 | 8 |
| Červen | 33 | 15 | 31 | 32 | 18 |
| Červenec | 44 | 30 | 22 | 22 | 21 |
| Srpen | 43 | 19 | 24 | 26 | 5 |
| Září | 26 | 37 | 35 | 27 | 13 |
| Říjen | 38 | 21 | 18 | 26 | 5 |
| Listopad | 31 | 16 | 27 | 17 | 11 |
| Prosinec | 21 | 27 | 20 | 14 | 6 |
| Celkem | 382 | 326 | 313 | 295 | 192 |



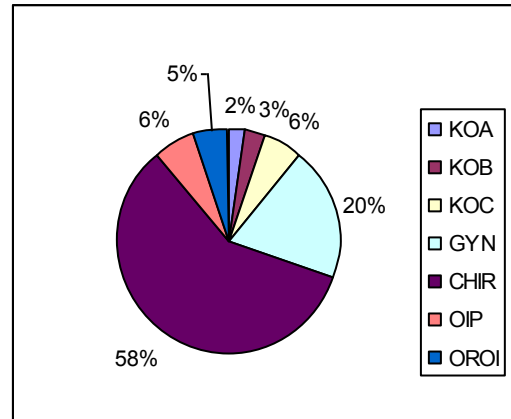
Obr. 15: Výdej přípravku Dolsin 5% 10x1ml/50mg

2002: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 382



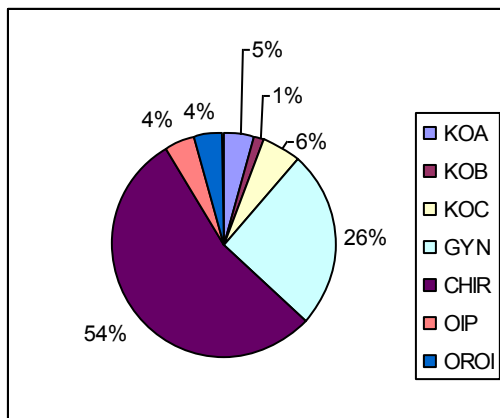
Obr. 16: Výdej Dolsin 5% 10x1ml/50mg-2002

2003: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 326



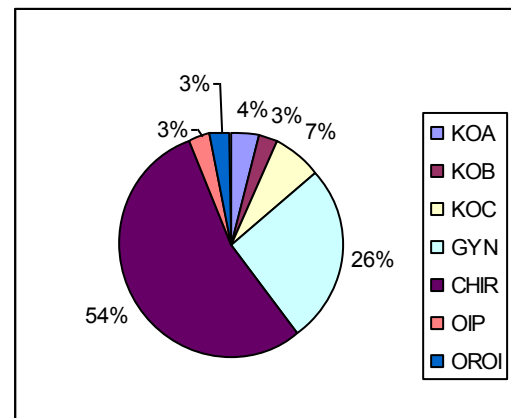
Obr. 17: Výdej Dolsin 5% 10x1ml/50mg-2003

2004: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 313



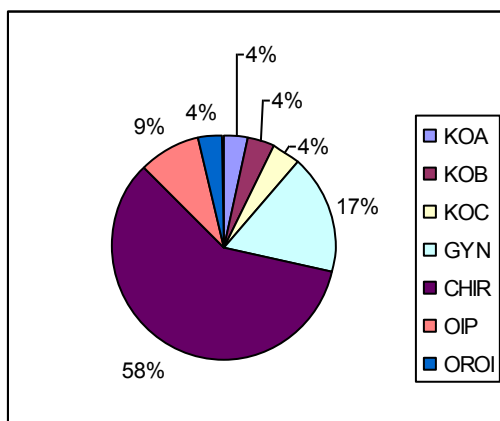
Obr. 18: Výdej Dolsin 5% 10x1ml/50mg-2004

2005: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 295



Obr. 19: Výdej Dolsin 5% 10x1ml/50mg-2005

2006: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 192

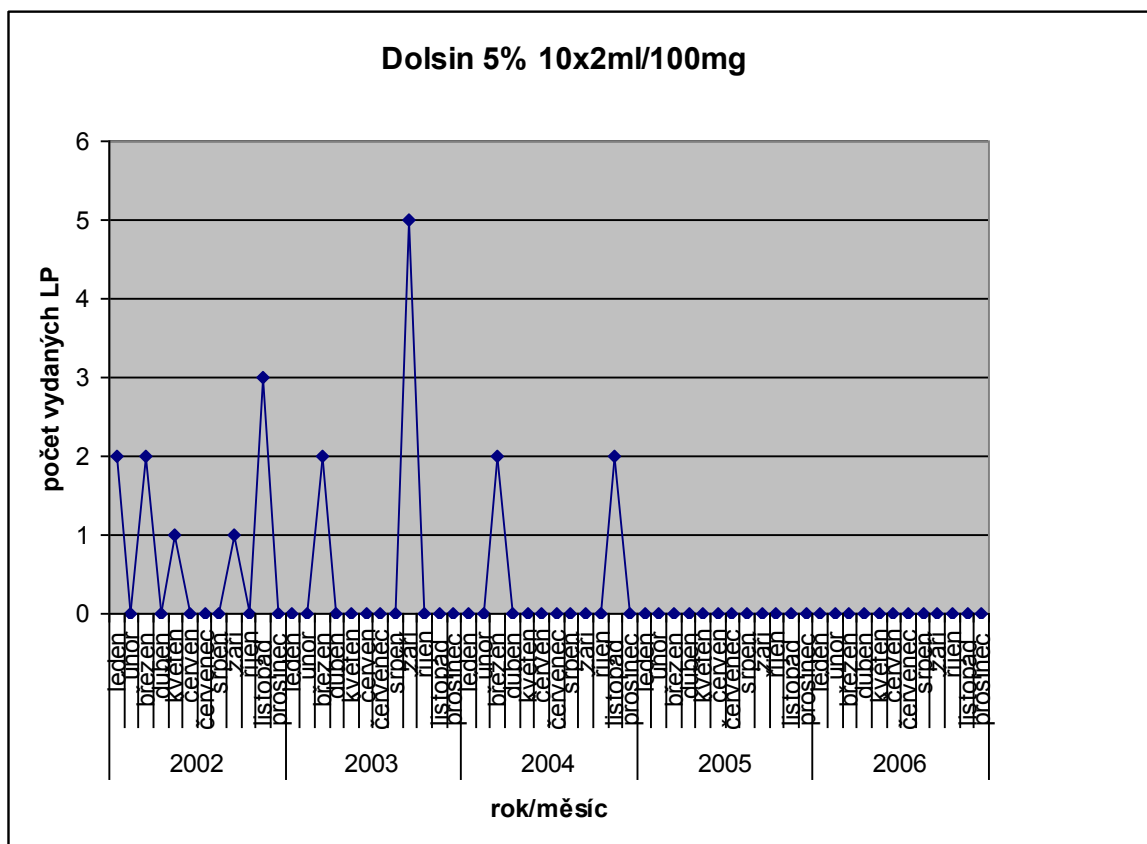


Obr. 20: Výdej Dolsin 5% 10x1ml/50mg-2006

6.4. Dolsin 5% 10x2ml/100mg

Tab. 11: Výdej přípravku Dolsin 5% 10x2ml/100mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Březen | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| Duben | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Květen | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Červen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Červenec | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Srpen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Září | 1 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| Říjen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Listopad | 3 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| Prosinec | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Celkem | 9 | 7 | 4 | 0 | 0 |



Obr. 21: Výdej přípravku Dolsin 5% 10x2ml/100mg

2002: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 9 (KOC)

2003: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 7 (KOA: 5, KOB:2)

2004: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 4 (KOC)

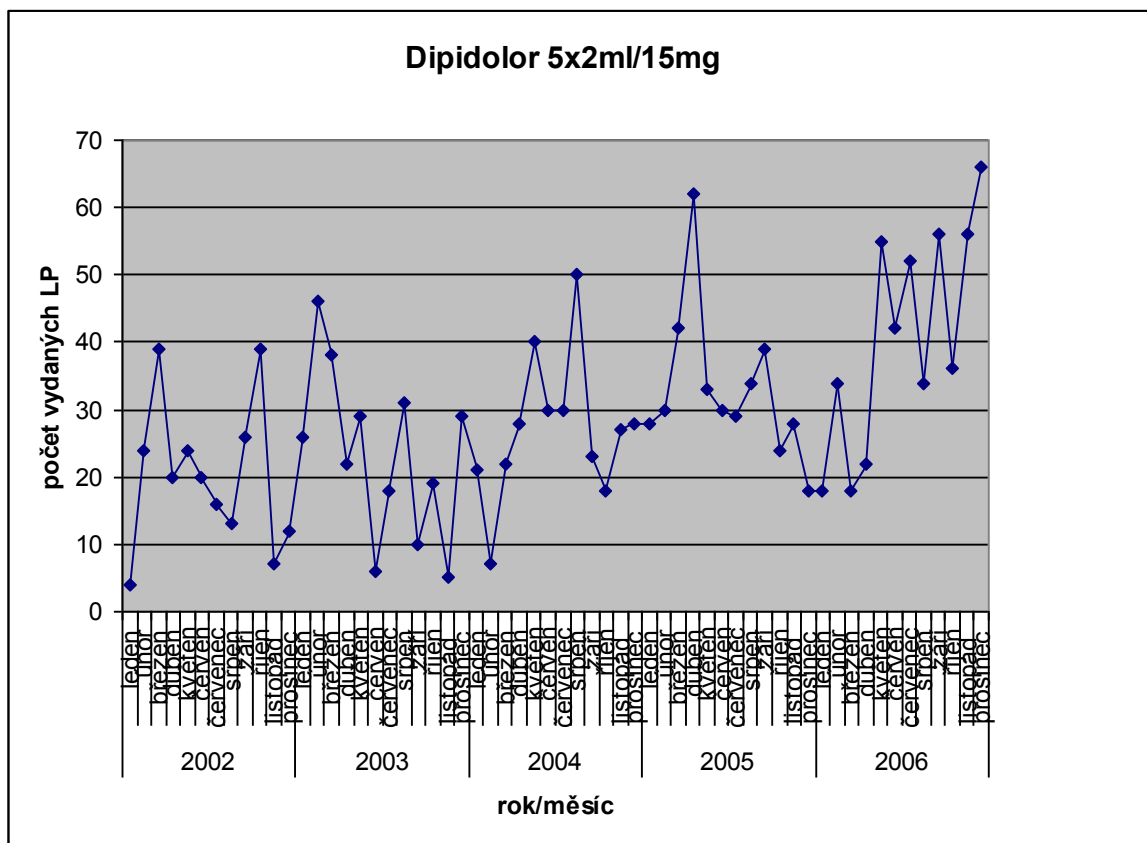
2005: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2006: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

6.5. Dipidolor 5x2ml/15mg

Tab. 12: Výdej přípravku Dipidolor 5x2ml/15mg

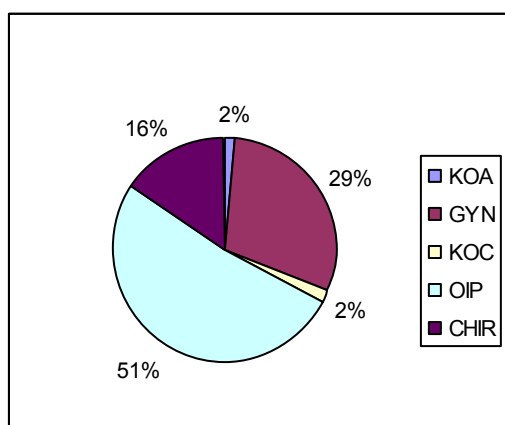
| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 4 | 26 | 21 | 28 | 18 |
| Únor | 24 | 46 | 7 | 30 | 34 |
| Březen | 39 | 38 | 22 | 42 | 18 |
| Duben | 20 | 22 | 28 | 62 | 22 |
| Květen | 24 | 29 | 40 | 33 | 55 |
| Červen | 20 | 6 | 30 | 30 | 42 |
| Červenec | 16 | 18 | 30 | 29 | 52 |
| Srpen | 13 | 31 | 50 | 34 | 34 |
| Září | 26 | 10 | 23 | 39 | 56 |
| Říjen | 39 | 19 | 18 | 24 | 36 |
| Listopad | 7 | 5 | 27 | 28 | 56 |
| Prosinec | 12 | 29 | 28 | 18 | 66 |
| Celkem | 244 | 279 | 324 | 397 | 489 |



Obr. 22: Výdej přípravku Dipidolor 5x2ml/15mg

2002: Výdej na recept: 0

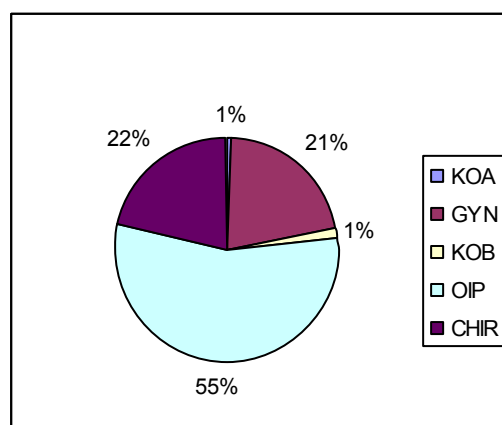
Výdej na žádanku: 244



Obr. 23: Výdej Dipidolor 5x2ml/15mg-2002

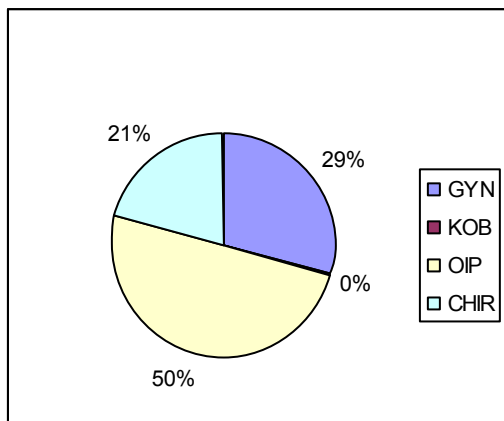
2003: Výdej na recept: 0

Výdej na žádanku: 279



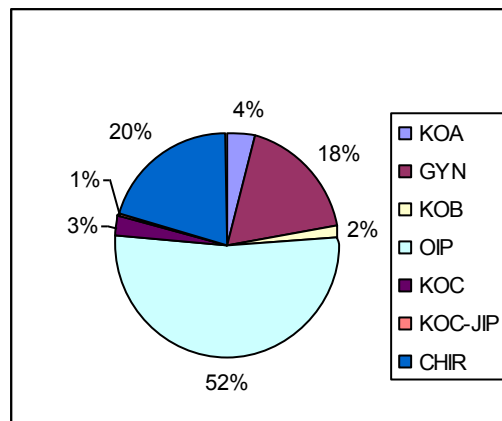
Obr. 24: Výdej Dipidolor 5x2ml/15mg-2003

2004: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 324



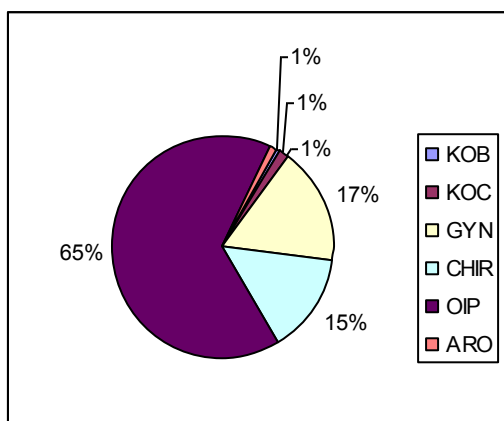
Obr. 25: Výdej Dipidolor 5x2ml/15mg-2004

2005: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 397



Obr. 26: Výdej Dipidolor 5x2ml/15mg-2005

2006: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 489

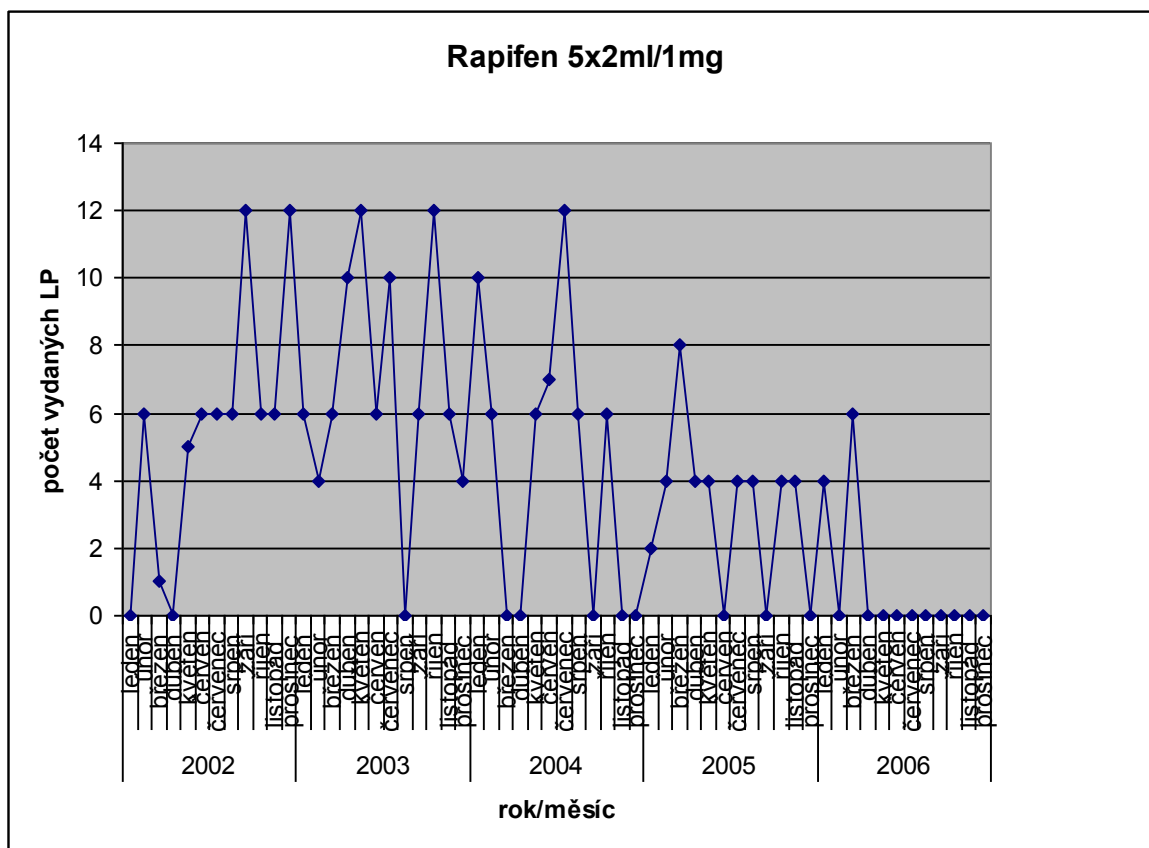


Obr. 27: Výdej Dipidolor 5x2ml/15mg-2006

6.6. Rapifen 5x2ml/1mg

Tab. 13: Výdej přípravku Rapifen 5x2ml/1mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 6 | 10 | 2 | 4 |
| Únor | 6 | 4 | 6 | 4 | 0 |
| Březen | 1 | 6 | 0 | 8 | 6 |
| Duben | 0 | 10 | 0 | 4 | 0 |
| Květen | 5 | 12 | 6 | 4 | 0 |
| Červen | 6 | 6 | 7 | 0 | 0 |
| Červenec | 6 | 10 | 12 | 4 | 0 |
| Srpen | 6 | 0 | 6 | 4 | 0 |
| Září | 12 | 6 | 0 | 0 | 0 |
| Říjen | 6 | 12 | 6 | 4 | 0 |
| Listopad | 6 | 6 | 0 | 4 | 0 |
| Prosinec | 12 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| Celkem | 66 | 82 | 53 | 38 | 10 |



Obr. 28: Výdej přípravku Rapifen 5x2ml/1mg

2002: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 66 (ARO)

2003: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 82 (ARO)

2004: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 53 (ARO)

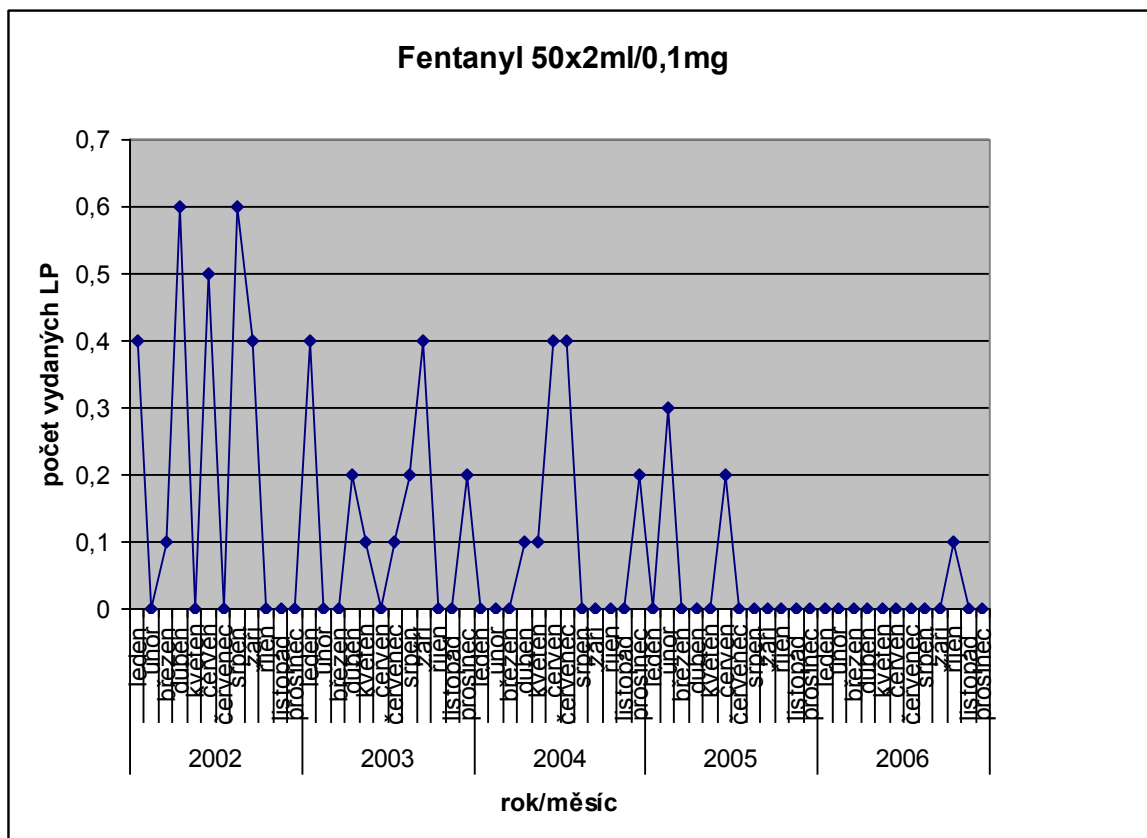
2005: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 38 (ARO)

2006: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 10 (ARO)

6.7. Fentanyl 50x2ml/0,1mg

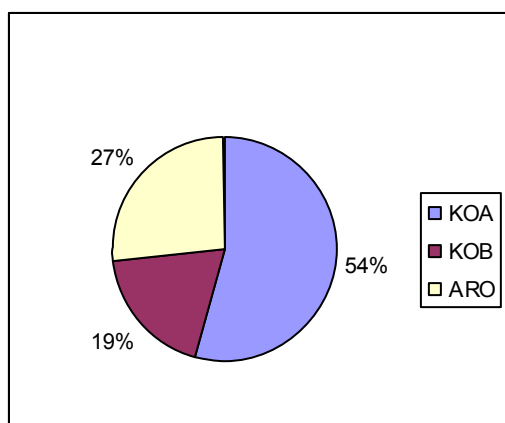
Tab. 14: Výdej přípravku Fentanyl 50x2ml/0,1mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0,4 | 0,4 | 0 | 0 | 0 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 0,3 | 0 |
| Březen | 0,1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Duben | 0,6 | 0,2 | 0,1 | 0 | 0 |
| Květen | 0 | 0,1 | 0,1 | 0 | 0 |
| Červen | 0,5 | 0 | 0,4 | 0,2 | 0 |
| Červenec | 0 | 0,1 | 0,4 | 0 | 0 |
| Srpen | 0,6 | 0,2 | 0 | 0 | 0 |
| Září | 0,4 | 0,4 | 0 | 0 | 0 |
| Říjen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,1 |
| Listopad | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Prosinec | 0 | 0,2 | 0,2 | 0 | 0 |
| Celkem | 2,6 | 1,6 | 1,2 | 0,5 | 0,1 |



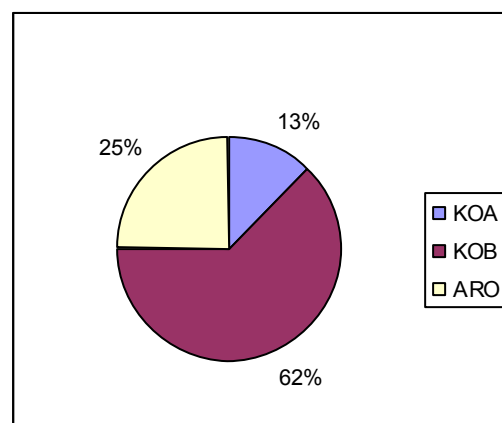
Obr. 29: Výdej přípravku Fentanyl 50x2ml/0,1mg

2002: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 2,6



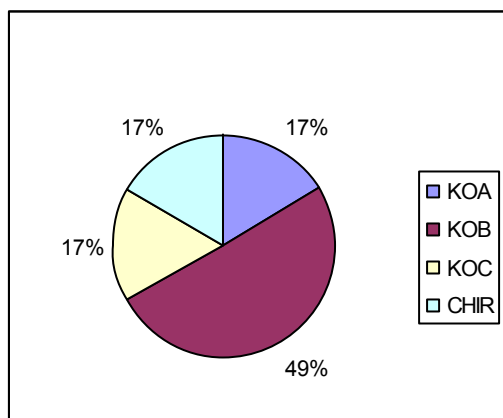
Obr. 30: Výdej Fentanyl 50x2ml/0,1mg-2002

2003: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 1,6



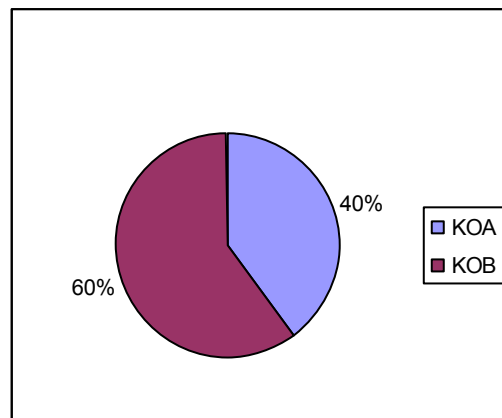
Obr. 31: Výdej Fentanyl 50x2ml/0,1mg-2003

2004: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 1,2



Obr. 32: Výdej Fentanyl 50x2ml/0,1mg-2004

2005: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0,5



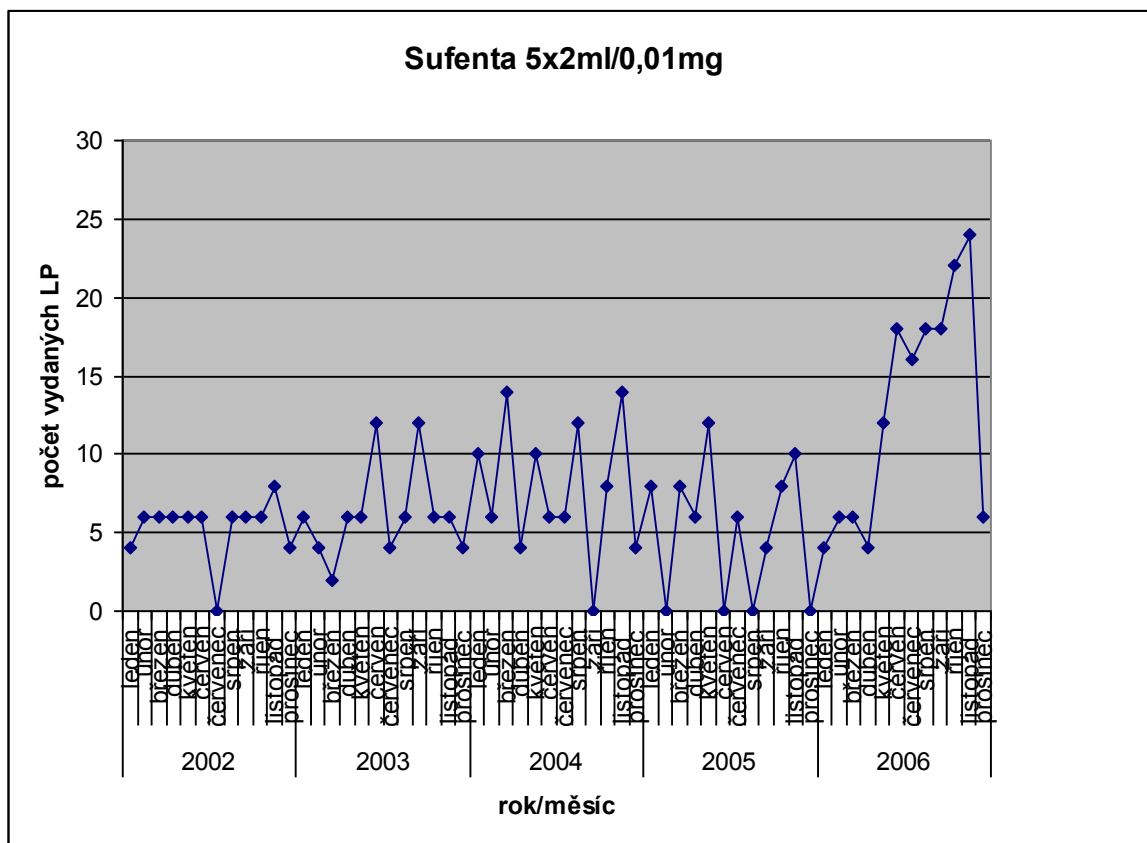
Obr. 33: Výdej Fentanyl 50x2ml/0,1mg-2005

2006: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0,1(CHIR)

6.8. Sufenta 5x2ml/0,01mg

Tab. 15: Výdej přípravku Sufenta 5x2ml/0,01mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 4 | 6 | 10 | 8 | 4 |
| Únor | 6 | 4 | 6 | 0 | 6 |
| Březen | 6 | 2 | 14 | 8 | 6 |
| Duben | 6 | 6 | 4 | 6 | 4 |
| Květen | 6 | 6 | 10 | 12 | 12 |
| Červen | 6 | 12 | 6 | 0 | 18 |
| Červenec | 0 | 4 | 6 | 6 | 16 |
| Srpen | 6 | 6 | 12 | 0 | 18 |
| Září | 6 | 12 | 0 | 4 | 18 |
| Říjen | 6 | 6 | 8 | 8 | 22 |
| Listopad | 8 | 6 | 14 | 10 | 24 |
| Prosinec | 4 | 4 | 4 | 0 | 6 |
| Celkem | 64 | 74 | 94 | 62 | 154 |



Obr. 34: Výdej přípravku Sufenta 5x2ml/0,01mg

2002: Výdej na recept: 0

Výdej na žádanku: 64 (ARO)

2003: Výdej na recept: 0

Výdej na žádanku: 74 (ARO:72, OIP:2)

2004: Výdej na recept: 0

Výdej na žádanku: 94 (ARO:88, OIP:6)

2005: Výdej na recept: 0

Výdej na žádanku: 62 (ARO:60, KOA:2)

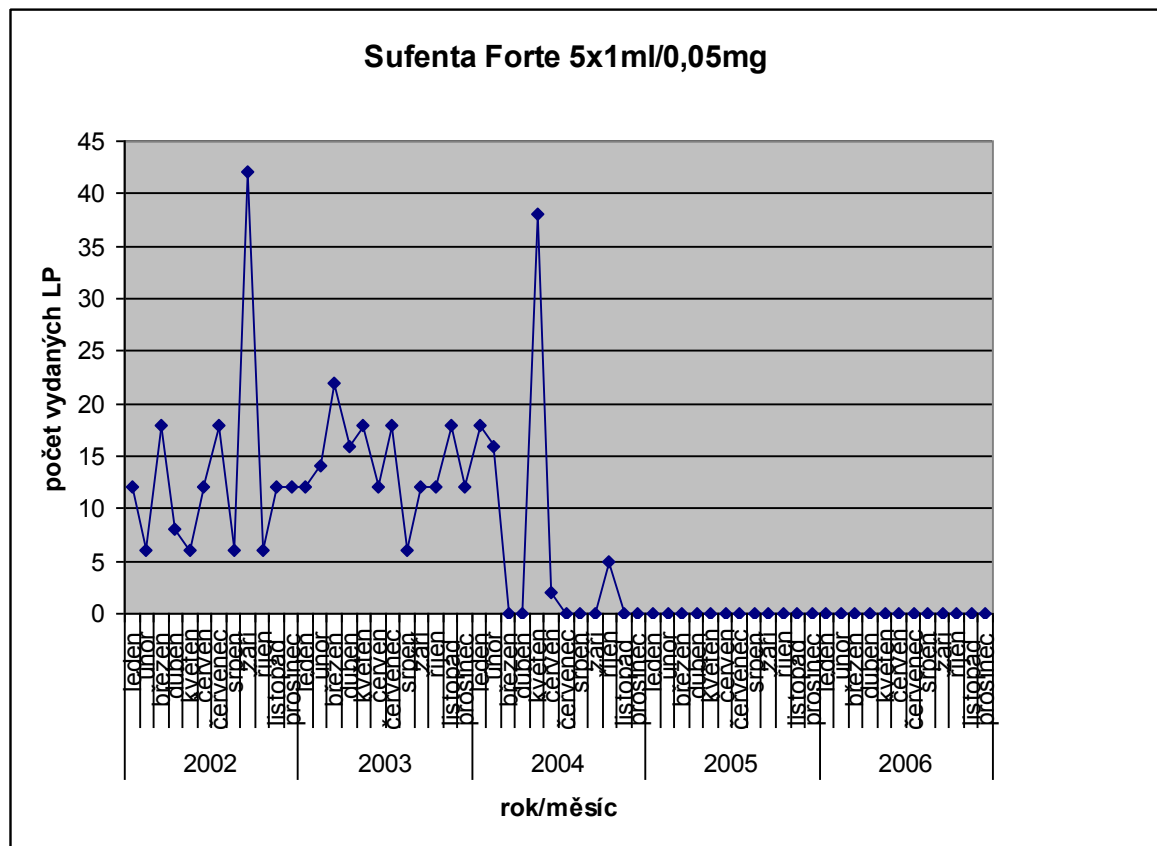
2006: Výdej na recept: 0

Výdej na žádanku: 154 (ARO)

6.9. Sufenta Forte 5x1ml/0,05mg

Tab. 16: Výdej přípravku Sufenta Forte 5x1ml/0,05mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|------------|------------|-----------|----------|----------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 12 | 12 | 18 | 0 | 0 |
| Únor | 6 | 14 | 16 | 0 | 0 |
| Březen | 18 | 22 | 0 | 0 | 0 |
| Duben | 8 | 16 | 0 | 0 | 0 |
| Květen | 6 | 18 | 38 | 0 | 0 |
| Červen | 12 | 12 | 2 | 0 | 0 |
| Červenec | 18 | 18 | 0 | 0 | 0 |
| Srpen | 6 | 6 | 0 | 0 | 0 |
| Září | 42 | 12 | 0 | 0 | 0 |
| Říjen | 6 | 12 | 5 | 0 | 0 |
| Listopad | 12 | 18 | 0 | 0 | 0 |
| Prosinec | 12 | 12 | 0 | 0 | 0 |
| Celkem | 158 | 172 | 94 | 0 | 0 |



Obr. 35: Výdej přípravku Sufenta Forte 5x1ml/0,05mg

2002: Výdej na recept: 0

Výdej na žádanku: 158(ARO:122, OIP: 36)

2003: Výdej na recept: 0

Výdej na žádanku: 172(OIP:142, ARO:30)

2004: Výdej na recept: 0

Výdej na žádanku: 79 (ARO:63, OIP:16)

2005: Výdej na recept: 0

Výdej na žádanku: 0

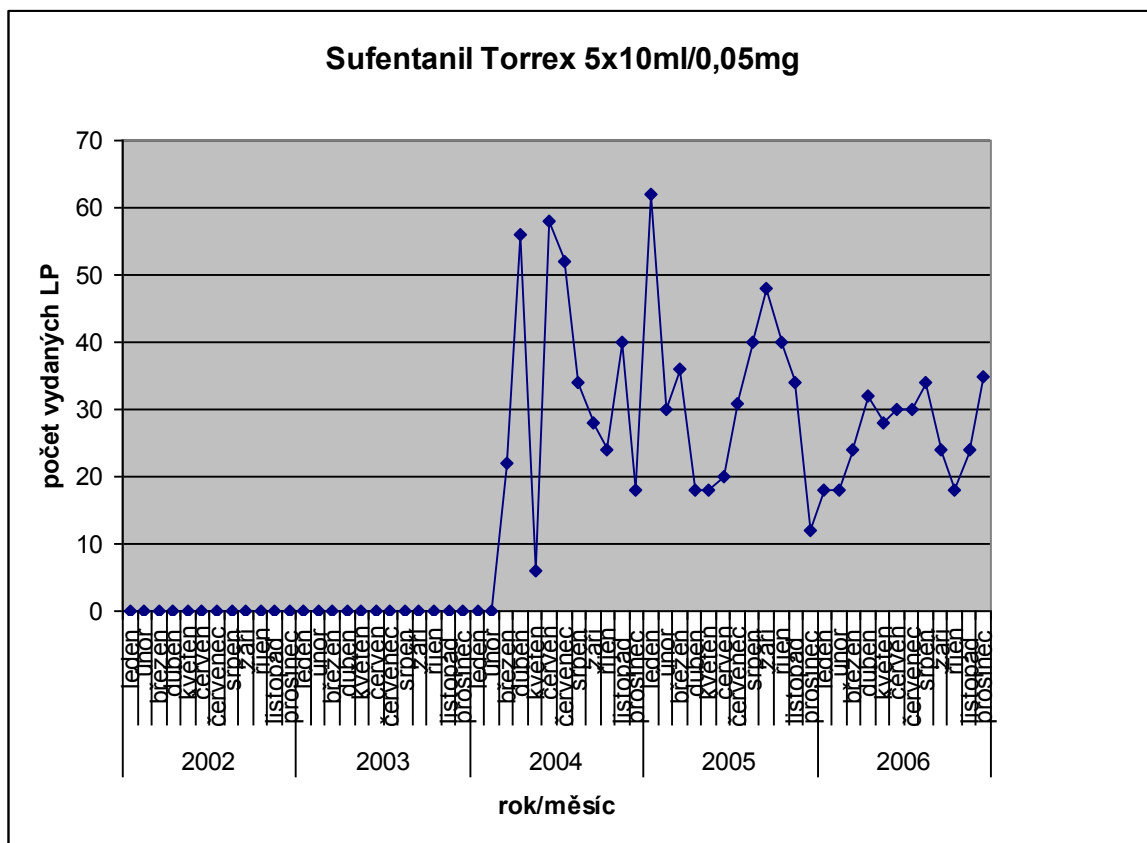
2006: Výdej na recept: 0

Výdej na žádanku: 0

6.10. Sufentanil Torrex 5x10ml/0,05mg

Tab. 17: Výdej přípravku Sufentanil Torrex 5x10ml/0,05mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|----------|------------|------------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 0 | 62 | 18 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 30 | 18 |
| Březen | 0 | 0 | 22 | 36 | 24 |
| Duben | 0 | 0 | 56 | 18 | 32 |
| Květen | 0 | 0 | 6 | 18 | 28 |
| Červen | 0 | 0 | 58 | 20 | 30 |
| Červenec | 0 | 0 | 52 | 31 | 30 |
| Srpen | 0 | 0 | 34 | 40 | 34 |
| Září | 0 | 0 | 28 | 48 | 24 |
| Říjen | 0 | 0 | 24 | 40 | 18 |
| Listopad | 0 | 0 | 40 | 34 | 24 |
| Prosinec | 0 | 0 | 18 | 12 | 35 |
| Celkem | 0 | 0 | 338 | 389 | 315 |



Obr. 36: Výdej přípravku Sufentanil Torrex 5x10ml/0,05mg

2002: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 338 (OIP:190, ARO: 148)

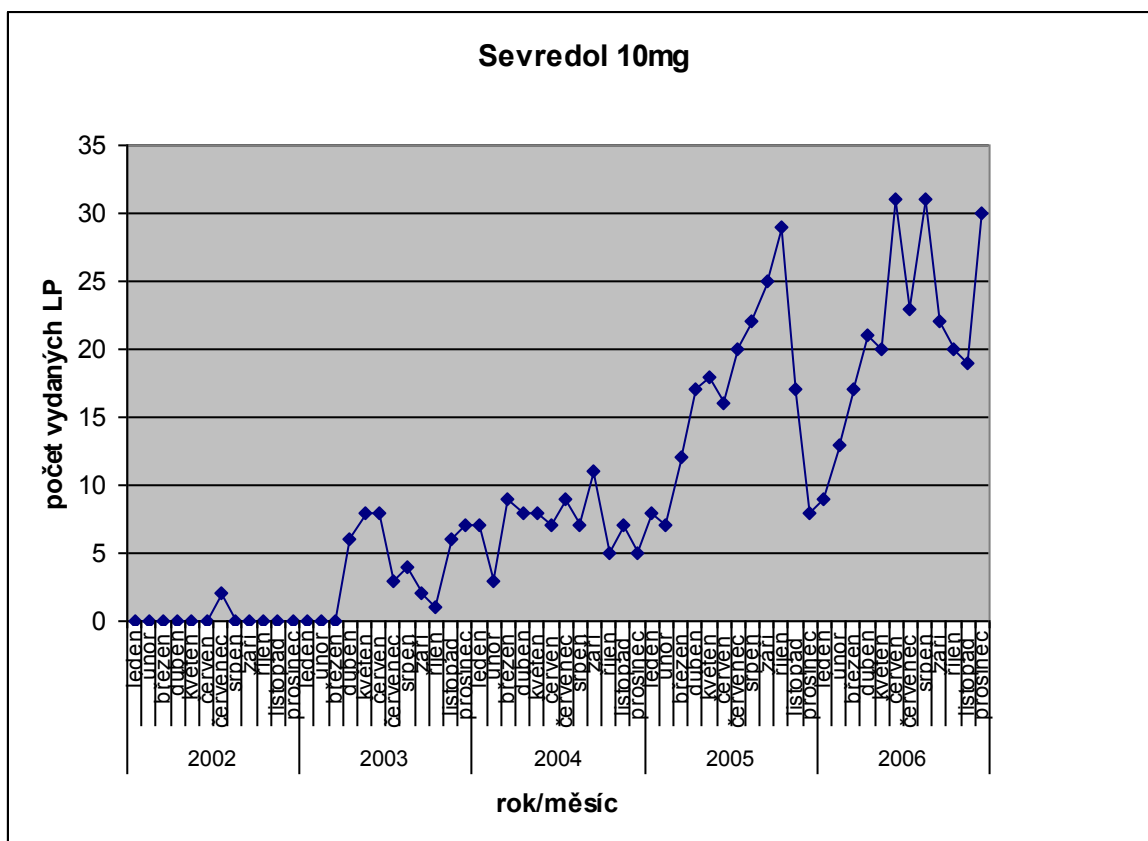
2005: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 389(ARO:237, OIP:152)

2006: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 315 (ARO:267, OIP:48)

6.11. Sevredol 10mg 28x10mg (od 2005 balení á 30tbl)

Tab. 18: Výdej přípravku Sevredol 10mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|-----------|-----------|------------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 7 | 8 | 9 |
| Únor | 0 | 0 | 3 | 7 | 13 |
| Březen | 0 | 0 | 9 | 12 | 17 |
| Duben | 0 | 6 | 8 | 17 | 21 |
| Květen | 0 | 8 | 8 | 18 | 20 |
| Červen | 0 | 8 | 7 | 16 | 31 |
| Červenec | 2 | 3 | 9 | 20 | 23 |
| Srpen | 0 | 4 | 7 | 22 | 31 |
| Září | 0 | 2 | 11 | 25 | 22 |
| Říjen | 0 | 1 | 5 | 29 | 20 |
| Listopad | 0 | 6 | 7 | 17 | 19 |
| Prosinec | 0 | 7 | 5 | 8 | 30 |
| Celkem | 2 | 45 | 86 | 199 | 256 |



Obr. 37: Výdej přípravku Sevredol 10mg

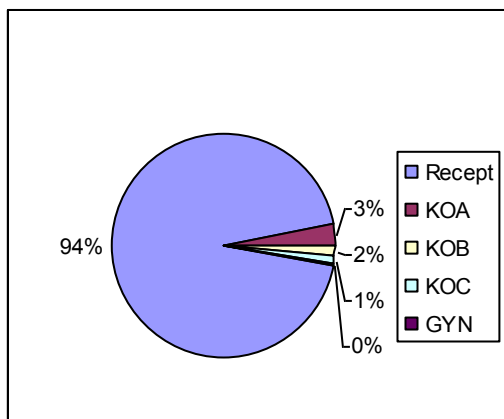
2002: Výdej na recept: 2
Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 45
Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 85
Výdej na žádanku: 1 (GYN)

2005: Výdej na recept: 199
Výdej na žádanku: 0

2006: Výdej na recept: 242
Výdej na žádanku: 14

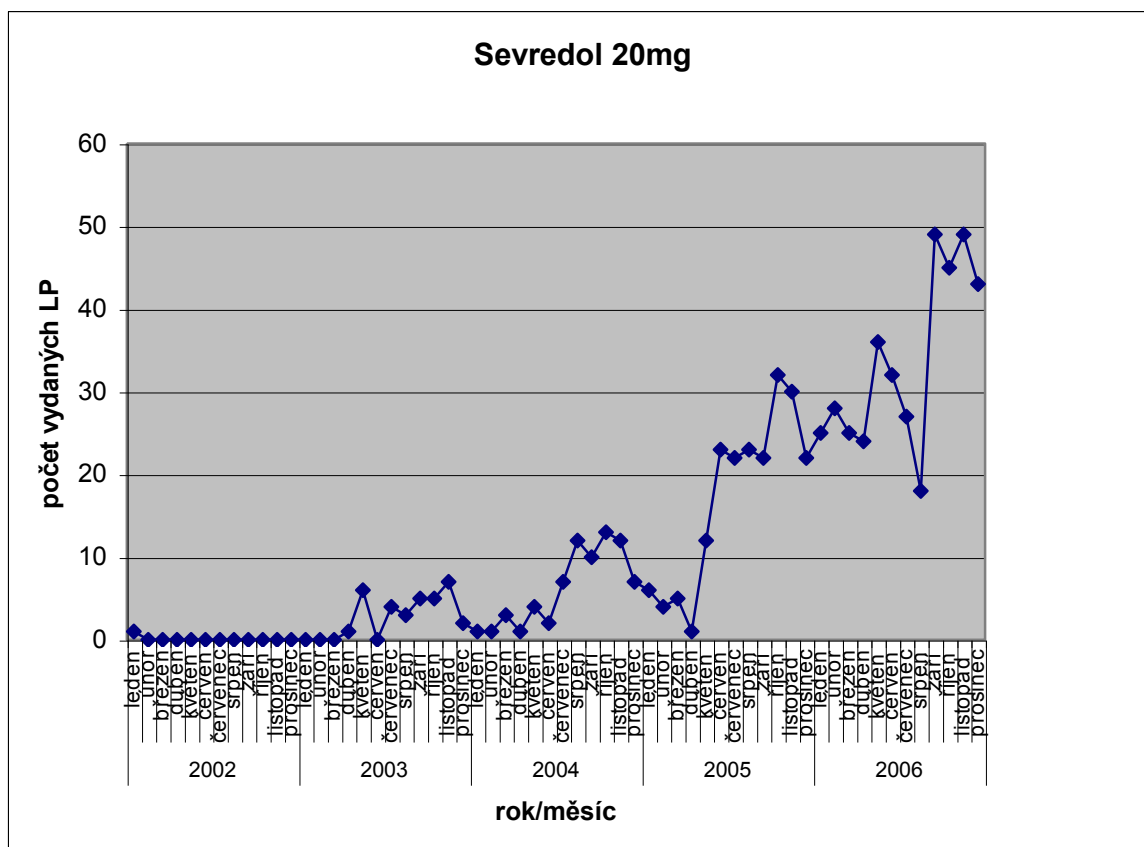


Obr. 38: Výdej Sevredol 10mg-2006

6.12. Sevredol 20mg 28x20mg (od 2005 balení á 30tbl)

Tab. 19: Výdej přípravku Sevredol 20mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|-----------|-----------|------------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 1 | 0 | 1 | 6 | 25 |
| Únor | 0 | 0 | 1 | 4 | 28 |
| Březen | 0 | 0 | 3 | 5 | 25 |
| Duben | 0 | 1 | 1 | 1 | 24 |
| Květen | 0 | 6 | 4 | 12 | 36 |
| Červen | 0 | 0 | 2 | 23 | 32 |
| Červenec | 0 | 4 | 7 | 22 | 27 |
| Srpen | 0 | 3 | 12 | 23 | 18 |
| Září | 0 | 5 | 10 | 22 | 49 |
| Říjen | 0 | 5 | 13 | 32 | 45 |
| Listopad | 0 | 7 | 12 | 30 | 49 |
| Prosinec | 0 | 2 | 7 | 22 | 43 |
| Celkem | 1 | 33 | 73 | 202 | 401 |



Obr. 39: Výdej přípravku Sevredol 20mg

2002: Výdej na recept: 0

Výdej na žádanku: 1 (KOC)

2003: Výdej na recept: 33

Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 72

Výdej na žádanku: 1 (GYN)

2005: Výdej na recept: 201

Výdej na žádanku: 1 (GYN)

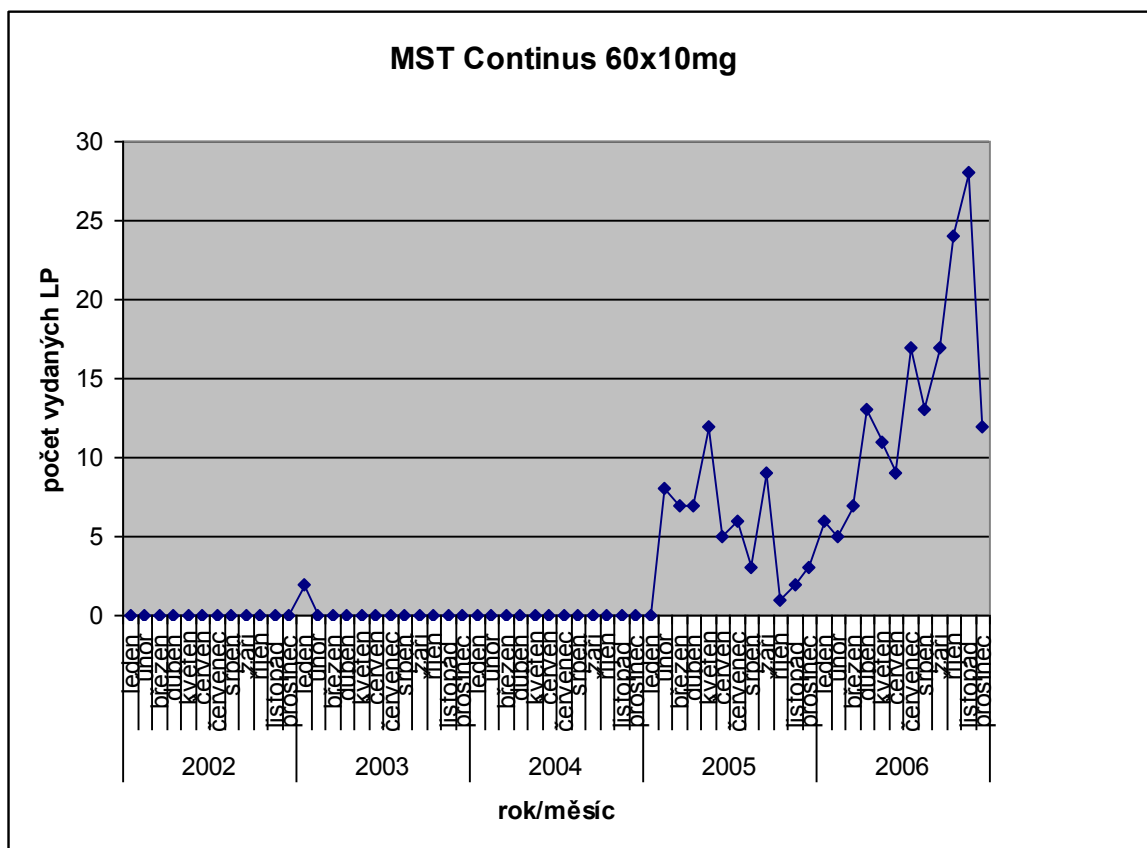
2006: Výdej na recept: 398

Výdej na žádanku: 3 (KOA)

6.13. MST Continus 10 mg 60x10mg

Tab. 20: Výdej přípravku MST Continus 10mg 60x10mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|-----------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 2 | 0 | 0 | 6 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 8 | 5 |
| Březen | 0 | 0 | 0 | 7 | 7 |
| Duben | 0 | 0 | 0 | 7 | 13 |
| Květen | 0 | 0 | 0 | 12 | 11 |
| Červen | 0 | 0 | 0 | 5 | 9 |
| Červenec | 0 | 0 | 0 | 6 | 17 |
| Srpen | 0 | 0 | 0 | 3 | 13 |
| Září | 0 | 0 | 0 | 9 | 17 |
| Říjen | 0 | 0 | 0 | 1 | 24 |
| Listopad | 0 | 0 | 0 | 2 | 28 |
| Prosinec | 0 | 0 | 0 | 3 | 12 |
| Celkem | 0 | 2 | 0 | 63 | 162 |



Obr. 40: Výdej přípravku MST Continus 10mg 60x10mg

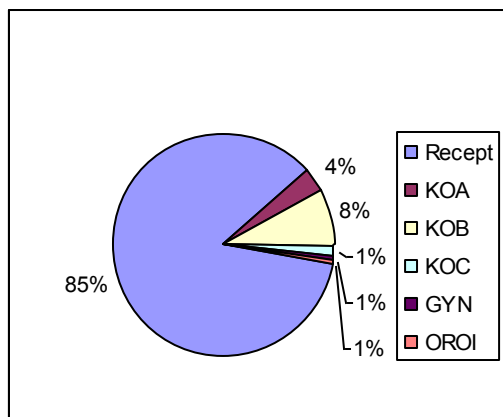
2002: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 2
Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2005: Výdej na recept: 61
Výdej na žádanku: 2 (KOC, GYN)

2006: Výdej na recept: 139
Výdej na žádanku: 23

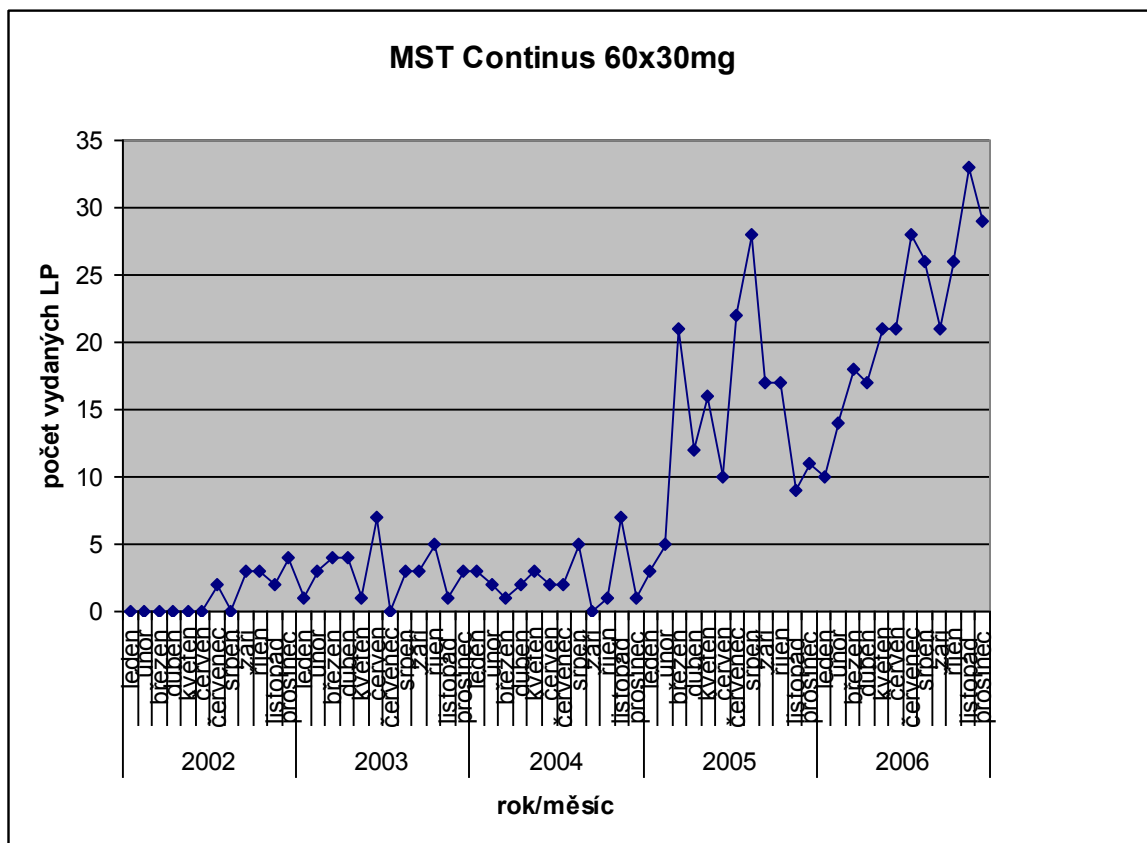


Obr. 41: Výdej MST Continus 10 mg 60x10mg-2006

6.14. MST Continus 30mg 60x30mg

Tab. 21: Výdej přípravku MST Continus 30mg 60x30mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 1 | 3 | 3 | 10 |
| Únor | 0 | 3 | 2 | 5 | 14 |
| Březen | 0 | 4 | 1 | 21 | 18 |
| Duben | 0 | 4 | 2 | 12 | 17 |
| Květen | 0 | 1 | 3 | 16 | 21 |
| Červen | 0 | 7 | 2 | 10 | 21 |
| Červenec | 2 | 0 | 2 | 22 | 28 |
| Srpen | 0 | 3 | 5 | 28 | 26 |
| Září | 3 | 3 | 0 | 17 | 21 |
| Říjen | 3 | 5 | 1 | 17 | 26 |
| Listopad | 2 | 1 | 7 | 9 | 33 |
| Prosinec | 4 | 3 | 1 | 11 | 29 |
| Celkem | 14 | 35 | 29 | 171 | 264 |



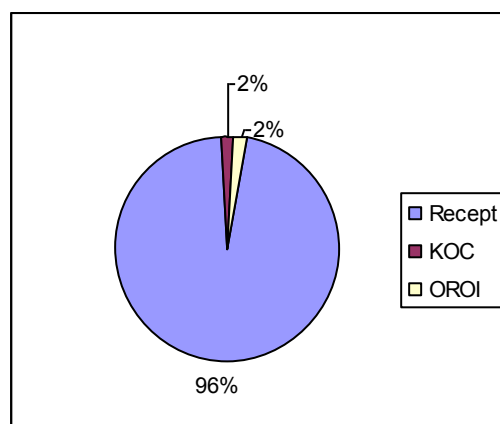
Obr. 42: Výdej přípravku MST Continus 30mg 60x30mg

2002: Výdej na recept: 14
Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 34
Výdej na žádanku: 1 (OROI)

2004: Výdej na recept: 28
Výdej na žádanku: 1 (OROI)

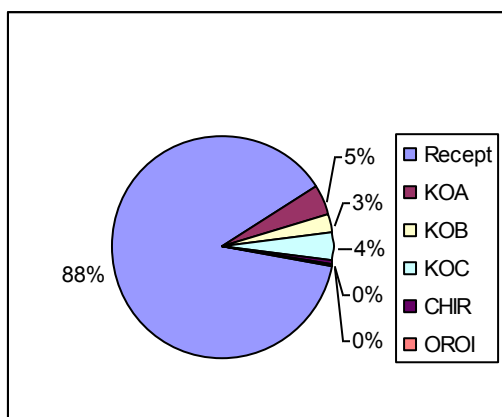
2005: Výdej na recept: 165
Výdej na žádanku: 6



Obr.43: Výdej MST Continus 30mg 60x30mg-2005

2006: Výdej na recept: 233

Výdej na žádanku: 31

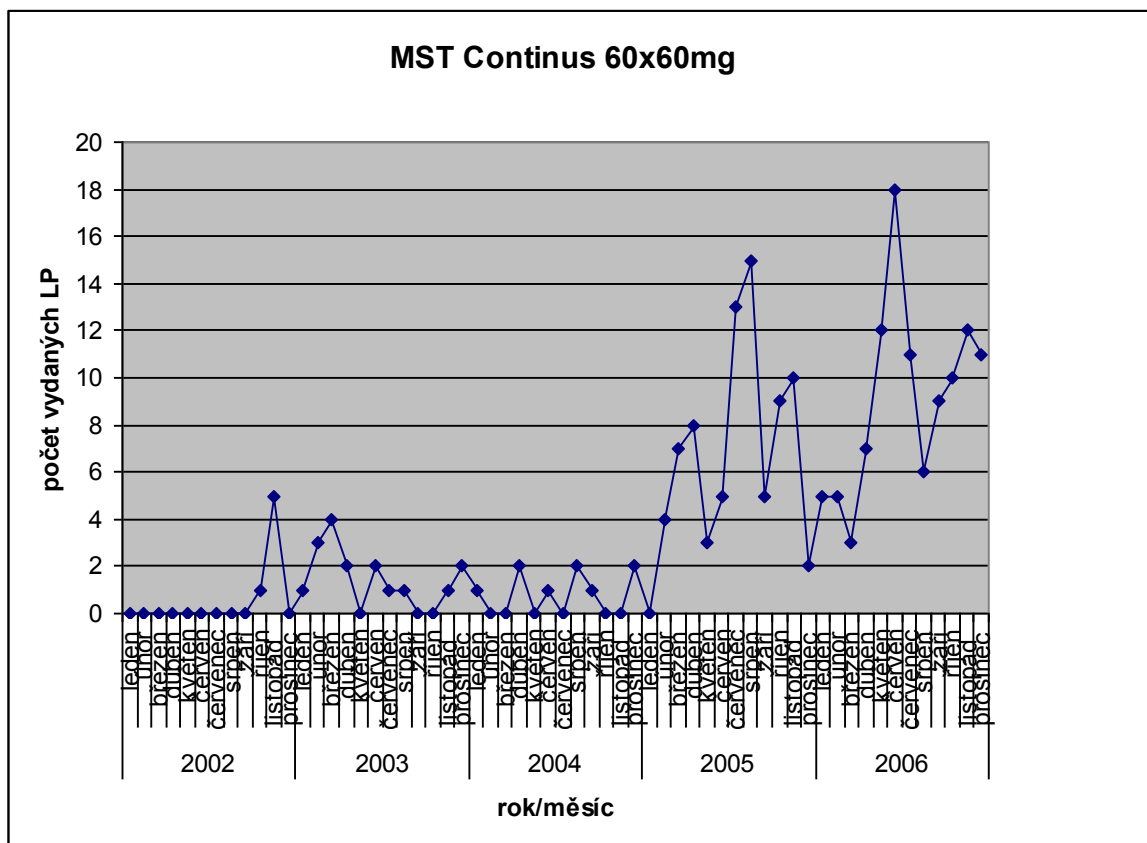


Obr. 44: Výdej MST Continus 30mg 60x30mg-2006

6.15. MST Continus 60mg 60x60mg

Tab. 22: Výdej přípravku MST Continus 60mg 60x60mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|-----------|----------|-----------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 1 | 1 | 0 | 5 |
| Únor | 0 | 3 | 0 | 4 | 5 |
| Březen | 0 | 4 | 0 | 7 | 3 |
| Duben | 0 | 2 | 2 | 8 | 7 |
| Květen | 0 | 0 | 0 | 3 | 12 |
| Červen | 0 | 2 | 1 | 5 | 18 |
| Červenec | 0 | 1 | 0 | 13 | 11 |
| Srpen | 0 | 1 | 2 | 15 | 6 |
| Září | 0 | 0 | 1 | 5 | 9 |
| Říjen | 1 | 0 | 0 | 9 | 10 |
| Listopad | 5 | 1 | 0 | 10 | 12 |
| Prosinec | 0 | 2 | 2 | 2 | 11 |
| Celkem | 6 | 17 | 9 | 81 | 109 |



Obr. 45: Výdej přípravku MST Continus 60mg 60x60mg

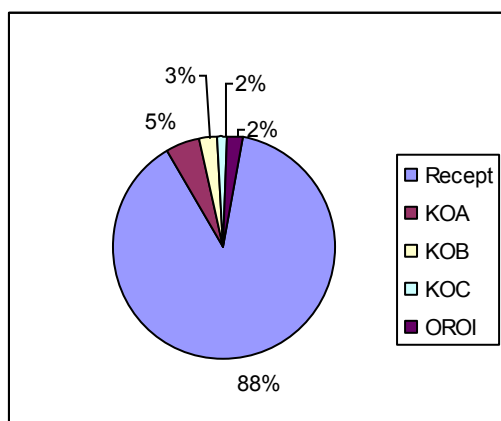
2002: Výdej na recept: 6
Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 17
Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 9
Výdej na žádanku: 0

2005: Výdej na recept: 80
Výdej na žádanku: 1 (KOC)

2006: Výdej na recept: 97
Výdej na žádanku: 12

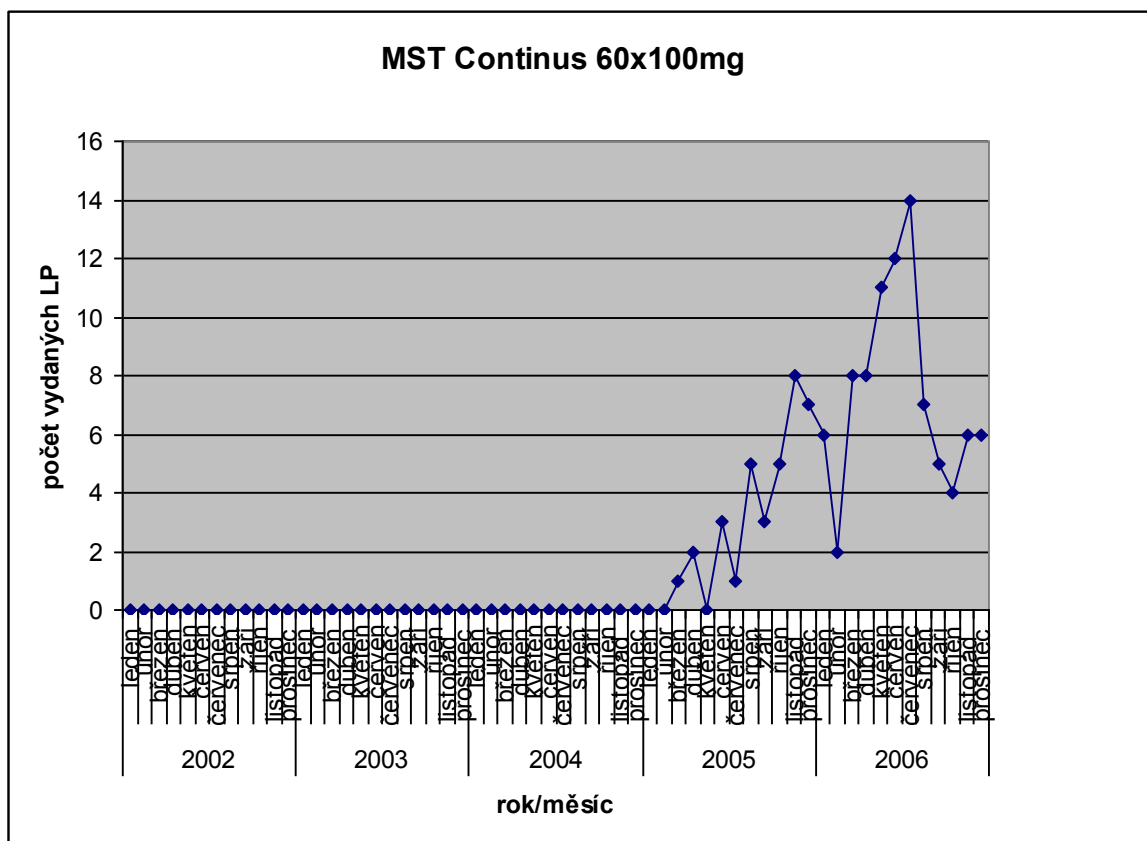


Obr. 46: Výdej MST Continus 60mg 60x60mg-2006

6.16. MST Continus 100mg 60x100mg

Tab. 23: Výdej přípravku MST Continus 100 mg 60x100mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Březen | 0 | 0 | 0 | 1 | 8 |
| Duben | 0 | 0 | 0 | 2 | 8 |
| Květen | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 |
| Červen | 0 | 0 | 0 | 3 | 12 |
| Červenec | 0 | 0 | 0 | 1 | 14 |
| Srpen | 0 | 0 | 0 | 5 | 7 |
| Září | 0 | 0 | 0 | 3 | 5 |
| Říjen | 0 | 0 | 0 | 5 | 4 |
| Listopad | 0 | 0 | 0 | 8 | 6 |
| Prosinec | 0 | 0 | 0 | 7 | 6 |
| Celkem | 0 | 0 | 0 | 35 | 89 |



Obr. 47: Výdej přípravku MST Continus 100mg 60x100mg

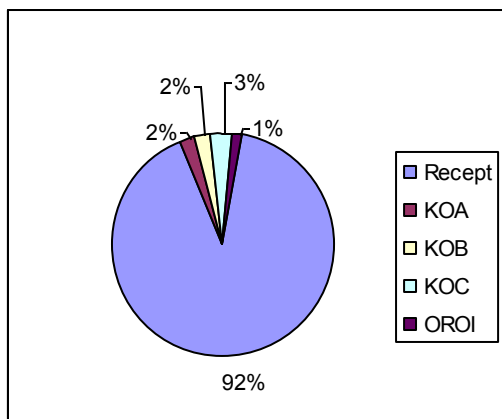
2002: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2005: Výdej na recept: 17
Výdej na žádanku: 0

2006: Výdej na recept: 81
Výdej na žádanku: 8

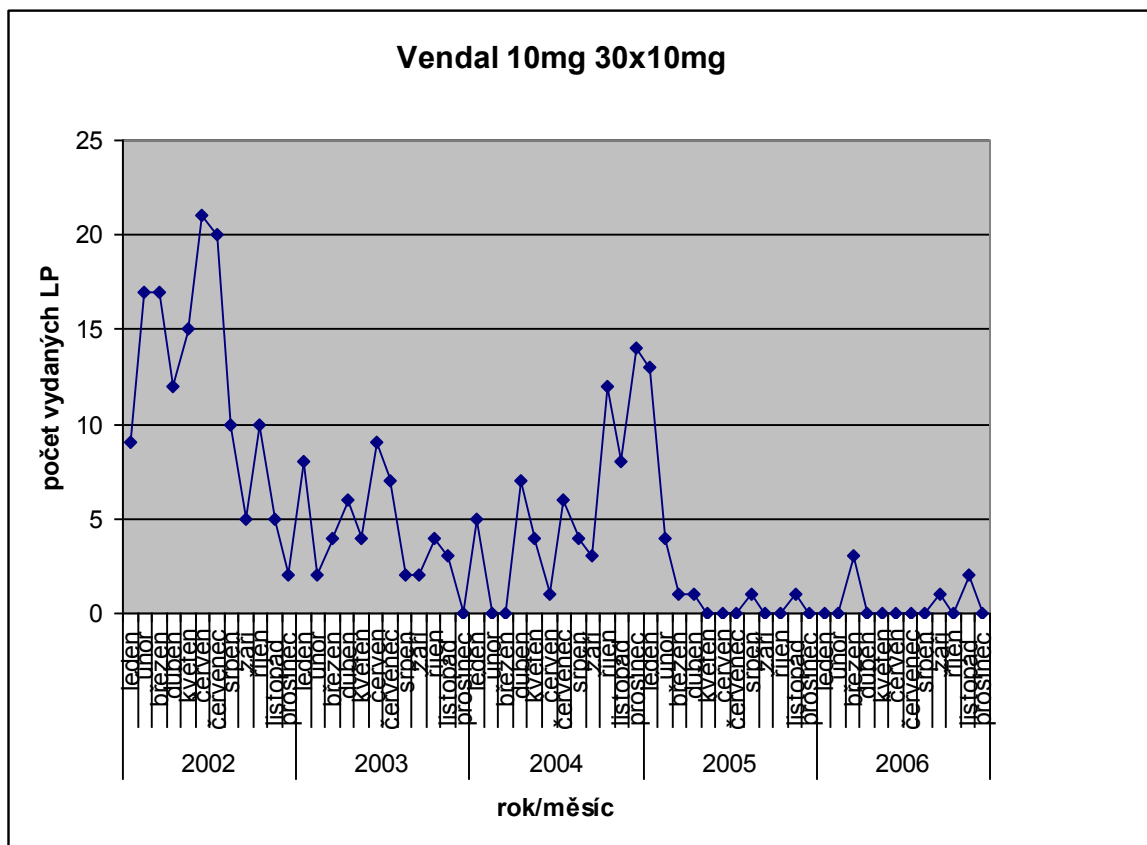


Obr. 48: Výdej MST Continus 100mg 60x100mg-2006

6.17. Vendal retard 10mg 30x10mg

Tab. 24: Výdej přípravku Vendal retard 10mg 30x10mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|-----------------|------------|-----------|-----------|-----------|----------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 9 | 8 | 5 | 13 | 0 |
| Únor | 17 | 2 | 0 | 4 | 0 |
| Březen | 17 | 4 | 0 | 1 | 3 |
| Duben | 12 | 6 | 7 | 1 | 0 |
| Květen | 15 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| Červen | 21 | 9 | 1 | 0 | 0 |
| Červenec | 20 | 7 | 6 | 0 | 0 |
| Srpen | 10 | 2 | 4 | 1 | 0 |
| Září | 5 | 2 | 3 | 0 | 1 |
| Říjen | 10 | 4 | 12 | 0 | 0 |
| Listopad | 5 | 3 | 8 | 1 | 2 |
| Prosinec | 2 | 0 | 14 | 0 | 0 |
| Celkem | 143 | 51 | 64 | 21 | 6 |



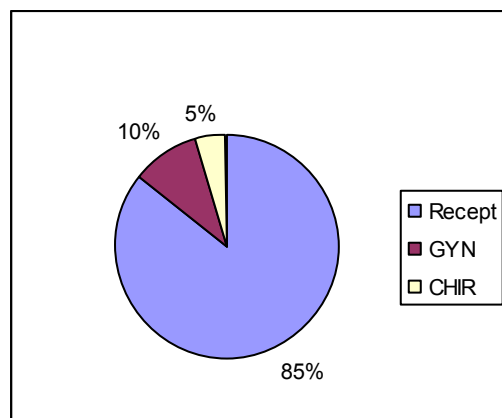
Obr. 49: Výdej přípravku Vendal retard 10mg 30x10mg

2002: Výdej na recept: 143
 Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 51
 Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 64
 Výdej na žádanku: 0

2005: Výdej na recept: 18
 Výdej na žádanku: 3



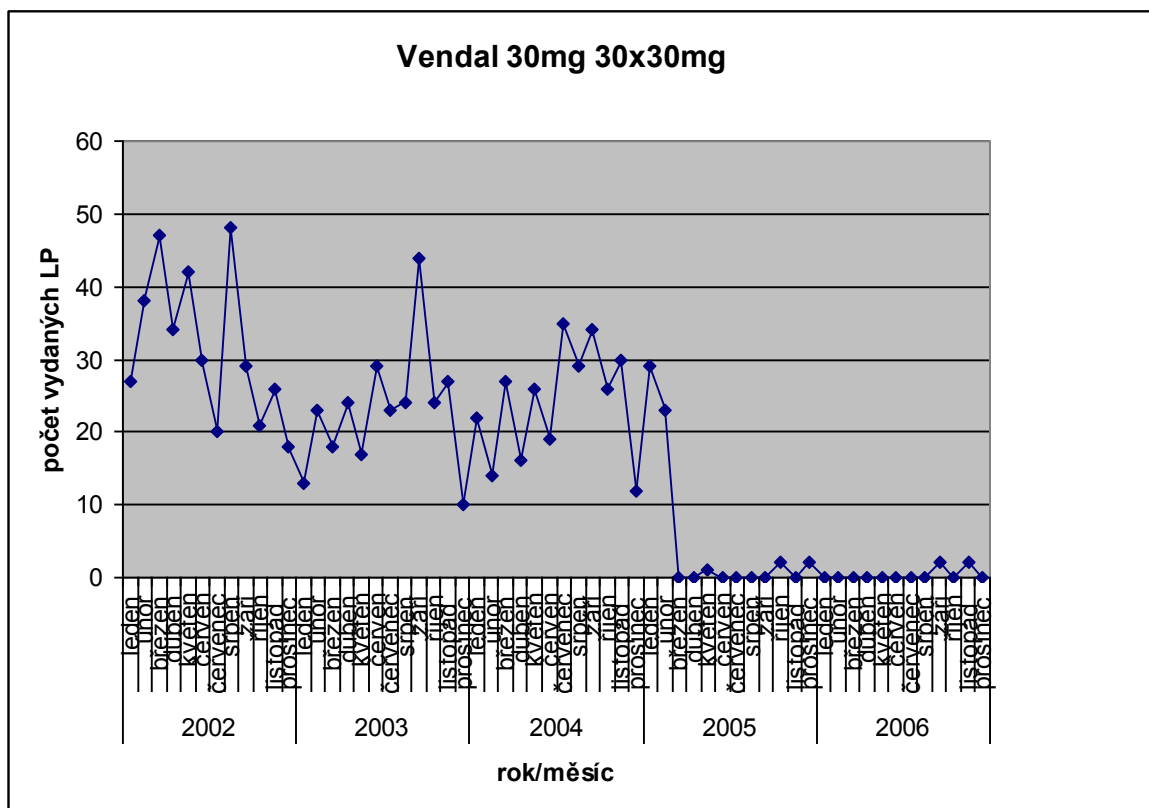
Obr. 50: Výdej Vendal retard 10mg 30x10mg

2006: Výdej na recept: 5
 Výdej na žádanku: 1 (KOA)

6.18. Vendal retard 30mg 30x30mg

Tab. 25: Výdej přípravku Vendal retard 30mg 30x30mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|------------|------------|------------|-----------|----------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 27 | 13 | 22 | 29 | 0 |
| Únor | 38 | 23 | 14 | 23 | 0 |
| Březen | 47 | 18 | 27 | 0 | 0 |
| Duben | 34 | 24 | 16 | 0 | 0 |
| Květen | 42 | 17 | 26 | 1 | 0 |
| Červen | 30 | 29 | 19 | 0 | 0 |
| Červenec | 20 | 23 | 35 | 0 | 0 |
| Srpen | 48 | 24 | 29 | 0 | 0 |
| Září | 29 | 44 | 34 | 0 | 2 |
| Říjen | 21 | 24 | 26 | 2 | 0 |
| Listopad | 26 | 27 | 30 | 0 | 2 |
| Prosinec | 18 | 10 | 12 | 2 | 0 |
| Celkem | 380 | 276 | 290 | 57 | 4 |



Obr. 51: Výdej přípravku Vendal retard 30mg 30x30mg

2002: Výdej na recept: 374
Výdej na žádanku: 6 (KOB:2, OROI: 4)

2003: Výdej na recept: 274
Výdej na žádanku: 2 (GYN)

2004: Výdej na recept: 287
Výdej na žádanku: 3 (GYN: 2, CHIR: 1)

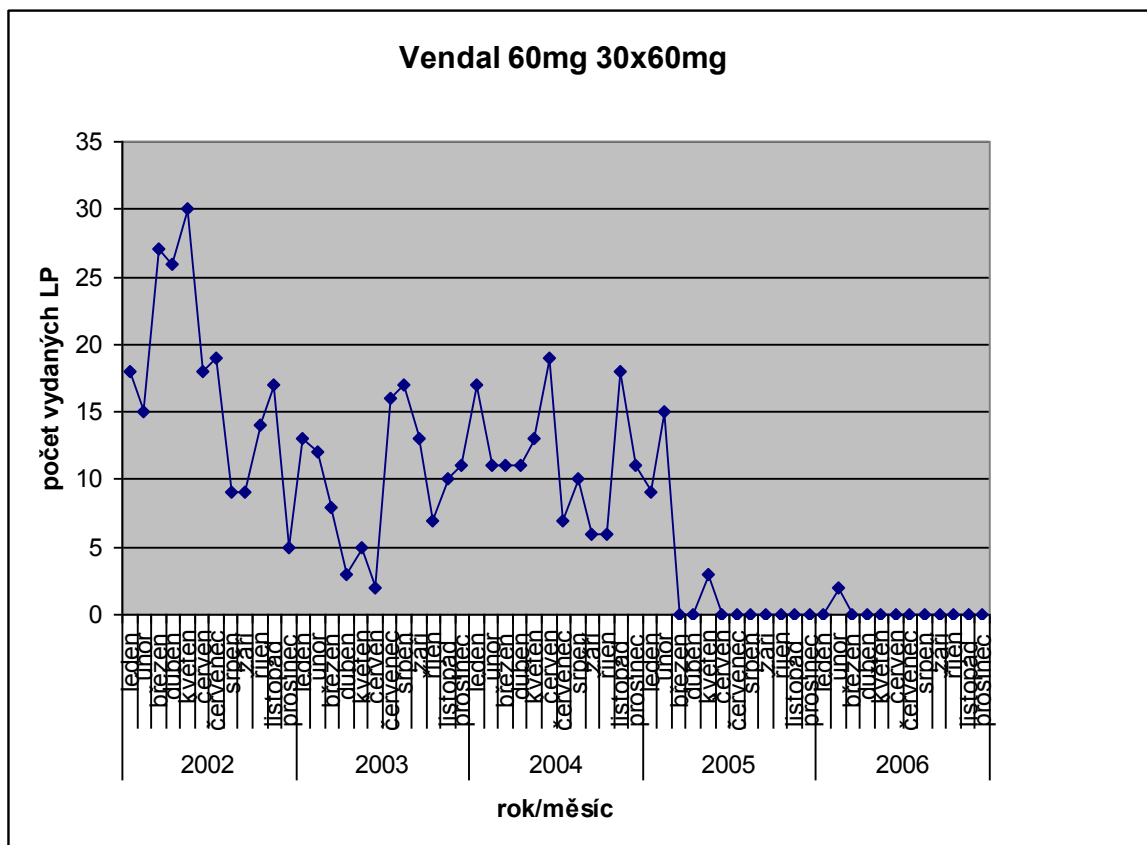
2005: Výdej na recept: 56
Výdej na žádanku: 1 (GYN)

2006: Výdej na recept: 3
Výdej na žádanku: 1 (CHIR)

6.19. Vendal retard 60mg 30x60mg

Tab. 26: Výdej přípravku Vendal retard 60mg 30x60mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|------------|------------|------------|-----------|----------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 18 | 13 | 17 | 9 | 0 |
| Únor | 15 | 12 | 11 | 15 | 2 |
| Březen | 27 | 8 | 11 | 0 | 0 |
| Duben | 26 | 3 | 11 | 0 | 0 |
| Květen | 30 | 5 | 13 | 3 | 0 |
| Červen | 18 | 2 | 19 | 0 | 0 |
| Červenec | 19 | 16 | 7 | 0 | 0 |
| Srpen | 9 | 17 | 10 | 0 | 0 |
| Září | 9 | 13 | 6 | 0 | 0 |
| Říjen | 14 | 7 | 6 | 0 | 0 |
| Listopad | 17 | 10 | 18 | 0 | 0 |
| Prosinec | 5 | 11 | 11 | 0 | 0 |
| Celkem | 207 | 117 | 140 | 27 | 2 |



Obr. 52: Výdej přípravku Vendal retard 60mg 30x60mg

2002: Výdej na recept: 203
 Výdej na žádanku: 4 (OROI)

2003: Výdej na recept: 117
 Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 138
 Výdej na žádanku: 2 (GYN)

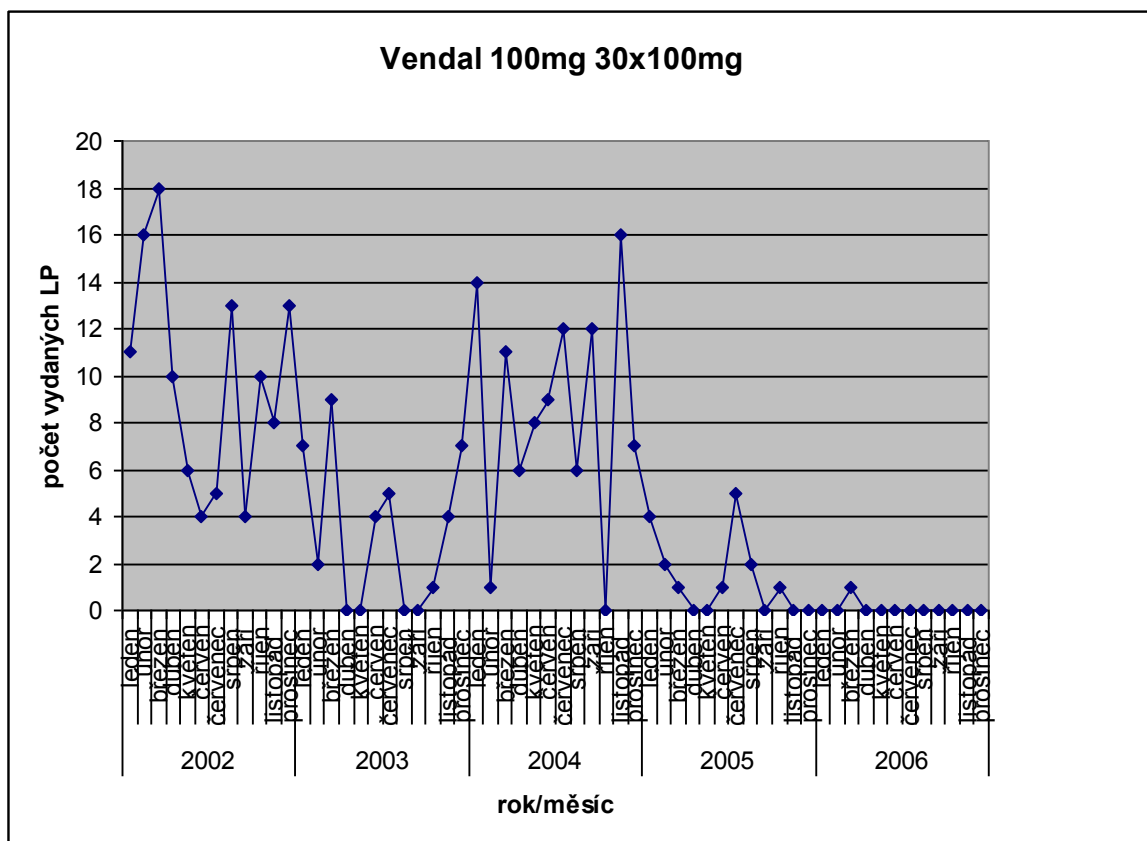
2005: Výdej na recept: 27
 Výdej na žádanku: 0

2006: Výdej na recept: 1
 Výdej na žádanku: 1 (KOA)

6.20. Vendal retard 100mg 30x100mg

Tab. 27: Výdej přípravku Vendal retard 100mg 30x100mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|------------|-----------|------------|-----------|----------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 11 | 7 | 14 | 4 | 0 |
| Únor | 16 | 2 | 1 | 2 | 0 |
| Březen | 18 | 9 | 11 | 1 | 1 |
| Duben | 10 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Květen | 6 | 0 | 8 | 0 | 0 |
| Červen | 4 | 4 | 9 | 1 | 0 |
| Červenec | 5 | 5 | 12 | 5 | 0 |
| Srpen | 13 | 0 | 6 | 2 | 0 |
| Září | 4 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| Říjen | 10 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Listopad | 8 | 4 | 16 | 0 | 0 |
| Prosinec | 13 | 7 | 7 | 0 | 0 |
| Celkem | 118 | 39 | 102 | 16 | 1 |



Obr. 53: Výdej přípravku Vendal retard 100mg 30x100mg

2002: Výdej na recept: 115
Výdej na žádanku: 3 (OROI:2, KOB:1)

2003: Výdej na recept: 38
Výdej na žádanku: 1 (OROI)

2004: Výdej na recept: 100
Výdej na žádanku: 2 (OROI)

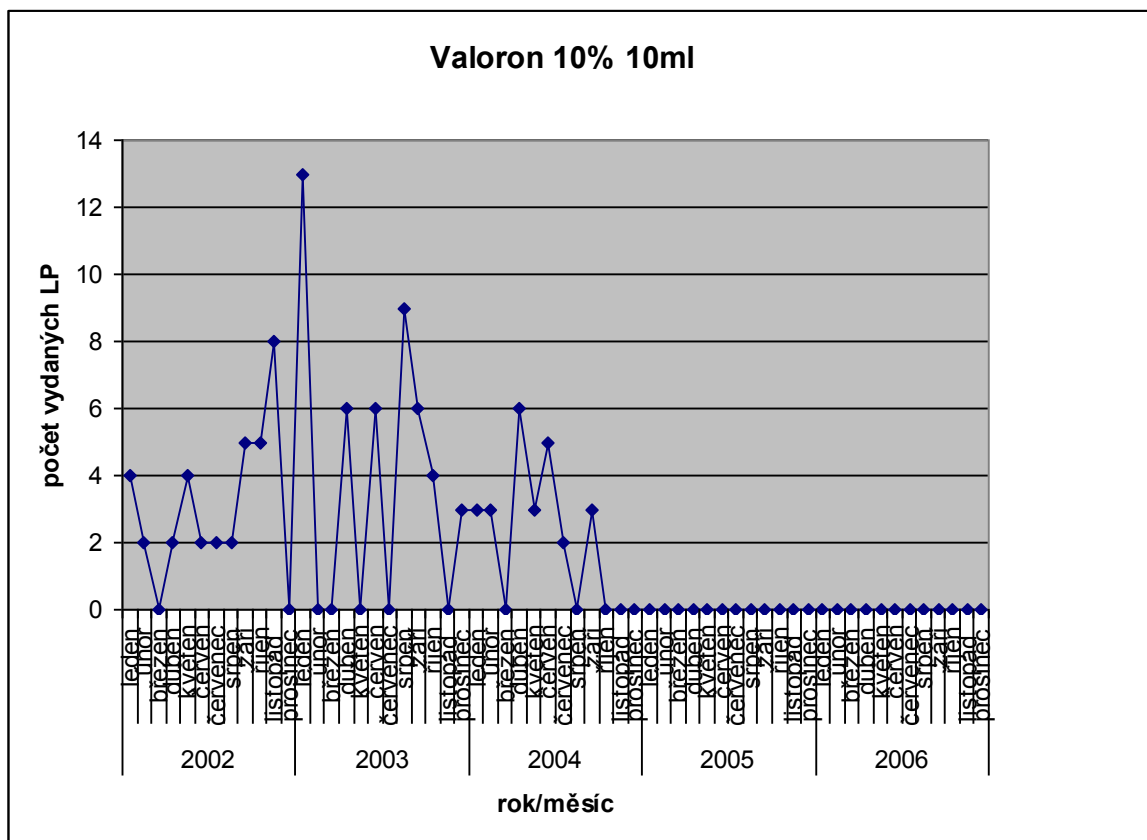
2005: Výdej na recept: 16
Výdej na žádanku: 0

2006: Výdej na recept: 1
Výdej na žádanku: 0

6.21. Valoron 10% 10ml

Tab. 28: Výdej přípravku Valoron 10% 10ml

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 4 | 13 | 3 | 0 | 0 |
| Únor | 2 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| Březen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Duben | 2 | 6 | 6 | 0 | 0 |
| Květen | 4 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| Červen | 2 | 6 | 5 | 0 | 0 |
| Červenec | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| Srpen | 2 | 9 | 0 | 0 | 0 |
| Září | 5 | 6 | 3 | 0 | 0 |
| Říjen | 5 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| Listopad | 8 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Prosinec | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Celkem | 36 | 47 | 25 | 0 | 0 |



Obr. 54: Výdej přípravku Valoron 10% 10ml

2002: Výdej na recept: 36
Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 46
Výdej na žádanku: 1 (KOC)

2004: Výdej na recept: 25
Výdej na žádanku: 0

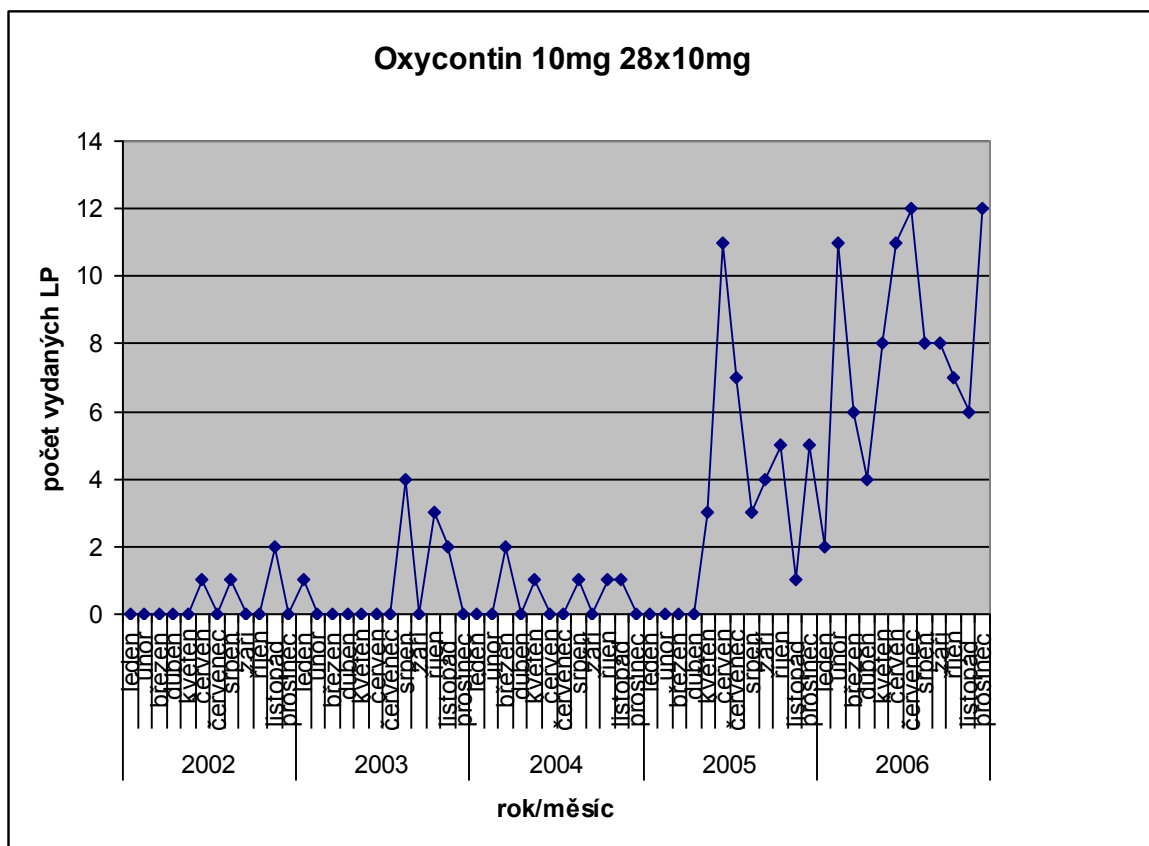
2005: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2006: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

6.22. Oxycontin 10mg 28x10mg (od 10/2005 balení á 30tbl)

Tab. 29: Výdej přípravku Oxycontin 10mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|-----------|----------|-----------|-----------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 |
| Březen | 0 | 0 | 2 | 0 | 6 |
| Duben | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Květen | 0 | 0 | 1 | 3 | 8 |
| Červen | 1 | 0 | 0 | 11 | 11 |
| Červenec | 0 | 0 | 0 | 7 | 12 |
| Srpen | 1 | 4 | 1 | 3 | 8 |
| Září | 0 | 0 | 0 | 4 | 8 |
| Říjen | 0 | 3 | 1 | 5 | 7 |
| Listopad | 2 | 2 | 1 | 1 | 6 |
| Prosinec | 0 | 0 | 0 | 5 | 12 |
| Celkem | 4 | 10 | 6 | 39 | 95 |



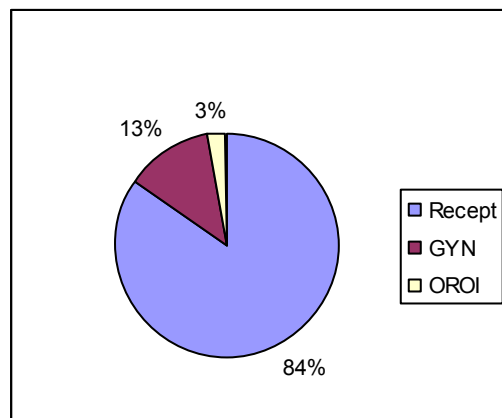
Obr. 55: Výdej přípravku Oxycontin 10mg

2002: Výdej na recept: 2
Výdej na žádanku: 2 (KOA)

2004: Výdej na recept: 6
Výdej na žádanku: 0

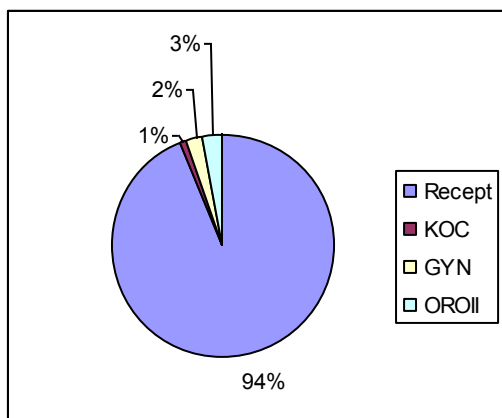
2003: Výdej na recept: 7
Výdej na žádanku: 3 (KOC)

2005: Výdej na recept: 33
Výdej na žádanku: 6



Obr. 56: Výdej Oxycontin 10mg -2005

2006: Výdej na recept: 89
Výdej na žádanku: 6

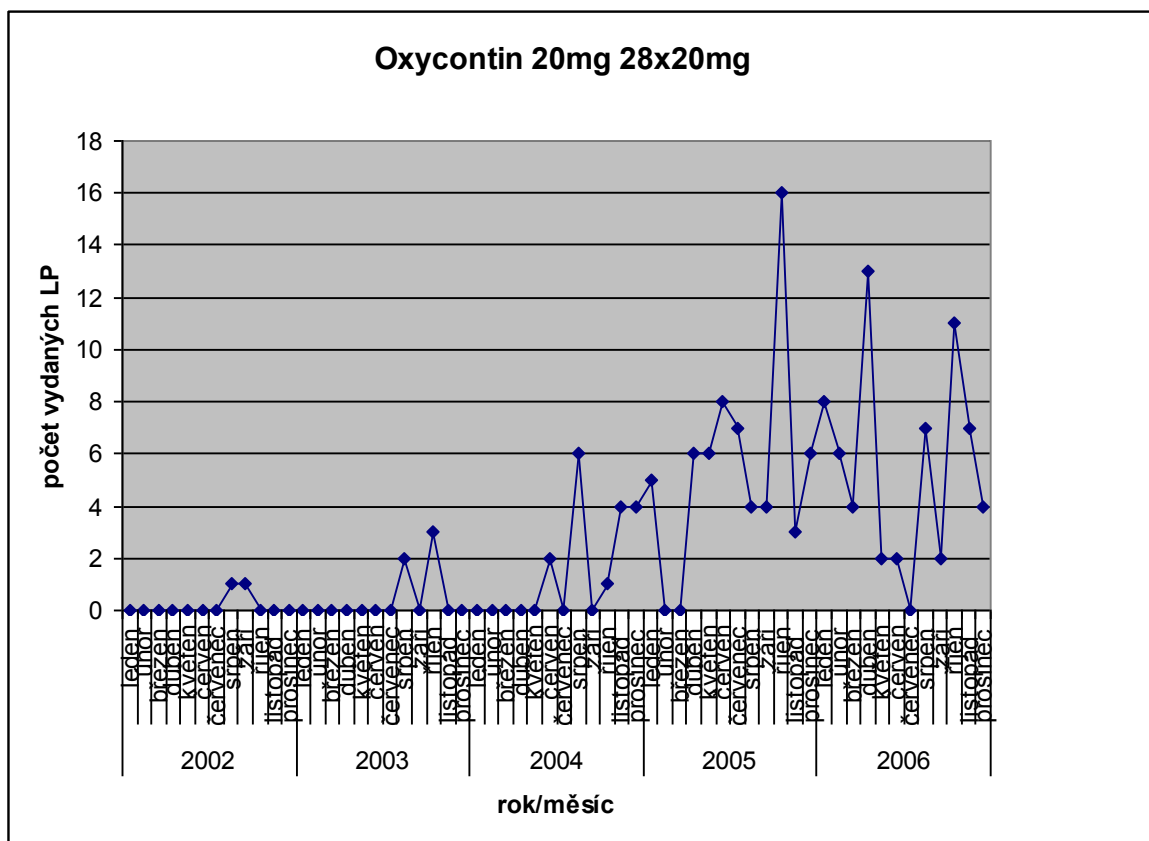


Obr. 57: Výdej Oxycontin 10mg -2006

6.23. Oxycontin 20mg 28x20mg (od 10/2005 balení á 30tbl)

Tab. 30: Výdej přípravku Oxycontin 20mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 0 | 5 | 8 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Březen | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Duben | 0 | 0 | 0 | 6 | 13 |
| Květen | 0 | 0 | 0 | 6 | 2 |
| Červen | 0 | 0 | 2 | 8 | 2 |
| Červenec | 0 | 0 | 0 | 7 | 0 |
| Srpen | 1 | 2 | 6 | 4 | 7 |
| Září | 1 | 0 | 0 | 4 | 2 |
| Říjen | 0 | 3 | 1 | 16 | 11 |
| Listopad | 0 | 0 | 4 | 3 | 7 |
| Prosinec | 0 | 0 | 4 | 6 | 4 |
| Celkem | 2 | 5 | 17 | 65 | 66 |



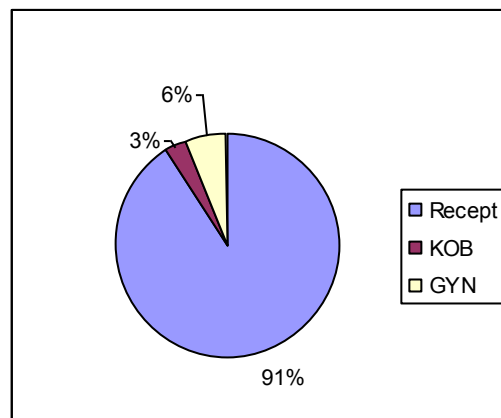
Obr. 58: Výdej přípravku Oxycontin 20mg

2002: Výdej na recept: 1
Výdej na žádanku: 1 (KOB)

2004: Výdej na recept: 17
Výdej na žádanku: 0

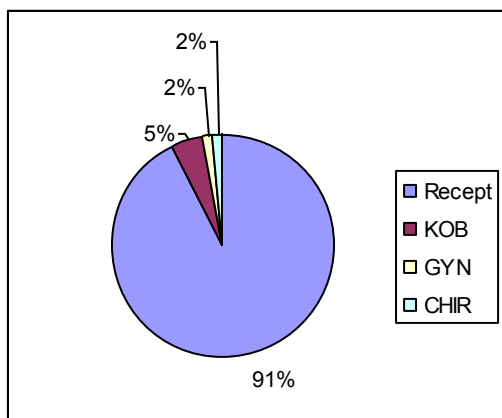
2003: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 5 (KOA)

2005: Výdej na recept: 59
Výdej na žádanku: 6



Obr. 59: Výdej Oxycontin 20mg-2005

2006: Výdej na recept: 61
Výdej na žádanku: 5

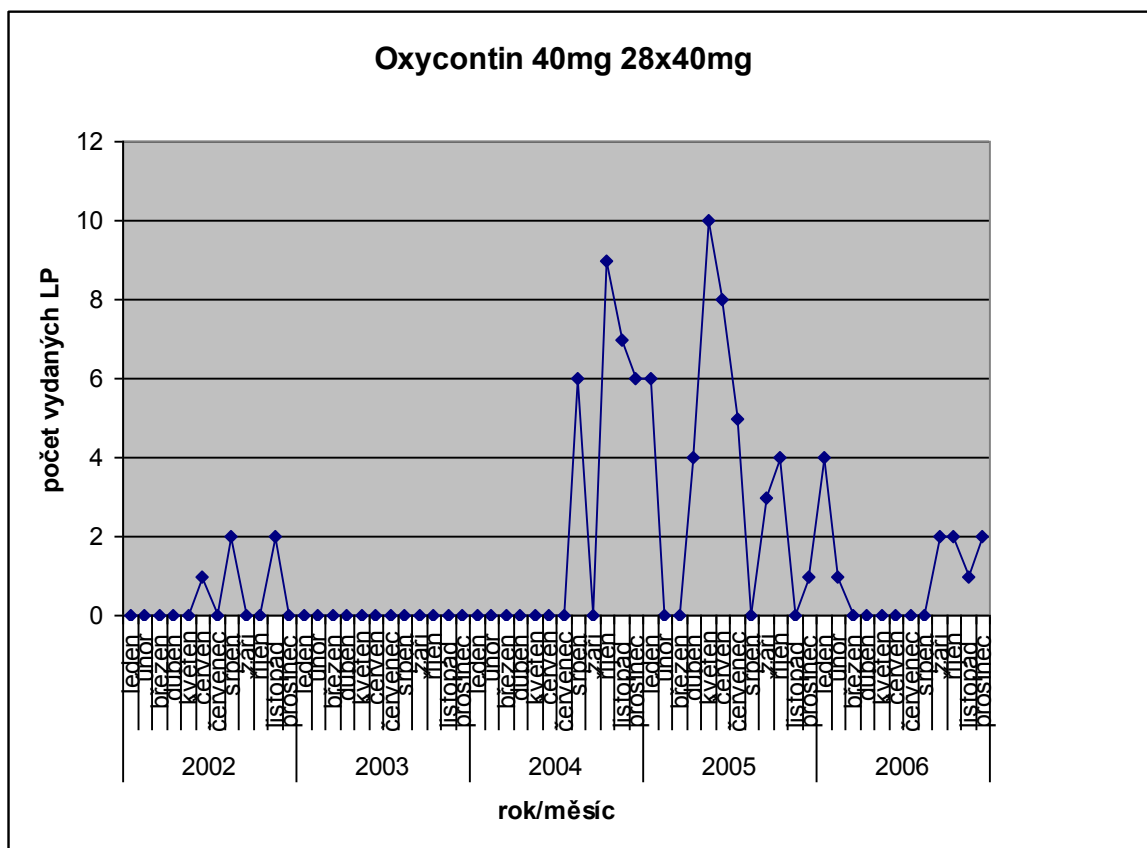


Obr. 60: Výdej Oxycontin 20mg-2006

6.24. Oxycontin 40mg 28x40mg (od 10/2005 balení á 30tbl)

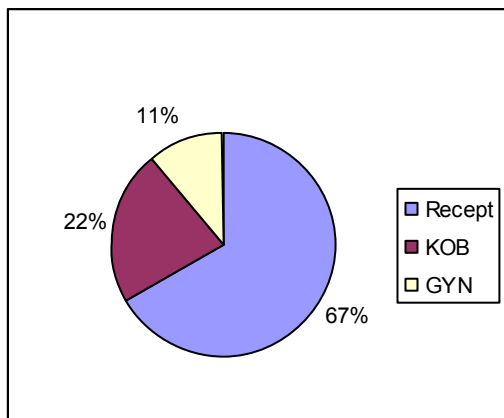
Tab. 31: Výdej přípravku Oxycontin 40mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 0 | 6 | 4 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Březen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Duben | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 |
| Květen | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 |
| Červen | 1 | 0 | 0 | 8 | 0 |
| Červenec | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 |
| Srpen | 2 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| Září | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 |
| Říjen | 0 | 0 | 9 | 4 | 2 |
| Listopad | 2 | 0 | 7 | 0 | 1 |
| Prosinec | 0 | 0 | 6 | 1 | 2 |
| Celkem | 5 | 0 | 28 | 41 | 12 |



Obr. 61: Výdej přípravku Oxycontin 40mg

2002: Výdej na recept: 2
Výdej na žádanku: 3

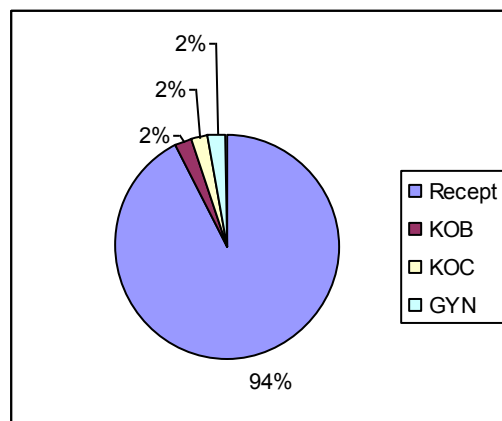


Obr. 62: Výdej Oxycontin 40mg-2002

2003: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

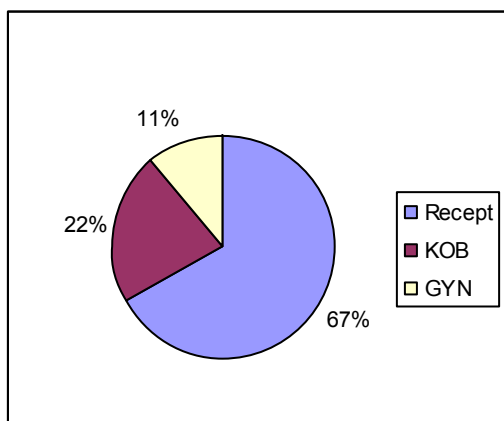
2004: Výdej na recept: 28
Výdej na žádanku: 0

2005: Výdej na recept: 38
Výdej na žádanku: 3



Obr. 63: Výdej Oxycontin 40mg-2005

2006: Výdej na recept: 9
Výdej na žádanku: 3

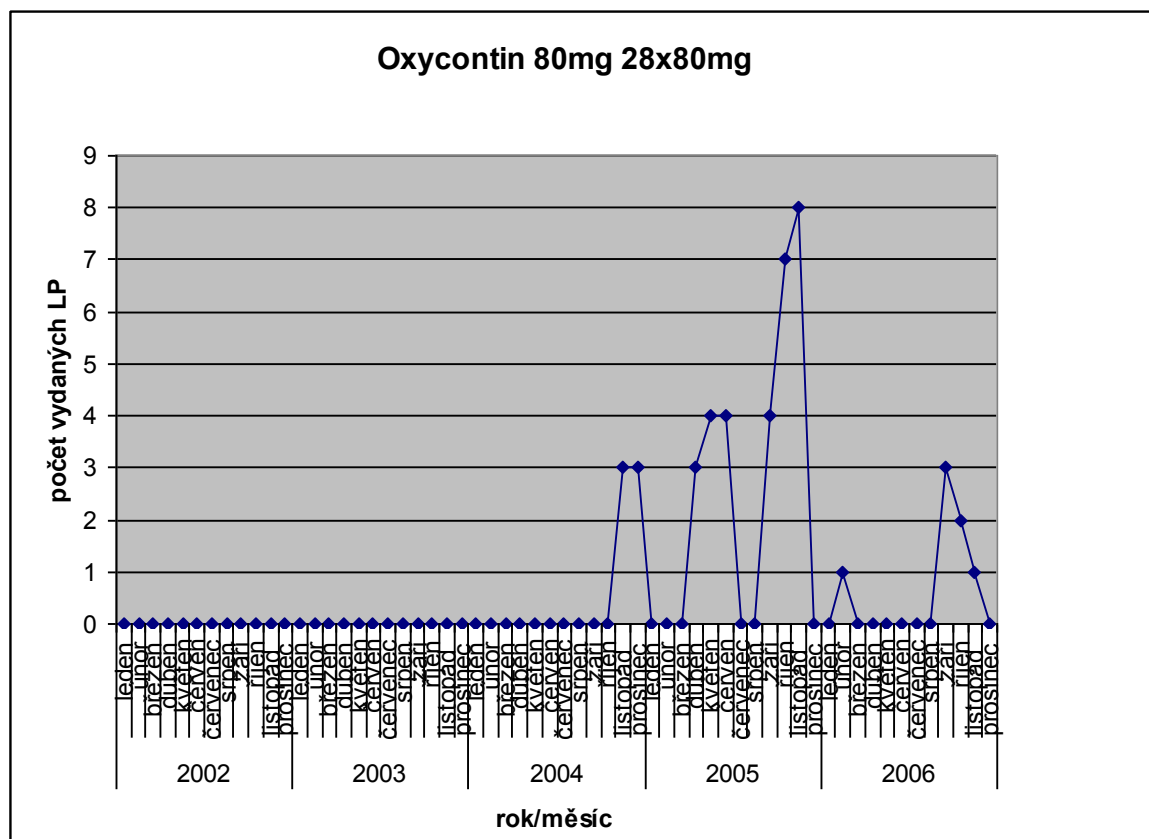


Obr. 64: Výdej Oxycontin 40mg - 2006

6.25. Oxycontin 80mg 28x80mg (od 10/2005 balení á 30tbl)

Tab. 32: Výdej přípravku Oxycontin 80mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|-----------|----------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Březen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Duben | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Květen | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 |
| Červen | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 |
| Červenec | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Srpen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Září | 0 | 0 | 0 | 4 | 3 |
| Říjen | 0 | 0 | 0 | 7 | 2 |
| Listopad | 0 | 0 | 3 | 8 | 1 |
| Prosinec | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| Celkem | 0 | 0 | 6 | 30 | 7 |



Obr. 65: Výdej přípravku Oxycontin 80mg

2002: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 6
Výdej na žádanku: 0

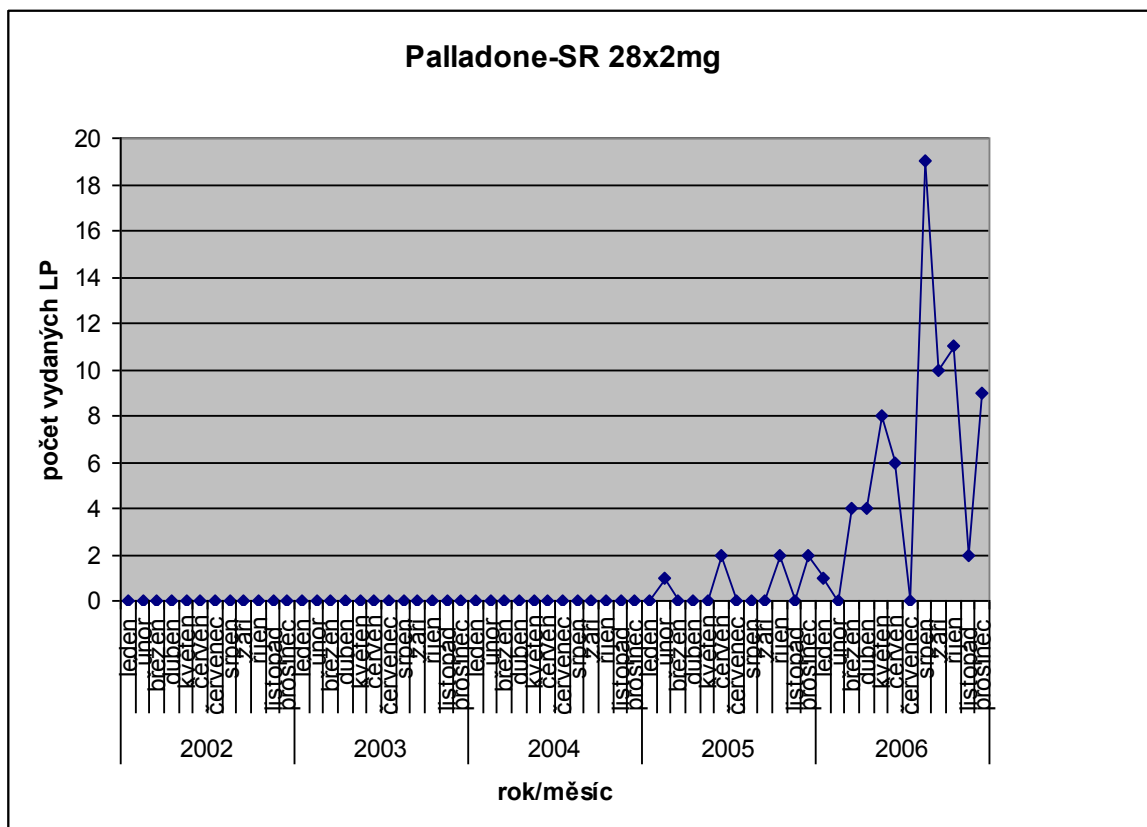
2005: Výdej na recept: 30
Výdej na žádanku: 0

2006: Výdej na recept: 6
Výdej na žádanku: 1 (OROI)

6.26. Palladone-SR 2mg 28x2mg, 56x2mg

Tab. 33: Výdej přípravku Palladone-SR 2mg 28x2mg, 56x2mg – přepočteno na balení á 28 tbl

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Březen | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Duben | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| Květen | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| Červen | 0 | 0 | 0 | 2 | 6 |
| Červenec | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Srpen | 0 | 0 | 0 | 0 | 19 |
| Září | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| Říjen | 0 | 0 | 0 | 2 | 11 |
| Listopad | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Prosinec | 0 | 0 | 0 | 2 | 9 |
| Celkem | 0 | 0 | 0 | 7 | 74 |



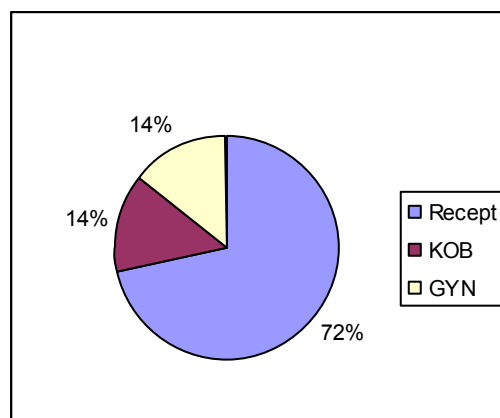
Obr. 66: Výdej přípravku Palladone-SR 2mg 28x2mg

2002: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

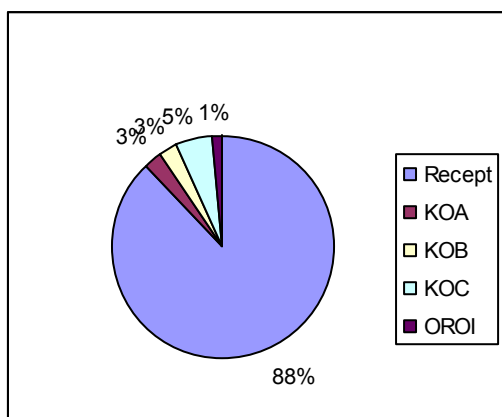
2005: Výdej na recept: 5
 Výdej na žádanku: 2



Obr. 67: Výdej Palladone-SR 2mg 28x2mg -2005

2006: Výdej na recept: 65

Výdej na žádanku: 9

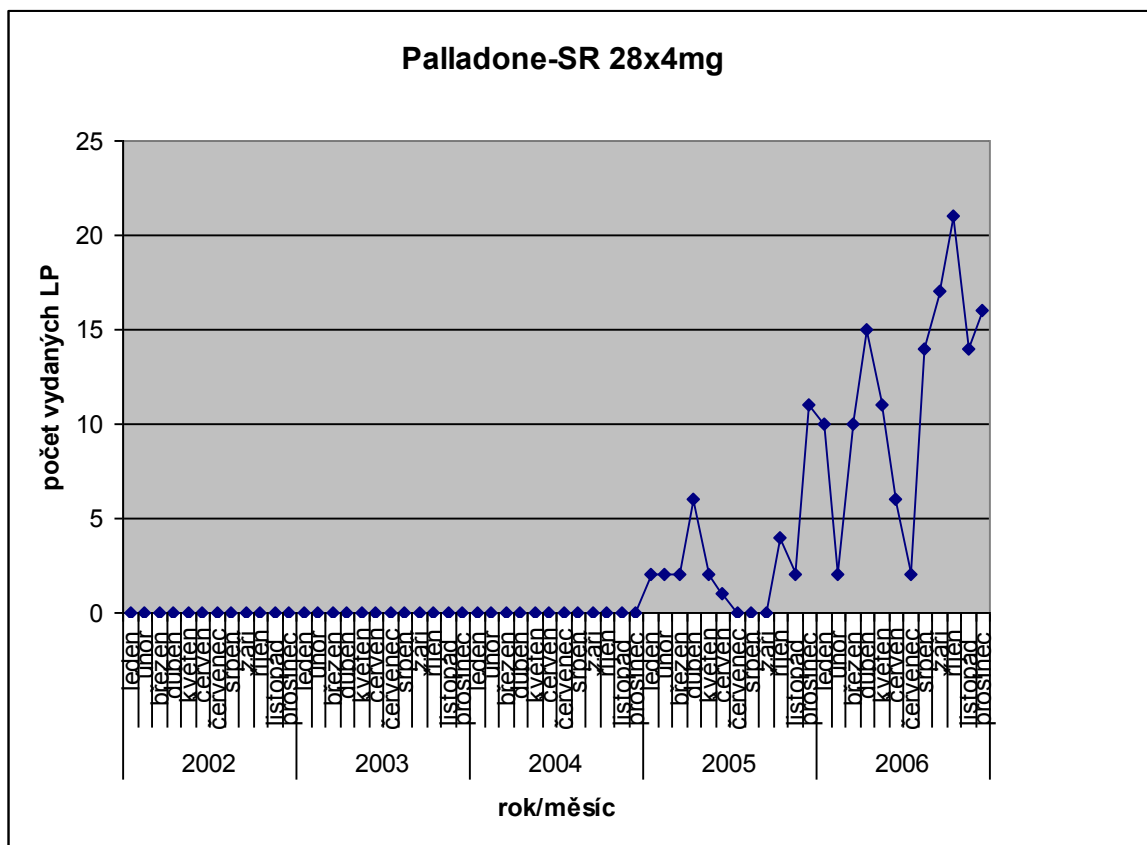


Obr. 68: Výdej Palladone-SR 2mg 28x2mg –2006

6.27. Palladone-SR 4mg 28x4mg, 56x4mg

Tab. 34: Výdej přípravku Palladone-SR 4mg 28x4mg, 56x4mg – přepočteno na balení á 28 tbl

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|-----------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 0 | 2 | 10 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Březen | 0 | 0 | 0 | 2 | 10 |
| Duben | 0 | 0 | 0 | 6 | 15 |
| Květen | 0 | 0 | 0 | 2 | 11 |
| Červen | 0 | 0 | 0 | 1 | 6 |
| Červenec | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Srpen | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 |
| Září | 0 | 0 | 0 | 0 | 17 |
| Říjen | 0 | 0 | 0 | 4 | 21 |
| Listopad | 0 | 0 | 0 | 2 | 14 |
| Prosinec | 0 | 0 | 0 | 11 | 16 |
| Celkem | 0 | 0 | 0 | 32 | 138 |



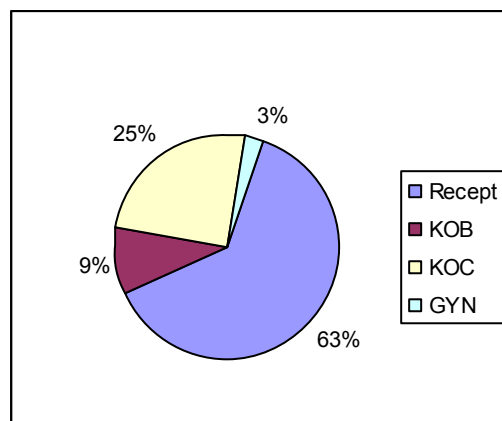
Obr. 69: Výdej přípravku Palladone-SR 4mg 28x4mg

2002: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

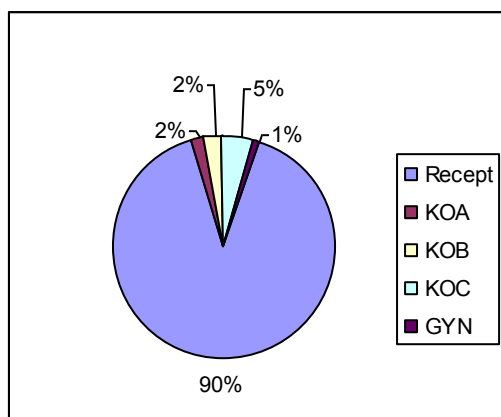
2005: Výdej na recept: 20
 Výdej na žádanku: 12



Obr. 70: Výdej Palladone-SR 4mg 28x4mg -2005

2006: Výdej na recept: 124

Výdej na žádanku: 14

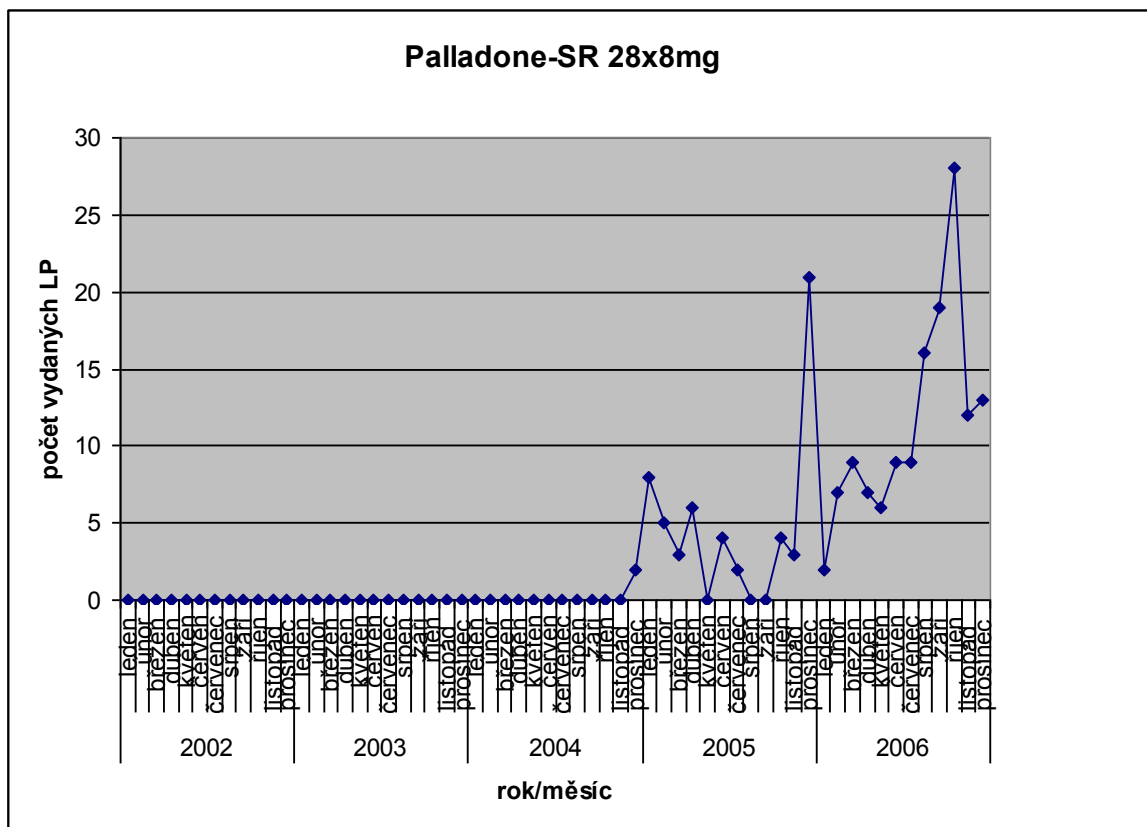


Obr. 71: Výdej Palladone-SR 4mg 28x4mg -2006

6.28. Palladone-SR 8mg 28x8mg, 56x8mg

Tab. 35: Výdej přípravku Palladone-SR 8mg 28x8mg, 56x8mg – přepočteno na balení á 28 tbl

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|-----------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 0 | 8 | 2 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 5 | 7 |
| Březen | 0 | 0 | 0 | 3 | 9 |
| Duben | 0 | 0 | 0 | 6 | 7 |
| Květen | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Červen | 0 | 0 | 0 | 4 | 9 |
| Červenec | 0 | 0 | 0 | 2 | 9 |
| Srpen | 0 | 0 | 0 | 0 | 16 |
| Září | 0 | 0 | 0 | 0 | 19 |
| Říjen | 0 | 0 | 0 | 4 | 28 |
| Listopad | 0 | 0 | 0 | 3 | 12 |
| Prosinec | 0 | 0 | 2 | 21 | 13 |
| Celkem | 0 | 0 | 2 | 56 | 137 |



Obr. 72: Výdej přípravku Palladone-SR 8mg 28x8mg

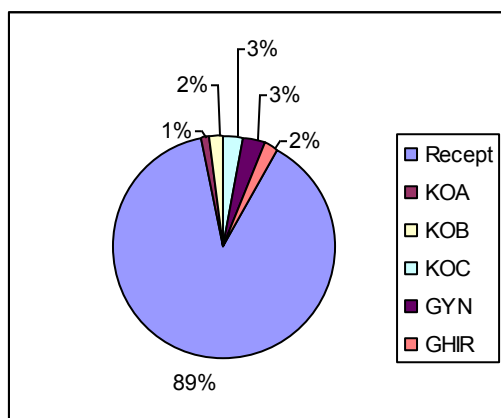
2002: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 2 (GYN)

2005: Výdej na recept: 48
 Výdej na žádanku: 8 (KOC)

2006: Výdej na recept: 121
 Výdej na žádanku: 16

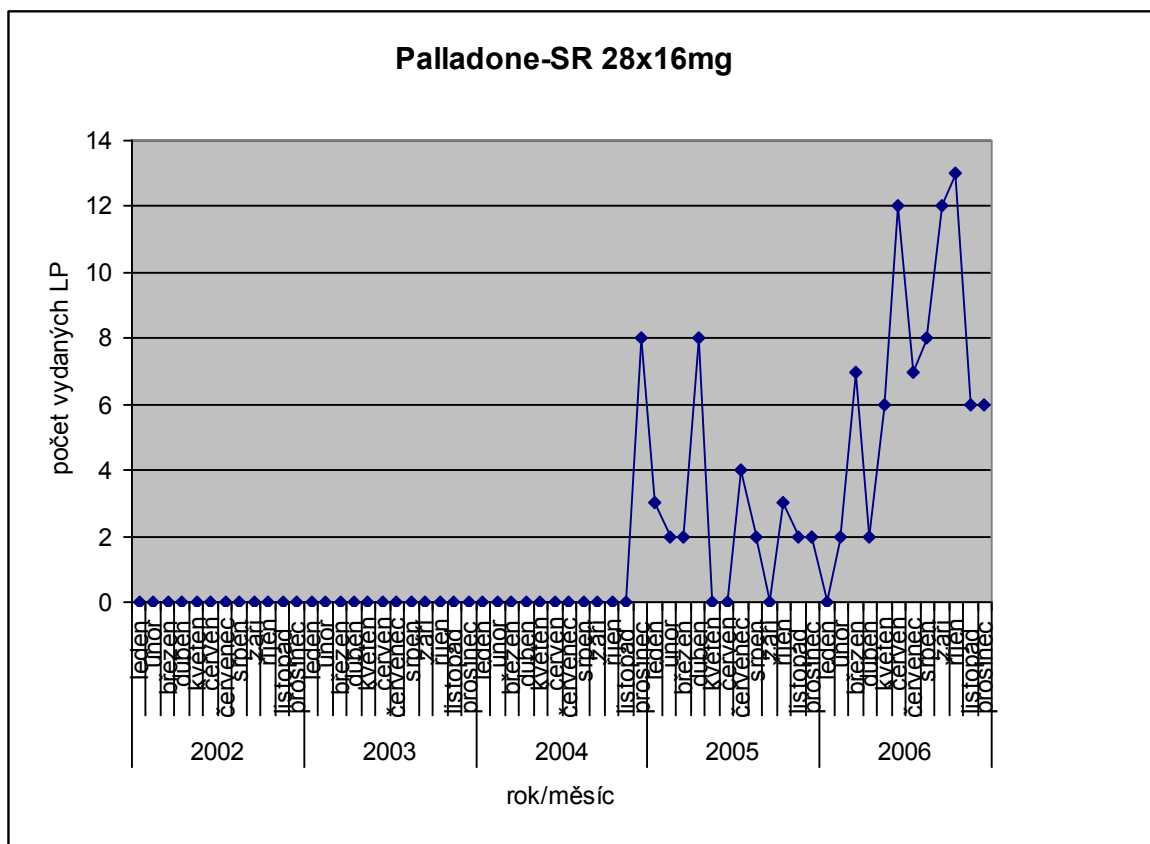


Obr. 73: Výdej Palladone-SR 8mg 28x8mg -2006

6.29. Palladone-SR 16mg 28x16mg, 56x16mg

Tab. 36: Výdej přípravku Palladone-SR 16mg 28x16mg, 56x16mg – přepočteno na balení á 28 tbl

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Březen | 0 | 0 | 0 | 2 | 7 |
| Duben | 0 | 0 | 0 | 8 | 2 |
| Květen | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Červen | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| Červenec | 0 | 0 | 0 | 4 | 7 |
| Srpen | 0 | 0 | 0 | 2 | 8 |
| Září | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| Říjen | 0 | 0 | 0 | 3 | 13 |
| Listopad | 0 | 0 | 0 | 2 | 6 |
| Prosinec | 0 | 0 | 8 | 2 | 6 |
| Celkem | 0 | 0 | 8 | 28 | 81 |



Obr. 74: Výdej přípravku Palladone-SR 16mg 28x16mg

2002: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 6
Výdej na žádanku: 2 (KOB)

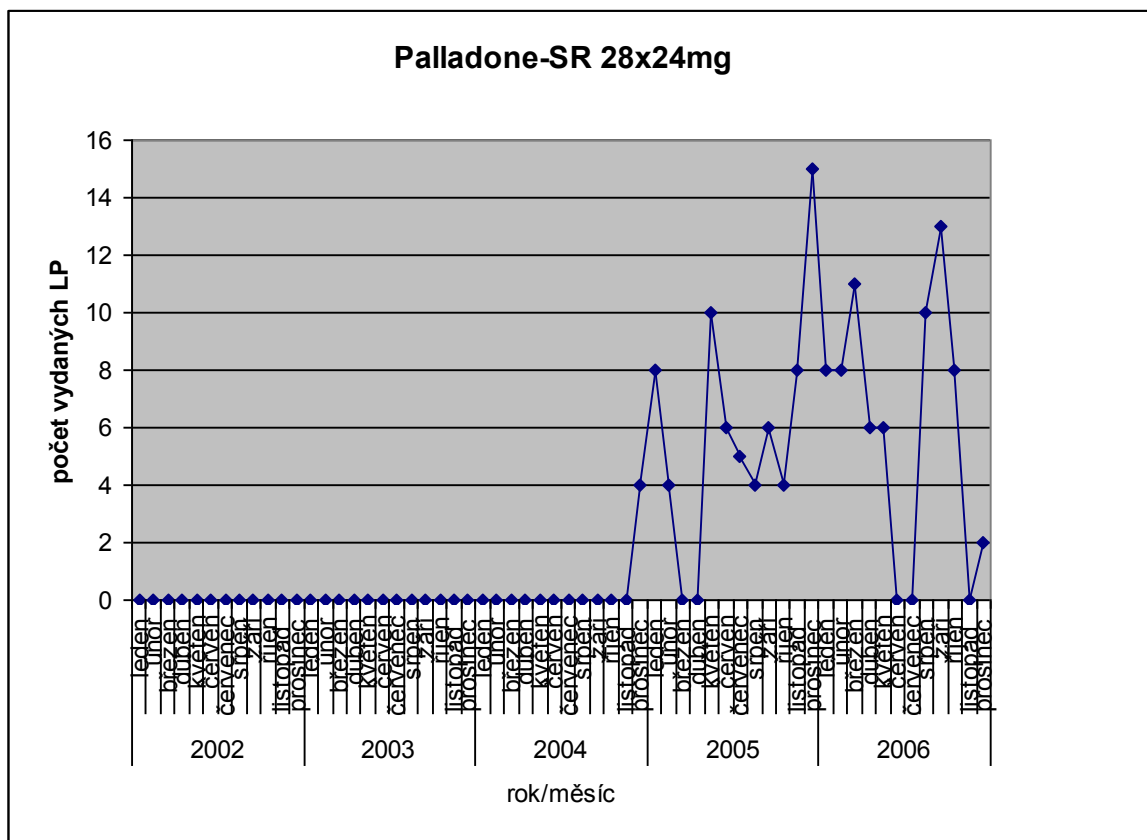
2005: Výdej na recept: 28
Výdej na žádanku: 0

2006: Výdej na recept: 76
Výdej na žádanku: 5 (KOC)

6.30. Palladone-SR 24mg 28x24mg, 56x24mg

Tab. 37: Výdej přípravku Palladone-SR 24mg 28x24mg, 56x24mg – přepočteno na balení á 28 tbl

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|-----------|-----------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 0 | 8 | 8 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 4 | 8 |
| Březen | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 |
| Duben | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Květen | 0 | 0 | 0 | 10 | 6 |
| Červen | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 |
| Červenec | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 |
| Srpen | 0 | 0 | 0 | 4 | 10 |
| Září | 0 | 0 | 0 | 6 | 13 |
| Říjen | 0 | 0 | 0 | 4 | 8 |
| Listopad | 0 | 0 | 0 | 8 | 0 |
| Prosinec | 0 | 0 | 4 | 15 | 2 |
| Celkem | 0 | 0 | 4 | 70 | 72 |



Obr. 75: Výdej přípravku Palladone-SR 24mg 28x24mg

2002: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 3
Výdej na žádanku: 1 (KOB)

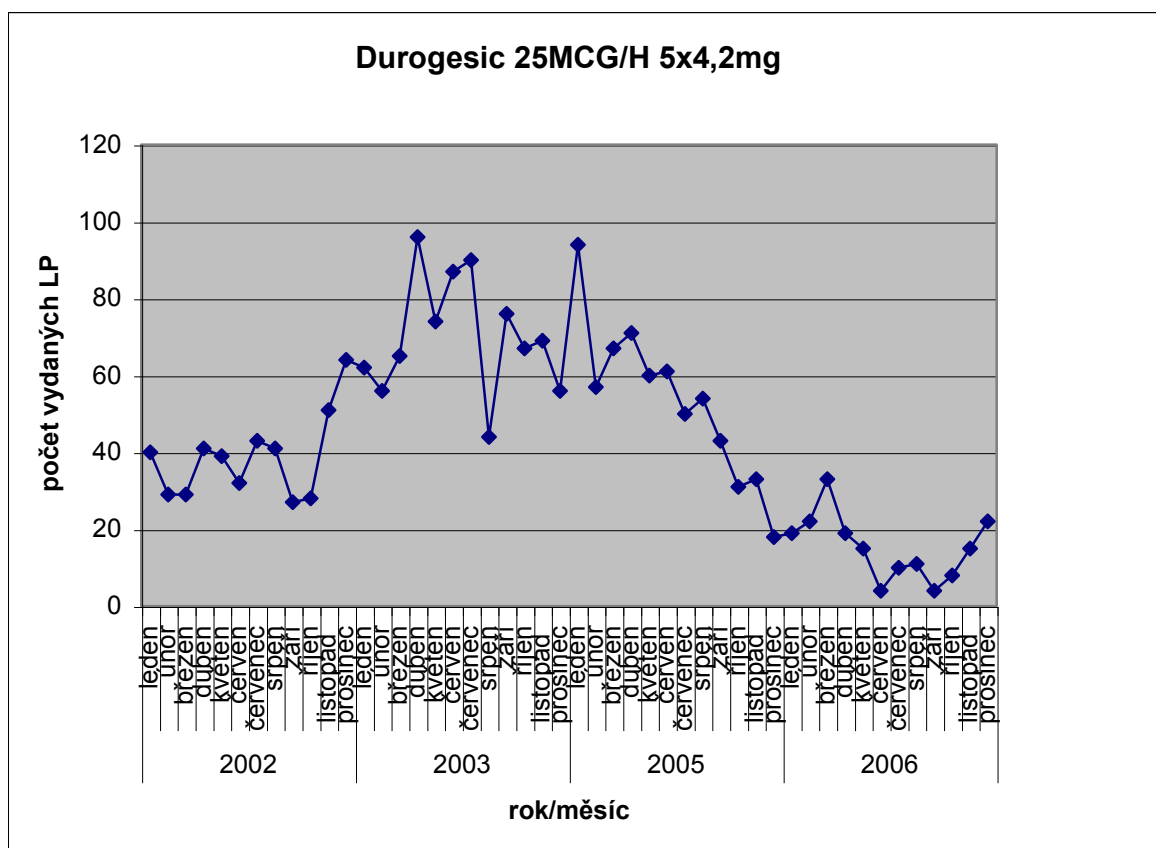
2005: Výdej na recept: 68
Výdej na žádanku: 2 (KOB)

2006: Výdej na recept: 72
Výdej na žádanku: 0

6.31. Durogesic 25MCG/H 5x4,2mg

Tab.38: Výdej přípravku Durogesic 25MCG/H 5x4,2mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 40 | 62 | 62 | 94 | 19 |
| Únor | 29 | 56 | 44 | 57 | 22 |
| Březen | 29 | 65 | 30 | 67 | 33 |
| Duben | 41 | 96 | 45 | 71 | 19 |
| Květen | 39 | 74 | 30 | 60 | 15 |
| Červen | 32 | 87 | 58 | 61 | 4 |
| Červenec | 43 | 90 | 55 | 50 | 10 |
| Srpen | 41 | 44 | 74 | 54 | 11 |
| Září | 27 | 76 | 62 | 43 | 4 |
| Říjen | 28 | 67 | 68 | 31 | 8 |
| Listopad | 51 | 69 | 43 | 33 | 15 |
| Prosinec | 64 | 56 | 73 | 18 | 22 |
| Celkem | 464 | 842 | 644 | 639 | 182 |



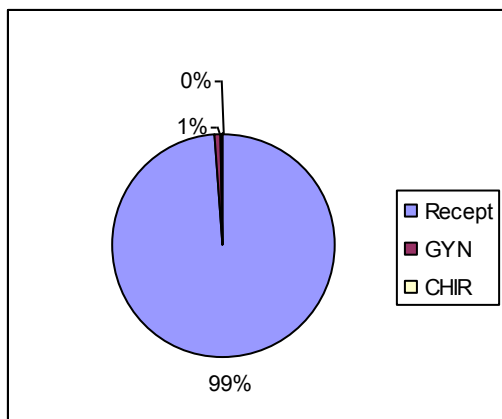
Obr. 76: Výdej přípravku Durogesic 25MCG/H 5x4,2mg

2002: Výdej na recept: 463
Výdej na žádanku: 1 (GYN)

2003: Výdej na recept: 842
Výdej na žádanku: 0

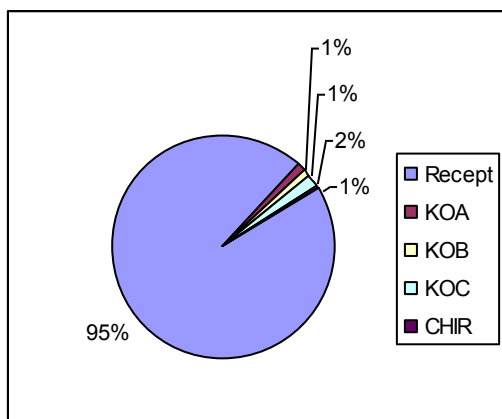
2004: Výdej na recept: 636
Výdej na žádanku: 8

2005: Výdej na recept: 639
Výdej na žádanku: 9 (GYN)



Obr. 77: Výdej Durogesic 25MCG/H 5x4,2mg –2004

2006: Výdej na recept: 174
Výdej na žádanku: 8

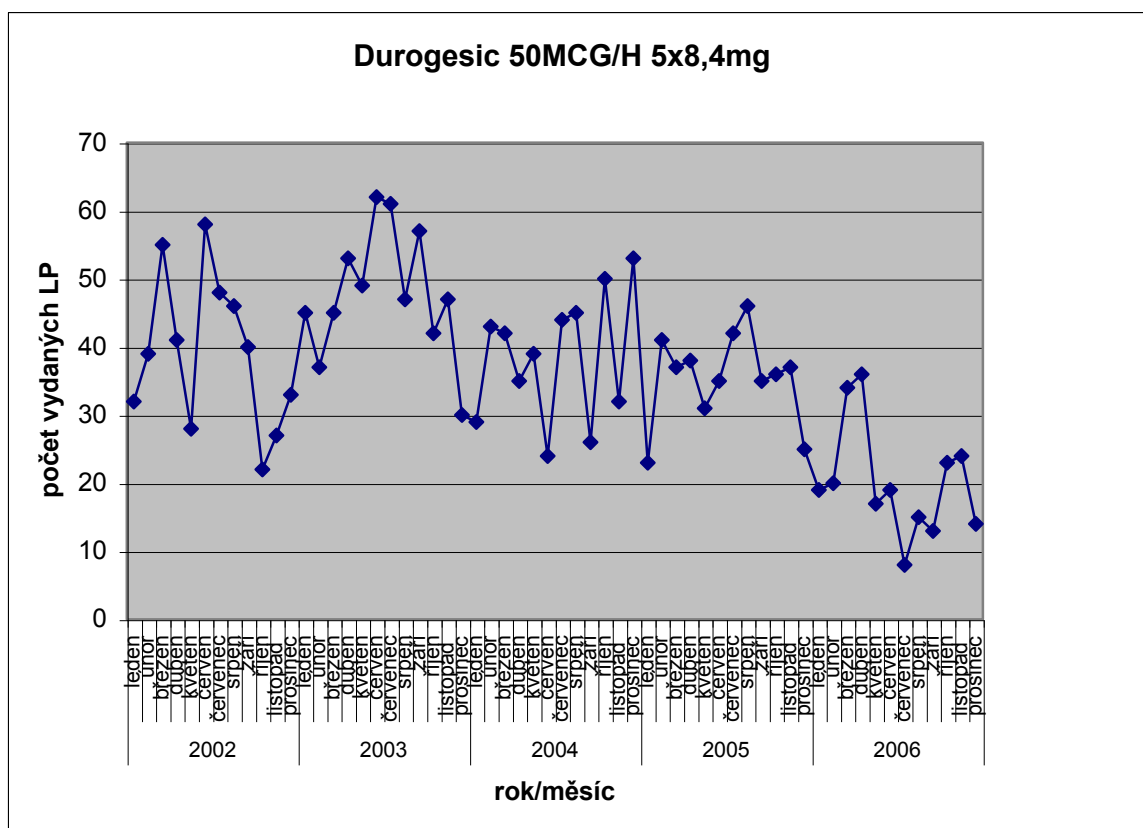


Obr. 78: Výdej Durogesic 25MCG/H 5x4,2mg -2006

6.32. Durogesic 50MCG/H 5x8,4mg

Tab. 39: Výdej přípravku Durogesic 50MCG/H 5x8,4mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 32 | 45 | 29 | 23 | 19 |
| Únor | 39 | 37 | 43 | 41 | 20 |
| Březen | 55 | 45 | 42 | 37 | 34 |
| Duben | 41 | 53 | 35 | 38 | 36 |
| Květen | 28 | 49 | 39 | 31 | 17 |
| Červen | 58 | 62 | 24 | 35 | 19 |
| Červenec | 48 | 61 | 44 | 42 | 8 |
| Srpen | 46 | 47 | 45 | 46 | 15 |
| Září | 40 | 57 | 26 | 35 | 13 |
| Říjen | 22 | 42 | 50 | 36 | 23 |
| Listopad | 27 | 47 | 32 | 37 | 24 |
| Prosinec | 33 | 30 | 53 | 25 | 14 |
| Celkem | 469 | 575 | 462 | 426 | 242 |



Obr. 79: Výdej přípravku Durogesic 50MCG/H 5x8,4mg

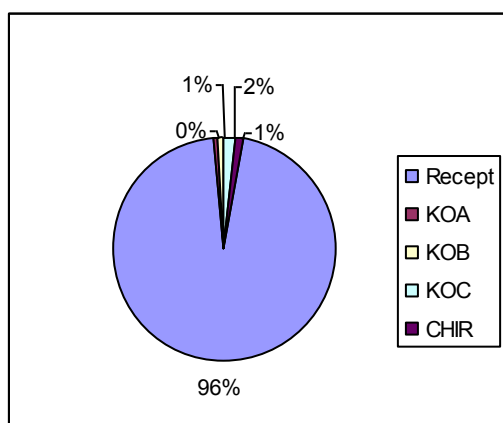
2002: Výdej na recept: 469
Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 575
Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 461
Výdej na žádanku: 1 (GYN)

2005: Výdej na recept: 418
Výdej na žádanku: 8 (GYN)

2006: Výdej na recept: 232
Výdej na žádanku: 10

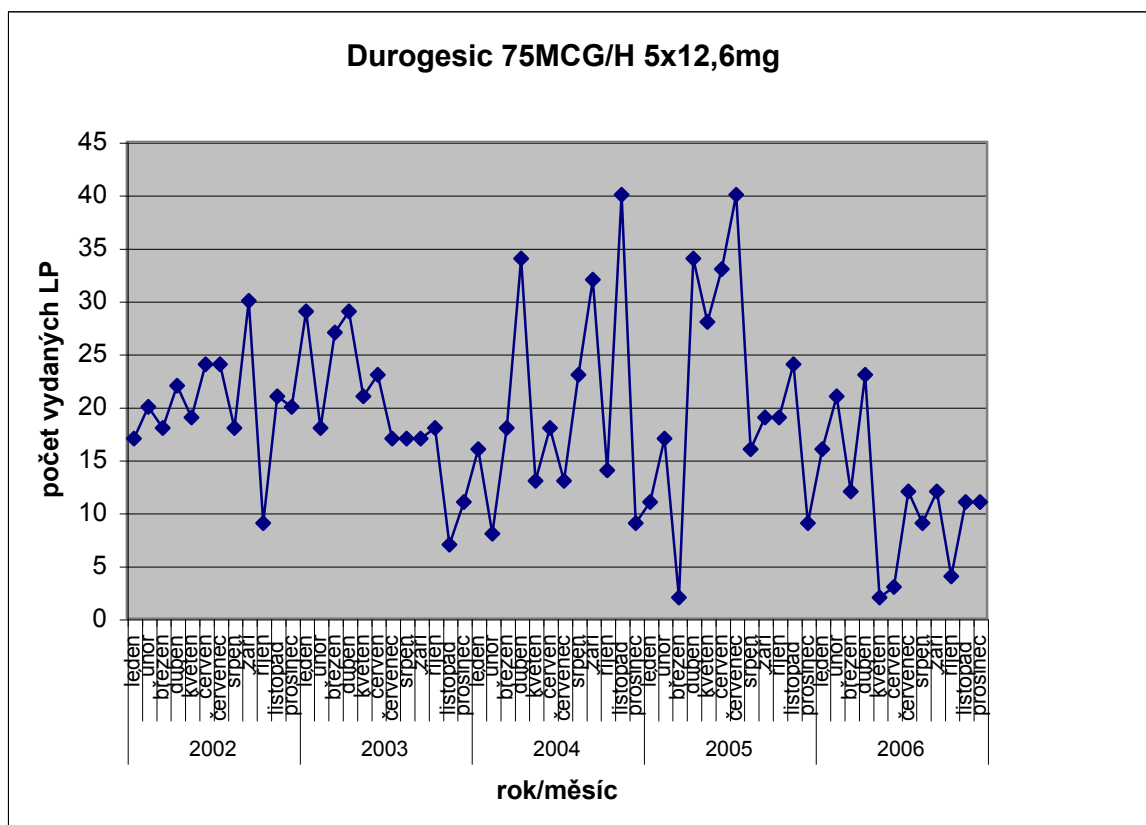


Obr. 80: Výdej Durogesic 50MCG/H 5x8,4mg -2006

6.33. Durogesic 75MCG/H 5x12,6mg

Tab. 40: Výdej přípravku Durogesic 75MCG/H 5x12,6mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 17 | 29 | 16 | 11 | 16 |
| Únor | 20 | 18 | 8 | 17 | 21 |
| Březen | 18 | 27 | 18 | 2 | 12 |
| Duben | 22 | 29 | 34 | 34 | 23 |
| Květen | 19 | 21 | 13 | 28 | 2 |
| Červen | 24 | 23 | 18 | 33 | 3 |
| Červenec | 24 | 17 | 13 | 40 | 12 |
| Srpen | 18 | 17 | 23 | 16 | 9 |
| Září | 30 | 17 | 32 | 19 | 12 |
| Říjen | 9 | 18 | 14 | 19 | 4 |
| Listopad | 21 | 7 | 40 | 24 | 11 |
| Prosinec | 20 | 11 | 9 | 9 | 11 |
| Celkem | 243 | 234 | 238 | 252 | 136 |



Obr. 81: Výdej přípravku Durogesic 75MCG/H 5x12,6mg

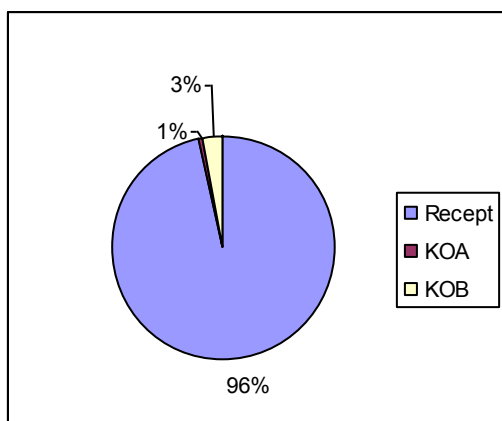
2002: Výdej na recept: 242
 Výdej na žádanku: 1 (GYN)

2003: Výdej na recept: 234
 Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 238
 Výdej na žádanku: 0

2005: Výdej na recept: 252
 Výdej na žádanku: 0

2006: Výdej na recept: 131
 Výdej na žádanku: 5

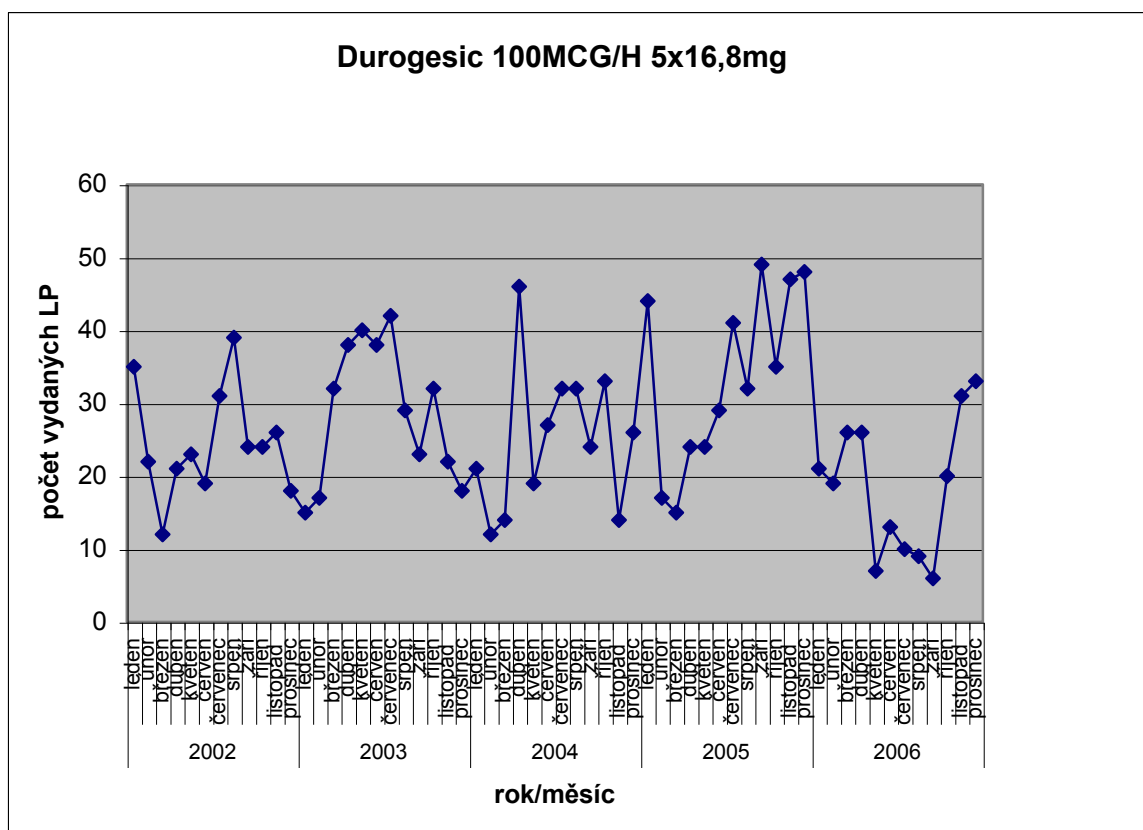


Obr. 82: Výdej Durogesic 75MCG/H 5x12,6mg -2006

6.34. Durogesic 100CG/H 5x16,8mg

Tab. 41: Výdej přípravku Durogesic 100CG/H 5x16,8mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 35 | 15 | 21 | 44 | 21 |
| Únor | 22 | 17 | 12 | 17 | 19 |
| Březen | 12 | 32 | 14 | 15 | 26 |
| Duben | 21 | 38 | 46 | 24 | 26 |
| Květen | 23 | 40 | 19 | 24 | 7 |
| Červen | 19 | 38 | 27 | 29 | 13 |
| Červenec | 31 | 42 | 32 | 41 | 10 |
| Srpen | 39 | 29 | 32 | 32 | 9 |
| Září | 24 | 23 | 24 | 49 | 6 |
| Říjen | 24 | 32 | 33 | 35 | 20 |
| Listopad | 26 | 22 | 14 | 47 | 31 |
| Prosinec | 18 | 18 | 26 | 48 | 33 |
| Celkem | 294 | 346 | 300 | 405 | 221 |



Obr. 83: Výdej přípravku Durogesic 100CG/H 5x16,8mg

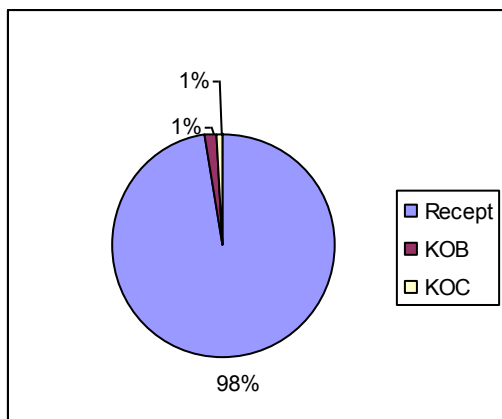
2002: Výdej na recept: 293
 Výdej na žádanku: 1 (GYN)

2003: Výdej na recept: 346
 Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 298
 Výdej na žádanku: 2 (GYN, CHIR)

2005: Výdej na recept: 405
 Výdej na žádanku: 0

2006: Výdej na recept: 216
 Výdej na žádanku: 5

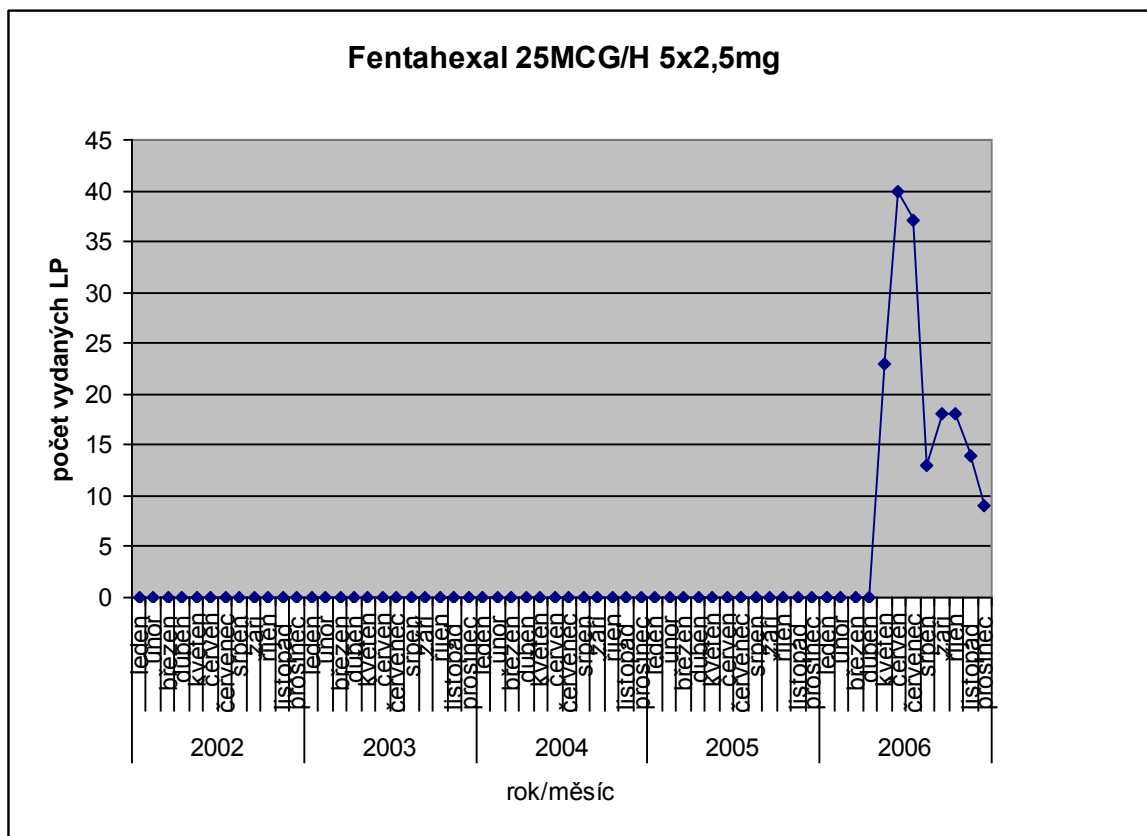


Obr. 84: Výdej Durogesic 100CG/H 5x16,8mg -2006

6.35. Fentahexal 25MCG/H 5x2,5mg

Tab. 42: Výdej přípravku Fentahexal 25MCG/H 5x2,5mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|----------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Březen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Duben | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Květen | 0 | 0 | 0 | 0 | 23 |
| Červen | 0 | 0 | 0 | 0 | 40 |
| Červenec | 0 | 0 | 0 | 0 | 37 |
| Srpen | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 |
| Září | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 |
| Říjen | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 |
| Listopad | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 |
| Prosinec | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 |
| Celkem | 0 | 0 | 0 | 0 | 172 |



Obr. 85: Výdej přípravku Fentahexal 25MCG/H 5x2,5mg

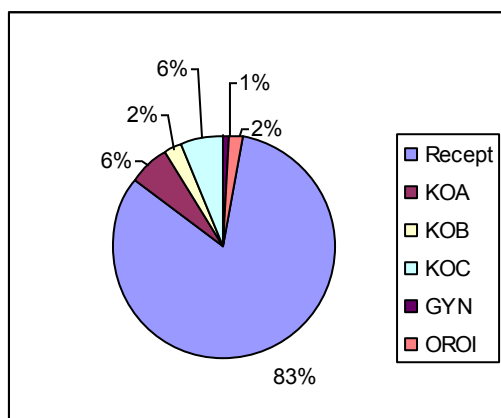
2002: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2005: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2006: Výdej na recept: 142
 Výdej na žádanku: 30

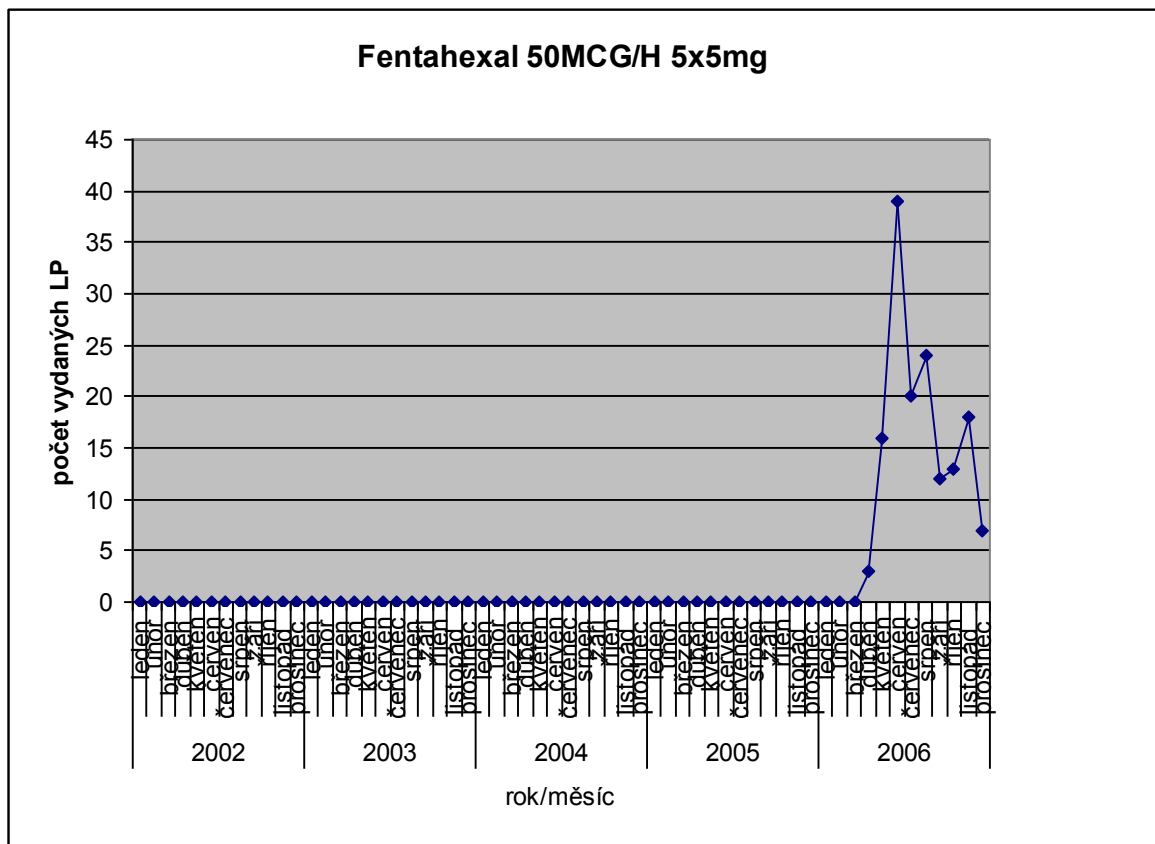


Obr. 86: Výdej Fentahexal 25MCG/H 5x2,5mg -2006

6.36. Fentahexal 50MCG/H 5x5mg

Tab. 43: Výdej přípravku Fentahexal 50MCG/H 5x5mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|----------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Březen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Duben | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Květen | 0 | 0 | 0 | 0 | 16 |
| Červen | 0 | 0 | 0 | 0 | 39 |
| Červenec | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 |
| Srpen | 0 | 0 | 0 | 0 | 24 |
| Září | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| Říjen | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 |
| Listopad | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 |
| Prosinec | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| Celkem | 0 | 0 | 0 | 0 | 152 |



Obr. 87: Výdej přípravku Fentahexal 50MCG/H 5x5mg

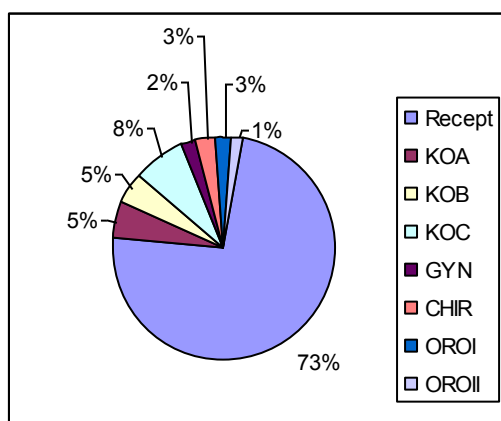
2002: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2005: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2006: Výdej na recept: 112
Výdej na žádanku: 40

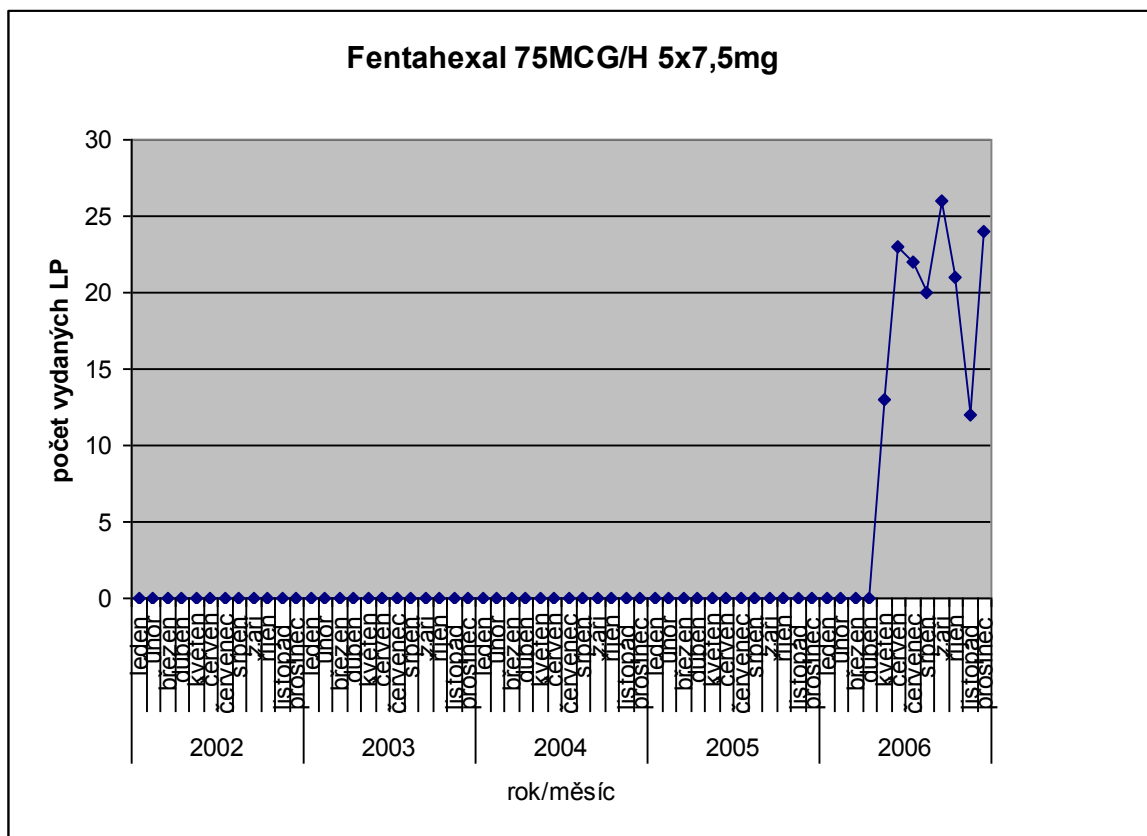


Obr. 88: Výdej Fenta hexal 50MCG/H 5x5mg-2006

6.37. Fenta hexal 75MCG/H 5x7,5mg

Tab. 44: Výdej přípravku Fenta hexal 75MCG/H 5x7,5mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|-----------------|----------|----------|----------|----------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Březen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Duben | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Květen | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 |
| Červen | 0 | 0 | 0 | 0 | 23 |
| Červenec | 0 | 0 | 0 | 0 | 22 |
| Srpen | 0 | 0 | 0 | 0 | 20 |
| Září | 0 | 0 | 0 | 0 | 26 |
| Říjen | 0 | 0 | 0 | 0 | 21 |
| Listopad | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| Prosinec | 0 | 0 | 0 | 0 | 24 |
| Celkem | 0 | 0 | 0 | 0 | 161 |



Obr. 89: Výdej přípravku Fenta hexal 75MCG/H 5x7,5mg

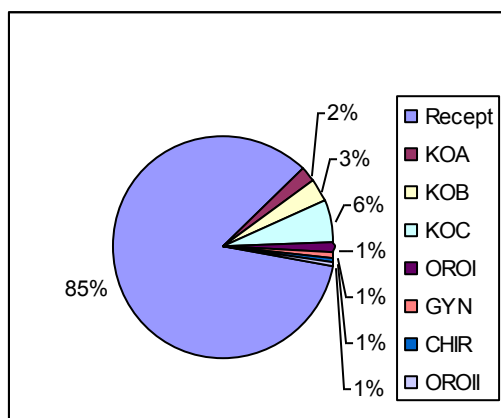
2002: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2005: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2006: Výdej na recept: 137
 Výdej na žádanku: 24

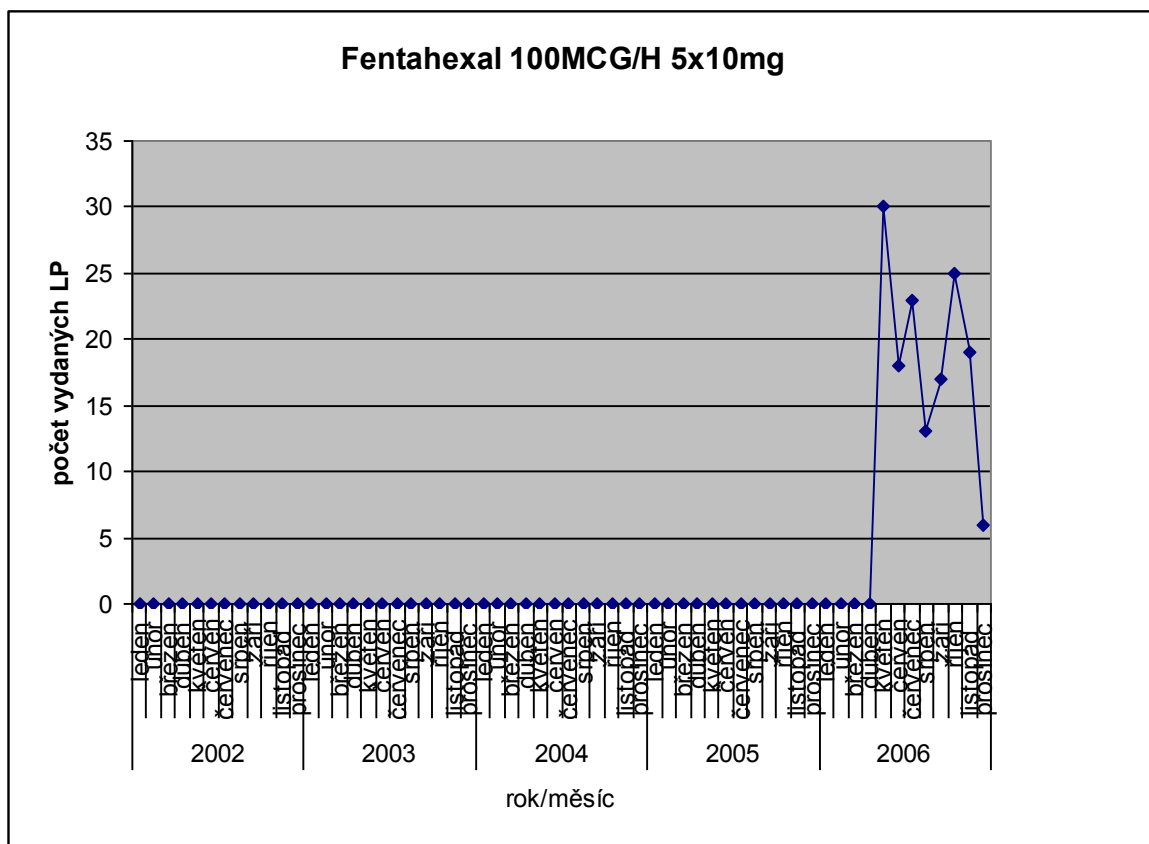


Obr. 90: Výdej Fenta hexal 75MCG/H 5x7,5mg -2006

6.38. Fentahexal 100MCG/H 5x10mg

Tab. 45: Výdej přípravku Fentahexal 100MCG/H 5x10mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|----------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Březen | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Duben | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Květen | 0 | 0 | 0 | 0 | 30 |
| Červen | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 |
| Červenec | 0 | 0 | 0 | 0 | 23 |
| Srpen | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 |
| Září | 0 | 0 | 0 | 0 | 17 |
| Říjen | 0 | 0 | 0 | 0 | 25 |
| Listopad | 0 | 0 | 0 | 0 | 19 |
| Prosinec | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Celkem | 0 | 0 | 0 | 0 | 151 |



Obr. 91: Výdej přípravku Fentahexal 100MCG/H 5x10mg

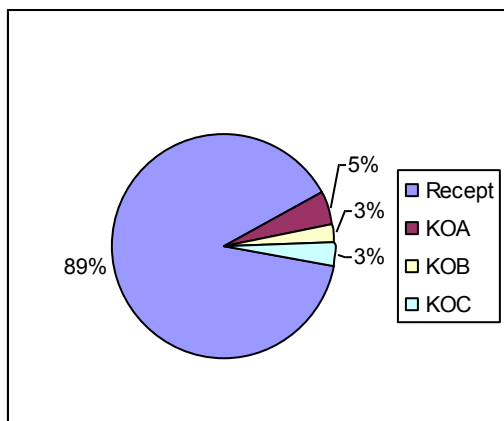
2002: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2005: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2006: Výdej na recept: 135
 Výdej na žádanku: 16

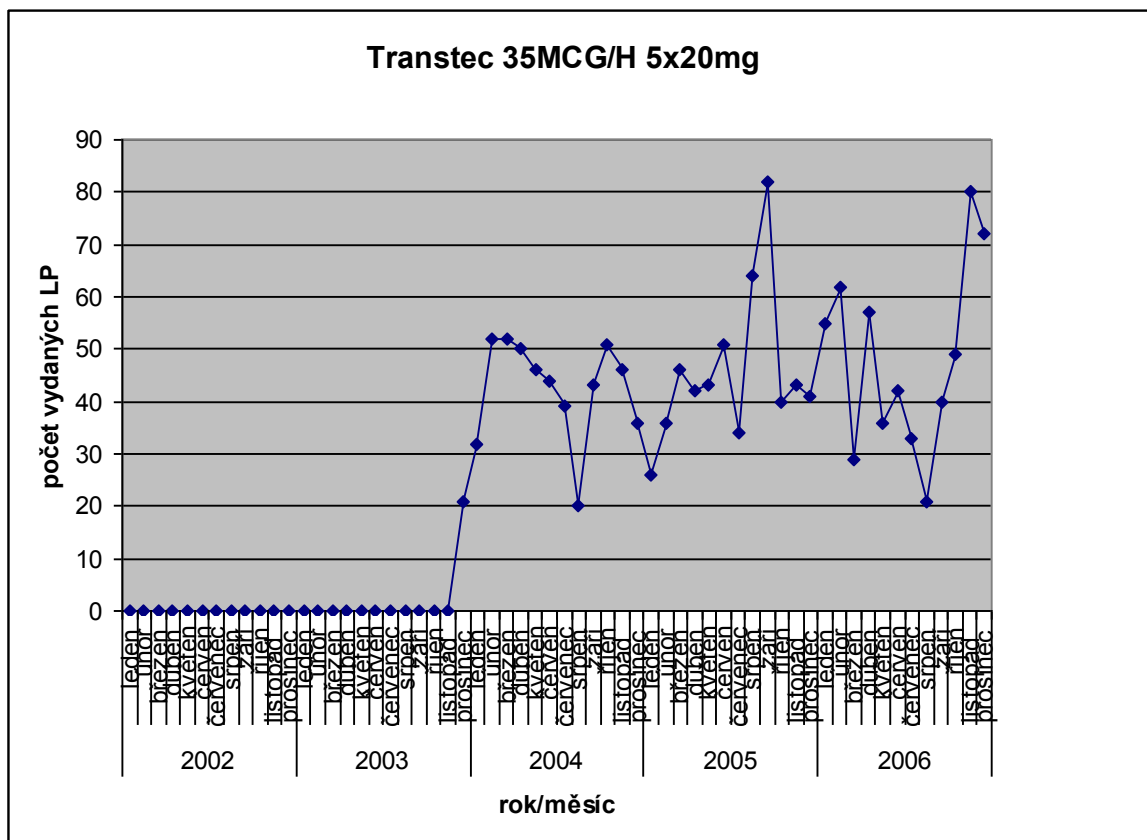


Obr. 92: Výdej Fenta hexal 100MCG/H 5x10mg -2006

6.39. Transtec 35MCG/H 5x20mg

Tab. 46: Výdej přípravku Transtec 35MCG/H 5x20mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|-----------------|----------|-----------|------------|------------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 32 | 26 | 55 |
| Únor | 0 | 0 | 52 | 36 | 62 |
| Březen | 0 | 0 | 52 | 46 | 29 |
| Duben | 0 | 0 | 50 | 42 | 57 |
| Květen | 0 | 0 | 46 | 43 | 36 |
| Červen | 0 | 0 | 44 | 51 | 42 |
| Červenec | 0 | 0 | 39 | 34 | 33 |
| Srpen | 0 | 0 | 20 | 64 | 21 |
| Září | 0 | 0 | 43 | 82 | 40 |
| Říjen | 0 | 0 | 51 | 40 | 49 |
| Listopad | 0 | 0 | 46 | 43 | 80 |
| Prosinec | 0 | 21 | 36 | 41 | 72 |
| Celkem | 0 | 21 | 511 | 548 | 576 |



Obr. 93: Výdej přípravku Transtec 35MCG/H 5x20mg

2002: Výdej na recept: 0

Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 21

Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 506

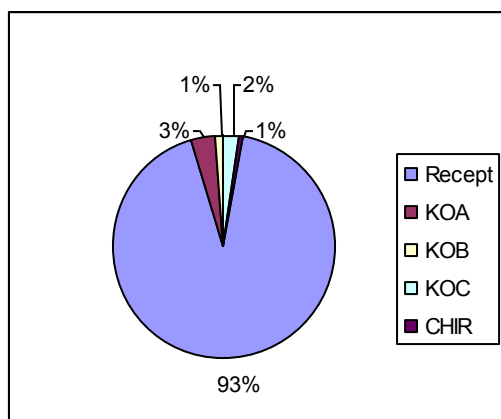
Výdej na žádanku: 5 (OROI: 4, CHIR:1)

2005: Výdej na recept: 543

Výdej na žádanku: 3 (OROI:1, KOC:2)

2006: Výdej na recept: 533

Výdej na žádanku: 43

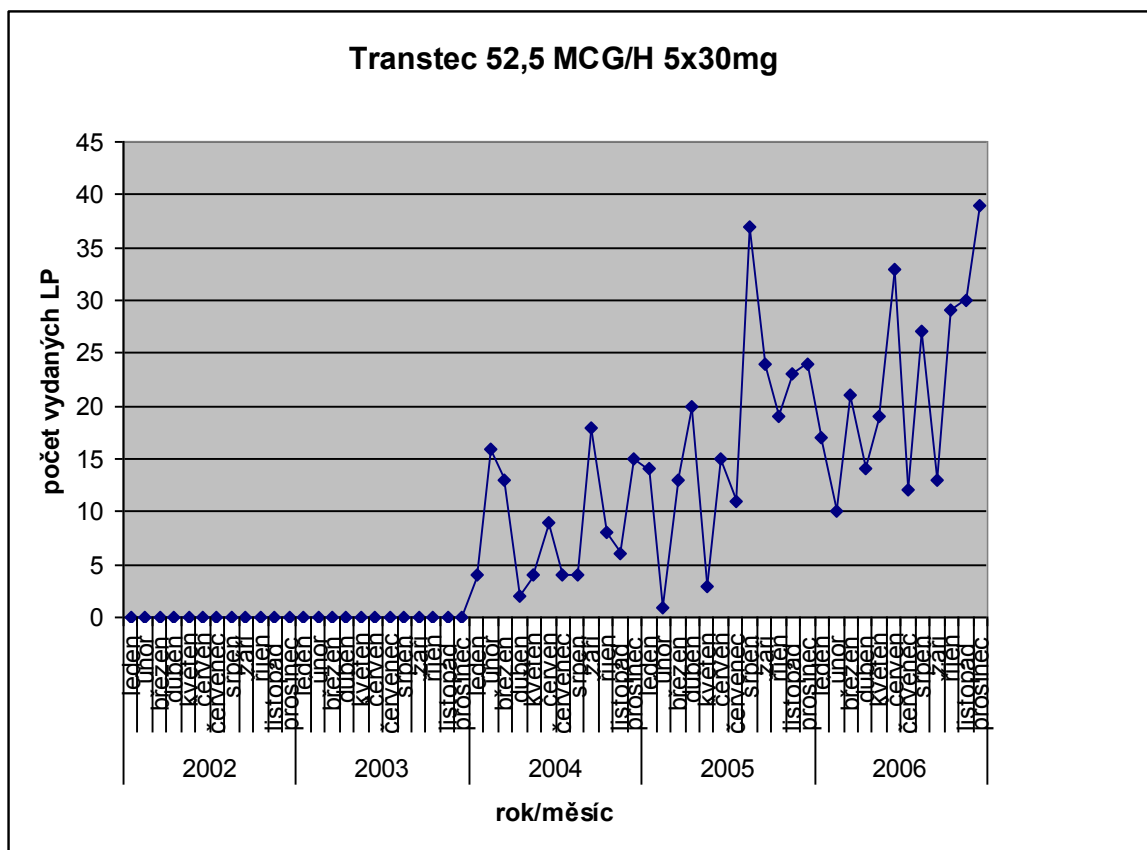


Obr. 94: Výdej Transtec 35MCG/H-2006

6.40. Transtec 52,5 MCG/H 5x30mg

Tab. 47: Výdej přípravku Transtec 52,5 MCG/H 5x30mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|---------------|----------|----------|------------|------------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 4 | 14 | 17 |
| Únor | 0 | 0 | 16 | 1 | 10 |
| Březen | 0 | 0 | 13 | 13 | 21 |
| Duben | 0 | 0 | 2 | 20 | 14 |
| Květen | 0 | 0 | 4 | 3 | 19 |
| Červen | 0 | 0 | 9 | 15 | 33 |
| Červenec | 0 | 0 | 4 | 11 | 12 |
| Srpen | 0 | 0 | 4 | 37 | 27 |
| Září | 0 | 0 | 18 | 24 | 13 |
| Říjen | 0 | 0 | 8 | 19 | 29 |
| Listopad | 0 | 0 | 6 | 23 | 30 |
| Prosinec | 0 | 0 | 15 | 24 | 39 |
| Celkem | 0 | 0 | 103 | 204 | 264 |



Obr. 95: Výdej přípravku Transtec 52,5 MCG/H 5x30mg

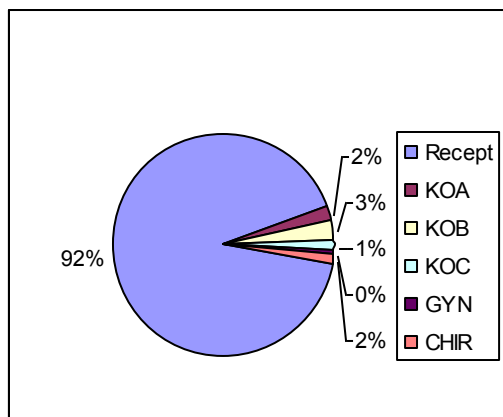
2002: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 0
Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 102
Výdej na žádanku: 1 (OROI)

2005: Výdej na recept: 203
Výdej na žádanku: 1 (OROI)

2006: Výdej na recept: 243
Výdej na žádanku: 21

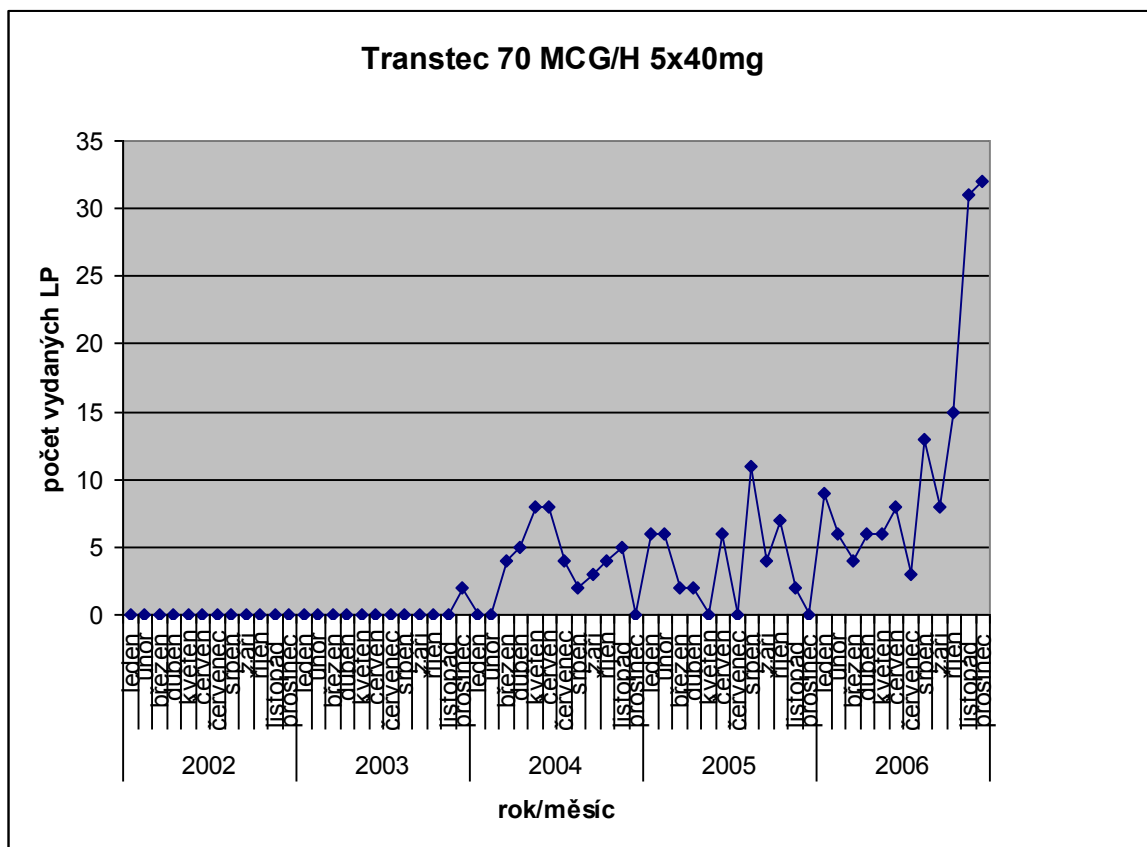


Obr. 96: Výdej Transtec 52,5 MCG/H 5x30mg-2006

6.41. Transtec 70 MCG/H 5x40mg

Tab. 48: Výdej přípravku Transtec 70 MCG/H 5x40mg

| Měsíc/Rok | VÝDEJ | | | | |
|-----------------|----------|----------|-----------|-----------|------------|
| | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
| Leden | 0 | 0 | 0 | 6 | 9 |
| Únor | 0 | 0 | 0 | 6 | 6 |
| Březen | 0 | 0 | 4 | 2 | 4 |
| Duben | 0 | 0 | 5 | 2 | 6 |
| Květen | 0 | 0 | 8 | 0 | 6 |
| Červen | 0 | 0 | 8 | 6 | 8 |
| Červenec | 0 | 0 | 4 | 0 | 3 |
| Srpen | 0 | 0 | 2 | 11 | 13 |
| Září | 0 | 0 | 3 | 4 | 8 |
| Říjen | 0 | 0 | 4 | 7 | 15 |
| Listopad | 0 | 0 | 5 | 2 | 31 |
| Prosinec | 0 | 2 | 0 | 0 | 32 |
| Celkem | 0 | 2 | 43 | 46 | 141 |



Obr. 97: Výdej přípravku Transtec 70 MCG/H 5x40mg

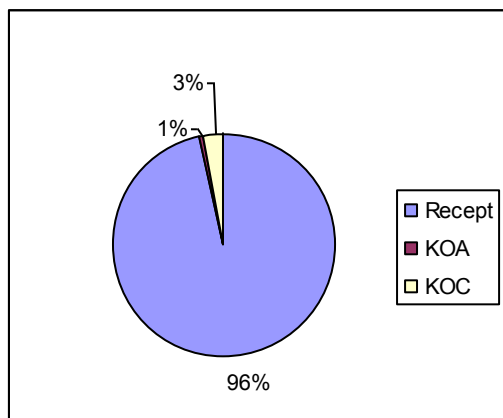
2002: Výdej na recept: 0
 Výdej na žádanku: 0

2003: Výdej na recept: 2
 Výdej na žádanku: 0

2004: Výdej na recept: 43
 Výdej na žádanku: 0

2005: Výdej na recept: 45
 Výdej na žádanku: 1 (GYN)

2006: Výdej na recept: 139
 Výdej na žádanku: 5



Obr. 98: Výdej Transtec 70 MCG/H 5x40mg – 2006

7. DISKUZE

Cílem mé rigorózní práce bylo zhodnotit léčbu bolesti se zaměřením na výdej a užití silných opioidních analgetik v Masarykově onkologickém ústavu v Brně. Časový interval pro sledování spotřeby silných opioidních analgetik byl vymezen na 5 let: 2002-2006. Toto období se jeví jako dostatečné pro stanovení a vyhodnocení kvantitativních a kvalitativních změn a odhadnutí trendů do budoucna v preskripci a užití silných opioidů v léčbě bolesti.

Pro účely této práce byla sledována všechna opioidní analgetika užívaná v období let 2002-2006 v Masarykově onkologické ústavu v Brně. Jednalo se o tyto účinné látky: morfin, petidin, piritramid, alfentanil, fentanyl, sufentanil, tildin, oxykodon, hydromorfon a buprenorfin.

U některých přípravků (Valoron) došlo během sledovaného období k ukončení výroby, následkem čehož přípravky zmizely z praxe a nahradily je nové moderní účinné látky (hydromorfon –od konce r. 2005, buprenorfin –od konce r. 2003). Dále je důležité zdůraznit, že spotřeba některých přípravků byla ovlivněna veřejnými zakázkami a výběrovými řízeními, které jsou vypisovány na dodávky léčiv vybraných ATC skupin dle zákona č.137/2006 Sb., o veřejných zakázkách. Lékaři MOÚ při své preskripci a ordinaci léčiv přihlížejí k výsledkům výběrových řízení a veřejných zakázek a spotřeba přípravků, které byly ve výběrových řízeních či veřejných zakázkách vybrány, pro stanovené období narůstá, neboť vítězný přípravek je ekonomicky výhodnější než jeho další kopie. Tímto způsobem byla ve sledovaném období ovlivněna spotřeba perorálního retardovaného morfinu – v letech 2002-2004 byl ve výběrovém řízení vybrán přípravek Vendal retard, od roku 2004 to je přípravek MST Continus. Obdobná situace nastala u transdermálního fentanylu, kdy až do roku 2005 existoval na našem trhu jediný přípravek s obsahem této účinné látky – a to Durogesic. V roce 2006 se na trhu objevil ekonomicky výhodnější generický přípravek Fentahexal, který částečně přípravek Durogesic nahradil. V případě výše jmenovaných přípravků je nutné hodnotit spotřebu účinné látky (tedy retardovaného morfinu či transdermálního fentanylu) celkově, nikoliv spotřebu jednotlivých přípravků.

Praktická část této práce spočívala v získání informací o spotřebě opioidních analgetik ve sledované období. Pro vyčíslení spotřeby přípravků a její rozložení mezi ambulantní a ústavní sféru byl využit Lékárenský Informační Systém Ústavní lékárny MOÚ. Data získaná generováním sestav v LIS byla ověřena kontrolou v Knihách evidence návykových látek. Shromážděná data byla přehledným způsobem uspořádána do tabulek a grafů.

Kvantitativními parametry pro hodnocení spotřeby byly zvoleny měsíční a celkové roční hodnoty spotřeby přípravku. Z kvalitativního hlediska byla spotřeba rozlišena na ambulantní výdej a výdej pro hospitalizované pacienty na žádanku. Výdej na žádanku byl dále rozlišen dle jednotlivých oddělení MOÚ.

Na základě vyhodnocení spotřeby opioidních analgetik lze jednoznačně vyvozovat nedostatečné využití opioidních analgetik v minulých letech a postupný nárůst spotřeby těchto přípravků v léčbě onkologické bolesti. Nárůst byl zaznamenán u všech lékových forem. Opioidy dnes představují základní pilíř léčby nádorové bolesti. Zjištěné výsledky potvrzují, že v posledních letech prodělává pohled na roli opioidů svůj vývoj a názorový posun a spotřeba opioidů stoupá, čímž dochází ke zkvalitnění léčby bolesti.

Jak potvrdila tato práce, trend do budoucnosti je jasný - další nárůst spotřeby opioidních analgetik, což povede k zvýšení kvality léčby bolesti. Jedná se jednoznačně o žádoucí fenomén.

Také literární zdroje jasně naznačují současný stav a trendy do budoucnosti v léčbě chronické bolesti.

Kozák (2002) uvádí, že ačkoliv v ČR roste vzdělanost a osvěta v oblasti léčby bolesti, reálný stav není stále tak dobrý, jak by měl být. Nejlépe o něm vypovídá spotřeba opioidů na jednoho obyvatele na rok, která je obecně považována za ukazatel úrovně analgetické péče v dané zemi. ČR v tomto směru zaujímá místo ve čtvrté desítkce, následují už jen některé východoevropské země. Proto je stále třeba apelovat na potlačování opiofobie v odborné i laické veřejnosti.

Kozák (2004) zdůrazňuje že léčba bolesti prošla velkým a rychlým vývojem v posledním desetiletí. Snahy o koncepční řešení terapie chronické bolesti se datují od šedesátých let minulého století. V roce 1961 byla v USA založena první „pain clinic“, dalším mezníkem tohoto oboru bylo založení IASP (Mezinárodní organizace pro studium bolesti) v roce 1973. V naší zemi byla založena v roce 1990 Společnost pro studium a léčbu bolesti, které se podařilo vytvořit koncepci nového přístupu k problematice léčby bolesti s důrazem na multidisciplinární přístup.

Také Lejčko (2004) rozebírá vývoj v použití opioidních analgetik v posledních letech. Opioidy jsou substance s nejmohutnějším analgetickým potenciálem. V různých lékových formách jsou podávány k tlášení bolesti od nepaměti. Jsou to též látky, které byly a jsou dodnes často zneužívány, ne však v medicínských indikacích, tam jsou naopak využívány nedostatečně. Díky jasnému a logickému algoritmu farmakoterapie nádorové bolesti podle WHO došlo v nedávných letech k vzestupu v použití opioidních analgetik a tím k postupnému zlepšování léčby nádorové bolesti. Ani na poli léčby nádorové bolesti však není stav v žádném případě optimální. Názory na škodlivost podávání opioidů mají svoji tradici a jsou živeny řadou předsudků a mýtů. Tento stav a postoj se označuje jako opiofobie. Jeho zdrojem jsou například stanoviska a tradiční názory: opioidy mají nezvládnutelné vedlejší efekty, opioidy tlumí životní aktivity jedince, opioidy jsou analgetika jen pro terminální stavy, opioidy vedou k psychické závislosti. Tyto a další podobné názory, ač nepodložené skutečnými argumenty, jsou předávány generacemi lékařů a přirozeně pronikly i mezi laickou veřejnost. Z toho pak pramení strach a nechť předepisovat opioidy a být jimi léčen. Ruku v ruce s mýty o opioidech jdou i mýty o podstatě a smyslu bolesti (bolest je trest, bolest se musí vydržet atd.). I když lze na začátku třetího tisíciletí zaznamenat určité změny, názorová hladina je v naší společnosti spíše stále posunuta k opiofobii. Opioidy jsou nedostatečně

využívány a mnoho pacientů s chronickou bolestí užívá dlouhodobě jiná neúčinná analgetika, kde často jediným klinickým efektem jsou vedlejší účinky.

Opioidy, ve srovnání s neopioidními analgetiky, mají některé nepopíratelné výhody. Nezpůsobují nefrotoxicitu, nemají hematotoxický potenciál, neovlivňují koagulační proces, a je-li na ně dobrá terapeutická odezva, je často možné redukovat až eliminovat předchozí, organismus zbytečně zatěžující analgetika. Na druhou stranu opioidy rozhodně nepředstavují bezproblémový a samospasitelný léčebný postup, mají své standardní nevýhody (velmi individuální tolerabilita a nejistá citlivost chronické bolesti na opioidy) a nežádoucí účinky (nauzea, zvracení, obstipace, sedace, pruritus). Tyto nežádoucí účinky je však možno potlačovat a na většinu z nich vzniká tolerance. Při léčbě opioidy je mizivé riziko vzniku psychické závislosti u pacienta s bolestí. Relativně dlouhodobá zkušenost s podáváním opioidů u nádorové bolesti jednoznačně ukázala vysokou převahu prospěšnosti z této léčby nad úskalími (Lejčko 2004).

Dostupnost opioidů v ČR je relativně náležitá. Každý lékař může opioidy předepsat a legislativní opatření, nutná ke kontrole nakládání s opioidy, nepředstavují bariéru v jejich léčebném využití. Otázka nezní, zda opioidy ano či ne, ale kdy přesně léčbu zahájit, u kterých typů chronické bolesti, jaký opioid nasadit apod. Opioidy by však neměly zůstat izolovaným léčebným postupem. Je-li tato léčba vedena adekvátně, mohou opioidy přispět ke zlepšení kvality života. Spotřeba opioidů, jako určitý parametr léčby bolesti, v ČR stoupá, ve srovnání s jinými vyspělými státy v Evropě je však stále nízká. Proto lze očekávat zvýšení spotřeby opioidů. Při racionálních postupech je však zároveň možné očekávat i pokles spotřeby slabých opioidů a neopioidních analgetik, doposud spíše nadužívaných. Léčba bolesti je z medicínského hlediska vrcholně humánní a etická! (Lejčko 2004).

Také Vondráčková (2004) zdůrazňuje, že u silné nádorové bolesti není na místě váhat s podáváním opioidů. Musejí být podány včas, v dostatečné dávce. V léčbě silné nádorové bolesti by neměl chybět opioid v retardované tabletové formě či ve formě transdermálního terapeutického systému a lék pro průlomovou bolest.

Závěr je jednoznačný. Chronickou bolest lze zmírnit na snesitelnou úroveň u 95% nemocných. Přestože v léčbě nádorové bolesti zůstává nadále řada nezodpovězených otázek, hlavním úkolem by dnes měla být snaha o důslednou aplikaci již řadu let známých a prokazatelně účinných léčebných postupů. Přístup k léčbě bolesti musí být komplexní, multidisciplinární - algoritmus léčby bolesti zahrnuje metody farmakoterapeutické, fyzikální, invazivní, rehabilitační, psychoterapeutické. Jako základ farmakoterapie silné nádorové bolesti jsou jednoznačně deklarovány silné opioidy. I do budoucna je však nutné úlohu opioidů v léčbě nádorové bolesti stále zdůrazňovat a vymítit tak předsudky a strach z užití silných opioidních analgetik. Spotřeba opioidních analgetik je určitým znakem kvality léčby bolesti a nárůst spotřeby opioidních analgetik je bezesporu žádoucí.

8. ZÁVĚRY

Výdej léčivých přípravků s obsahem silných opioidů v letech 2002-2006 lze shrnout následovně:

Injekční léčivé přípravky:

Morphin Biotika 1% 10x1ml/10mg , Morphin Biotika 1% 10x2ml/20mg - morfin

Kvantitativní výdej těchto přípravků byl během sledovaného období poměrně konstantní. Ve výdeji jednoznačně převažuje výdej na žádanky pro nemocniční oddělení. Přípravek Morphin Biotika á 1ml byl vydáván zejména na oddělení Kliniky komplexní onkologické péče a Oddělení intenzivní péče, výdej přípravku Morphinu Biotika á 2ml směřoval v největší míře na Oddělení intenzivní péče. Zřetelné je, že se během sledovaného období postupně navyšoval výdej pro ambulantní sféru, kdy si pacienti ampule injekčního morfinu odnášejí domů a mají zajištěnou aplikaci zdravotnickým pracovníkem ošetřujícím pacienta v domácí péči.

Dolsin 5% 10x1ml/50mg , Dolsin 5% 10x2ml/100mg - petidin

Při hodnocení spotřeby injekčního petidinu je zřejmé, že vysoce převažuje užití Dolsinu 5% 10x1ml/50mg ve srovnání s Dolsinem 5% 10x2ml/100mg.

Spotřeba Dolsinu 5% 10x1ml/50mg měla v průběhu sledovaného období klesavý charakter. Přípravek byl vydáván výhradně na žádanku na oddělení MOÚ- ve spotřebě jednoznačně dominovalo Oddělení chirurgické onkologie.

Spotřeba Dolsinu 5% 10x2ml/100mg v průběhu sledovaného období měla také klesavý charakter. Přípravek byl vydáván výhradně na oddělení Kliniky komplexní onkologické péče.

Dipidolor 5x2ml/15mg – piritramid

Během sledovaného období se výdej přípravku Dipidolor postupně zvyšoval. Charakter přípravku předurčuje, že výdej Dipidoloru směřoval výhradně na žádanky na oddělení – nejvyšší spotřebu jednoznačně vykazovalo Oddělení intenzivní péče, dále byl přípravek používán na Oddělení chirurgické onkologie, Oddělení gynekologické onkologie a v minimální míře také na odděleních Kliniky komplexní onkologické péče

Rapifen 5x2ml/1mg – alfentanil

Fentanyl 50x2ml/0,1mg - fentanyl

Sufenta 5x2ml/0,01mg, Sufenta Forte 5x1ml/0,05mg, Sufentanil Torrex 5x10ml/0,05mg - sufentanil

Tyto přípravky jsou užívány k celkové nebo regionální anestézii.

Použití Rapifenu a Fentanylu bylo během sledovaného období výrazně na ústupu. Mezi přípravky užívanými k celkové anestezii nabyly převahy přípravky s obsahem sufentanilu (Sufenta, Sufenta Forte, Sufentanil Torrex).

Přípravek Sufenta 5x2ml/0,01mg vykazoval ve sledovaném období jednoznačný nárůst ve spotřebě, Sufenta forte 5x1ml/0,05mg byla užívána v letech 2002-2004, od roku 2005 její užití v MOÚ vymizelo. Sufentanil Torrex 5x10ml/0,05mg byl v ČR registrován v roce 2003, od března roku 2004 zaujal vedoucí místo mezi používanými přípravky s obsahem sufentanilu.

Indikační skupina, do které tyto přípravky spadají – opioidní anestetika, udává i charakter výdeje, jednalo se výhradně o výdej na žádanku. V naprosté většině směřoval výdej na Oddělení anesteziologie a onkologické intenzivní péče.

Perorální léčivé přípravky:

Sevredol 10mg 28x10mg, Sevredol 20mg 28x20mg – morfin

Výdej přípravků během sledovaného období vykazoval zřetelný nárůst. Ve výdeji dominovala ambulantní preskripce nad výdejem na žádanku. V roce 2005 došlo ke změně balení – balení po 28 tabletách nahradilo balení á 30 tbl.

MST Continus 10mg 60x10mg, MST Continus 30mg 60x30m, MST Continus 60mg 60x60mg, MST Continus 100mg 60x100mg - morfin

Vendal retard 10mg 30x10mg, Vendal retard 30mg 30x30mg, Vendal retard 60mg 30x60mg, Vendal retard 100mg 30x100mg – morfin

Na přípravky obsahující retardovanou sůl morfinu (MST Continus a Vendal retard) je nutno pohlížet souhrnně. Pro porovnání a sečtení spotřeby je nutno přepočítat spotřebu obou přípravků na stejnou velikost balení (tedy např. MST continus á 60 tbl uvažovat jako 2 bal á 30tbl). V roce 2002, 2003, 2004 byl ve výběrovém řízení pro retardovaný morfin zvolen přípravek Vendal retard, pro rok 2005, 2006 potom přípravek MST Continus, čímž byla samozřejmě spotřeba výrazně ovlivněna, navýšil se vždy výdej výběrového přípravku.

Výdej retardovaného morfinu o síle 10 mg (MST Continus a Vendal retard) přepočteno na balení á 30 tbl byl následující: 2002: 143, 2003 :55, 2004: 64, 2005: 147, 2006: 330. Z uvedeného je jasně zřetelný nárůst spotřeby retardovaného morfinu. Převážné procento spotřeby retardovaného morfinu představuje výdej na recept pro ambulantní pacienty, výdej pro oddělení až do roku 2005 je zanedbatelný, v roce 2006 bylo zaznamenáno výrazné navýšení spotřeby u hospitalizovaných pacientů – výdej směřoval zejména na Klinikou komplexní onkologické péče.

Výdej retardovaného morfinu á 30 mg (MST Continus a Vendal retard) přepočteno na balení á 30 tbl: 2002: 408, 2003 :346, 2004: 348, 2005: 399, 2006: 532. Spotřeba této síly retardovaného morfinu se tedy v letech 2002-2005 příliš neměnila, v roce 2006 nastal nárůst. Převážné procento spotřeby představuje výdej na recept pro ambulantní pacienty, výdej pro

oddělení až do roku 2005 je zanedbatelný, v roce 2006 bylo zaznamenáno navýšení spotřeby u hospitalizovaných pacientů - výdej směřoval zejména na Klinikou komplexní onkologické péče.

Výdej retardovaného morfinu á 60 mg (MST Continus a Vendal retard) přepočteno na balení á 30 tbl: 2002: 219, 2003 :151, 2004: 158, 2005: 189, 2006: 220. Spotřeba této síly retardovaného morfinu se tedy v průběhu sledovaného období příliš neměnila. Převážné procento spotřeby představuje výdej na recept pro ambulantní pacienty, výdej pro oddělení až do roku 2005 byl zanedbatelný, v roce 2006 bylo zaznamenáno navýšení spotřeby u hospitalizovaných pacientů - výdej směřoval zejména na Klinikou komplexní onkologické péče.

Výdej retardovaného morfinu á 100 mg (MST Continus a Vendal retard) přepočteno na balení á 30 tbl: 2002: 118, 2003 :39, 2004: 102, 2005: 78, 2006: 179. Spotřeba této síly retardovaného morfinu byla v průběhu sledovaného období značně kolísavá – s minimem v r. 2003 a maximem v r. 2006. Převážné procento spotřeby představuje výdej na recept pro ambulantní pacienty, výdej pro oddělení až do roku 2005 byl minimální, v roce 2006 bylo zaznamenáno navýšení spotřeby u hospitalizovaných pacientů - výdej směřoval zejména na Klinikou komplexní onkologické péče.

Valoron 10% 10ml – tildin

U přípravku Valoron došlo v roce 2004 k ukončení výroby. V letech 2002-2004 byla spotřeba Valoronu přibližně na stejné úrovni, maximální výdej byl zaznamenán v roce 2003. Jednalo se o výdej na recept, výdej na oddělení byl zaznamenán pouze jedenkrát.

Oxycontin 10mg 28x10mg, Oxycontin 20mg 28x20mg, Oxycontin 40mg 28x40mg, Oxycontin 80mg 28x80mg -oxykodon

U přípravku Oxycontin 10mg, 20mg byl během sledované období zřetelný nárůst ve výdeji– zejm. od roku 2005 stoupla spotřeba několikanásobně. Výdej směřoval ve větší míře ambulantním pacientům, v menší míře potom na oddělení – zejména na Klinikou komplexní onkologické péče, Oddělení gynekologické onkologie a Oddělení radiční onkologie.

Výdej přípravku Oxycontin 40mg, 80mg vrcholil v roce 2005, v roce 2006 došlo k poklesu v používání těchto přípravků. Důvodem bylo s největší pravděpodobností to, že se na trhu v roce 2005 objevil přípravek Palladone-SR s obsahem retardovaného hydromorfonu, který se stal určitou alternativou Oxycontinu při volbě retardovaného opioidu. Ve spotřebě Oxycontin 40mg, 80mg dominoval výdej na recept, výdej na žádanku směřoval zejm. na Klinikou komplexní onkologické péče a Oddělení gynekologické onkologie.

Palladone-SR 2mg 28x2mg, 56x2mg, Palladone-SR 4mg 28x4mg, 56x4mg, Palladone-SR 8mg 28x8mg, 56x8mg, Palladone-SR 16mg 28x16mg, 56x16mg, Palladone-SR 24mg 28x24mg, 56x24mg –hydromorfon

Přípravek Palladone-SR se objevil na trhu v prosinci roku 2004. V období 2005-2006 se přípravek postupně dostal do širokého povědomí lékařů a jeho preskripce rapidně stoupala. Výdej směřoval převážně ambulantním pacientům, v menší míře potom na oddělení – zejména na Klinikou komplexní onkologické péče, v menší míře na Oddělení gynekologické onkologie a Oddělení radiační onkologie.

Transdermální terapeutické systémy:

Durogesic 25MCG/H 5x4,2mg, Durogesic 50MCG/H 5x8,4mg, Durogesic 75MCG/H 5x12,6mg, Durogesic 100MCG/H 5x16,8mg - fentanyl

Fentahexal 25MCG/H 5x2,5mg, Fentahexal 50MCG/H 5x5mg, Fentahexal 75MCG/H 5x7,5mg, Fentahexal 100MCG/H 5x10mg - fentanyl

Ve sledovaném období byly na trhu dva transdermální terapeutické systémy s obsahem fentanylu: po celé sledované období Durogesic a od dubna 2006 levnější generický přípravek Fentahexal. Proto je zapotřebí pohlížet na výdej transdermálního fentanylu v roce 2006 jako na součet výdeje obou přípravků. Výdej transdermálního fentanylu v roce 2006 získáme sečtením spotřeb u přípravku Durogesic a Fentahexal: 25MCG/H: 354, 50MCG/H: 394, 72MCG/H: 297, 100MCG/H:372

Výdej transdermálního fentanylu lze považovat za konstantní, pouze u nejslabší síly byl zaznamenán zejm. v roce 2006 pokles.

Až do roku 2005 byl výdej transdermálního fentanylu převážně ambulantní, tzn. na recept. V roce 2006 se již ve vyšším procentu objevuje výdej na nemocniční oddělení – zejména na oddělení Kliniky komplexní onkologické péče.

Transtec 35MCG/H 5x20mg, Transtec 52,5 MCG/H 5x30mg, Transtec 70 MCG/H 5x40mg - buprenorfin

Přípravek Transtec se na trhu objevil koncem roku 2003 a velice rychle se dostal do povědomí lékařů. Během sledovaného období přípravek vykazoval jednoznačně stoupající spotřebu. V letech 2002-2005 byl vydáván na žádanky na oddělení pouze sporadicky, v roce 2006 dochází ke zvýšení výdeje na oddělení a jeho použití u hospitalizovaných pacientů, zejména na odděleních Kliniky komplexní onkologické péče a Oddělení radiační onkologie I.

LITERATURA

- Ahmedzai S., Brooks D.: Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life, *J. Pain Symptom Manag.t*, **13**, No. 5, 1997, 254-261
- Ambler Z.: Duloxetin u neuropatické bolesti, *Farmakoterapie*, **3**, 2006, 240-241
- Ambler Z.: Farmakoterapie neuropatické bolesti, *Farmakoterapie*, **3**, 2006, 277-280
- Andrllová P.: Invazivní postupy při léčbě chronické bolesti, http://www.algos.cz/pro_odborniky/anesteziologicke_postupy_v_lecbe_bolesti.html, 2002
- Bauer J.: Nádorová bolest a její farmakoterapie, Praha, Galén, 1994, 11-64
- Bečvář R., Pavelka K.: Opioidy v terapii revmatické bolesti, *Farmakoterapie*, **3**, 2005, 289-292
- Bell R. F.: Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance, *Pain*, **83**, 1999, 101-103
- Brookoff D.: Chronic pain: The case for opioids, *Med.Prom.*, **3**, č.2, 2002, 2-9
- Černý R., Kozák J.: Použití venlafaxinu v léčbě neuropatické bolesti, *Bolest*, **2**, 2006, 80-83
- Čumlivski R., Redl G., Strobl W., Girsch W., Krebs A., Machowetz P.: Farmakologická neuromodulace spasticity intratekálně podávaným baklofenem u dětí, *Bolest*, **2**, 2006, 84-94
- Dlouhá J., Havlíková J., Marek O.: Léčba chronické bolesti, *Intern. Med. Praxi*, **12**, 2002, 578-581
- Doležal T., Hakl M., Kozák J., Kršiak M., Lejčko J., Skála B., Sláma O., Ševčík P., Vorlíček J.: Metodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti, *Farmakoterapie*, **3**, 2006 b, 281-285
- Doležal T., Hakl M., Kozák J., Kršiak M., Lejčko J., Skála B., Sláma O., Ševčík P., Vorlíček J.: Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti, *Farmakoterapie*, **3**, 2006 a, 287-299
- Doležal T., Slíva J.: Nimesulid, *Remedia*, **1**, 2004, 2-10
- Doležal T.: Farmakologické vlastnosti transdermálních opioidů, *Farmakoterapie*, **3**, 2006 a, 331-333
- Doležal T.: Poznámky k ekvianalgetickým dávkám transdermálních opioidů, *Farmakoterapie*, **5**, 2005 a, 522-523
- Doležal T.: Pregabalin v léčbě neuropatické bolesti, *Farmakoterapie*, **4**, 2005 b, 309-311

- Doležal T.: Současné postavení metamizolu v terapii bolesti, *Farmakoterapie*, **4**, 2006 b, 458-460
- Dolina J., Hep A.: Antiulceróza, *Remedia*, **5**, 2003, 331-334
- Donoval R., Lukáš M.: Lansoprazol, *Farmakoterapie*, **4**, 2006, 391-394
- Forejtová Š., Doležal T.:Kardiovaskulární bezpečnost koxibů, *Farmakoterapie*, **1**, 2005, 102-105
- Forejtová Š.: Současný pohled na terapii koxiby, *Farmakoterapie*, **3**, 2006, 305-311
- Gabrhelík T., Michálek P.: Radiofrekvenční terapie bolestí bederní páteře, *Bolest*, **1**, 2006, 11-16
- Hakl M., Hřib R.: Akutní bolest, *Remedia*, **4**, 2005, 379-382
- Hakl M., Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti, http://www.algos.cz/pro_odborniky/farmakoterapie_akutni_a_chronicke_nenadorove_bolesti.html, 2003
- Hakl M.: Nová transdermální forma fentanylu, *Farmakoterapie*, **3**, 2005, 212-214
- Hakl M.: Tramadol – nová léková forma s 24hodinovým účinkem, *Remedia*, **4**, 2006, 447-449
- Hovorka J., Doležal T.: Pregabalin, *Farmakoterapie*, **3**, 2006, 255-263
- Kašpárková J., Fessl V.: Chováme se k nemocným s bolestí správně aneb léčíme správně bolest, *Bolest*, **3**, 2006, 153-155
- Katzung B.G.: Základní a klinická farmakologie, Jinočany, Nakladatelství a vydavatelství H&H, 1994
- Knotek P.: Měření časového aspektu bolesti vizuální analogovou škálou a verbální stupnicí, *Bolest*, **1**, 2006, 30-34
- Kozák J.: Algeziologický dotazník k úvodnímu vyšetření pacienta na pracovišti léčby bolesti, Centrum pro léčení a výzkum bolestivých stavů, Fakultní nemocnice v Motole
- Kozák J.: Charakteristika algeziologie jako samostatného oboru, *Lékařské listy*, **49**, 2004, 9
- Kozák J.: Chronická bolest není příznakem, ale příznačnou realitou, *Medicína*, **4**, 2002, 7
- Kršiak M.: Analgetická kombinace paracetamolu s tramadolem, *Farmakoterapie*, **3**, 2005, 208-211
- Kršiak M.: Injekční forma paracetamolu, *Farmakoterapie*, **3**, 2006, 242-243
- Kubešová H., Weber P., Polcarová V., Greplová K., Šlapák J., Matějovský J.: Léčba opioidy ve stáří a možnosti minimalizace rizik léčby, *Bolest*, **3**, 2006, 149-152
- Kulichová M.: Léčba bolesti u geriatrických pacientů, *Bolest*, **4**, 2005, 219-222
- Lejško J., Procházková M.: Hydromorphon, *Farmakoterapie*, **3**, 2006, 249-254
- Lejško J.: Opioidy v terapii chronických bolestivých stavů, *Lék.Listy*, **49**, 2004, 10-11

- Linke Z.: Epidemiologie bolesti, http://www.algos.cz/pro_odborniky/epidemiologie_bolesti.html, 2003
- Linke Z.: Analgetická radioterapie, http://www.algos.cz/pro_odborniky/uloha_analgeticke_radioterapie.html, 2003
- Lukáš M., Chalupná P.: Léčba peptického vředu a refluxní choroby jícnu, *Remedia*, **1**, 2004, 82-84
- Málek J., Benešová S., Horká I.: Nízká dávka ketaminu výrazně zlepšuje analgetický efekt epidurálního morfinu, *Bolest*, **3**, 2000, 163-165
- Malíš J., Nádorová bolest u dětí a mladistvých, *Bolest*, **3**, 2006, 145-148
- Mercadante S., Casuccio A., Fulfarò F., Groff L., Boffi R., Villari P., Gebbia V., Ripamonti C.: Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer pain: a prospective study, *J. Clin. Oncology*, **19**, No. 11, 2001, 2898-2904
- Merskey H.: Classification of chronic pain, *Pain*, **Suppl 3**, 1986, 226
- Miguel R.: Interventional treatment of cancer pain: the fourth step in the WHO analgesic ladder, *Cancer Control*, **7**, No. 2, 2000, 149-156
- Michálek P., Gabrhelík T.: Pulsní radiofrekvenční léčba – nová alternativa na poli neuromodulace, *Bolest*, **4**, 2005, 210-215
- Olejárová M., Doležal T.: Meloxicam, *Farmakoterapie*, **1**, 2005, 55-58
- Opavský J.: Stručný přehled analgeticky účinných léčiv pro klinickou praxi, *Remedia*, **6**, 2002, 409-423
- Pandit-Taskar N., Batraki m., Divgi Ch. R.: Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases, *J. Nuclear Med.*, **45**, No. 8, 2004, 1358-1365
- Pazdur R., Coia L. R., Hoskins J., Wagman L.D.: Cancer management: a multidisciplinary approach, 1998, 671-693
- Raudenská J., Javůrková A.: Psychoterapie v léčbě chronické bolesti, http://www.algos.cz/pro_odborniky/psychologicke_postupy_ke_zmirneni_bolesti.html, 2003
- Rokyta R.: Současné pokroky ve výzkumu a léčbě bolesti, *Lék.Listy*, **49**, 2004, 8
- Rokyta R.: Fyziologie a patofyziologie bolesti a z ní vyplývající možnosti diagnostiky a terapie, *Sanquis*, **41**, 2005, 10-11
- Rubin P. et al: Clinical oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students, New York, W.B.Saunders Company, 1993, 709-733
- Rusín Š.: Fyziologie bolesti, typy bolesti http://www.algos.cz/pro_odborniky/fyziologie_bolesti.html, 2003

- Schmid R. L., Sandler a. N., Katz J.: Use and efficacy of low-dose ketamin in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes, *Pain*, **82**, 111-125
- Silbernagl S., Despopoulos A.: Atlas fyziologie člověka, Praha, Grada, 1993, 282-283
- Sláma O.: Doplnkové léky (koanalgetika) v léčbě nádorové bolesti, http://www.algos.cz/pro_odborniky/doplnekove_leky.html, 2003
- Slíva J.: Potenciál kanabinoidů v léčbě bolesti, *Farmakoterapie*, **3**, 2006, 246-248
- Sušánková K., Vlachová V.: Vaniloidní receptor: struktura jako klíč k poznání funkce, *Bolest*, **3**, 2005, 139-143
- Ševčík P.: Buprenorfin, *Remedia*, **6**, 2003, 360-371
- Štětkářová I., Vrba I.: intratékální podávání baklofenu v léčbě těžké spasticity, *Bolest*, **2**, 2006, 73-79
- Švehla J., Piňosová M.: Epidurálně aplikovaný ketamin v pooperační analgesii, Novinky v anesteziologii, intensivní medicíně a léčbě bolesti, Galén, 1999, 252-254
- Tichý J.: Fantómová bolest, *Bolest*, **4**, 2005, 199-209
- Večeřová-Procházková A.: Jsou neuropsychofarmaka v léčbě bolesti účinná?, *Bolest*, **3**, 2005, 128-138
- Vetchá H.: Úloha NSAIDs v léčbě nádorové bolesti dospělých (v rámci celé skupiny neopioidních analgetik), http://www.algos.cz/pro_odborniky/uloha_nsaids_v_lecbe.html, 2003
- Vlachová V., Sušánková K., Lyfenko A., Kuffler D.P., Vyklický L.: Kapsaicinový receptor– specifický iontový kanál pro detekci bolestivých podnětů, *Psychiatrie*, **Suppl. 4**, 2002, 6-13
- Volicer L., Kršiak M.: Rozpoznání a měření bolesti u pacientů s pokročilou demencí, *Bolest*, **1**, 2006, 5-10
- Vondráčková D.: Léčení nádorové bolesti, *Lék.Listy*, **49**, 2004, 12
- Vorlíček J., Adam Z a kol.: Paliativní medicína, Praha, Grada Publishing, 1998, 27-65
- Vrba I., Kozák J., Neužil P., Táborský M., Urgošík D.: Neurostimulace v léčbě ischemických bolestí, *Bolest*, **3**, 2006, 156-164
- Vrba I., Kozák J.: Failed back surgery syndrome a neurostimulační léčba, *Bolest*, **3**, 2005, 144-150
- Zavadilová R., Knotek P.: Dotazník adaptace na chronickou bolest, *Bolest*, **1**, 2006, 24-29
- Zavadilová R., Knotek P.: Dotazník sociálního copingu chronické bolesti, *Bolest*, **2**, 2006, 95-100