

Rok 2022 v léčbě chronické bolesti

Fricová J.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Centrum pro léčbu bolesti 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Článek přináší výběr zajímavých základních výzkumů, klinických studií, nových doporučení, nové definice bolesti, nový typ nociplastické bolesti a zcela nový typ postcovidové bolesti hlavy. Zpracovány jsou pouze zahraniční a relevantní zdroje.

Klíčová slova: chronická bolest, opioidní receptory, definice bolesti, nociplastická bolest, silné opioidy, léčebné konopí, metformin, covid-19.

Year 2022 in review – Chronic pain

This article presents a selection of interesting basic research, clinical studies, new recommendations, new definitions of pain, a new type of nociplastic pain, and a completely new type of post-covid headache. Only foreign and relevant sources are discussed.

Key words: chronic pain, opioid receptors, pain definition, nociplastic pain, potent opioids, medical cannabis, metformin, COVID-19.

Zajímavé výzkumy v léčbě bolesti

Nový přístup: Adrenalinové receptory místo opioidních receptorů

Léky, které aktivují adrenalinové místo opioidních receptorů, mají podobný účinek na zmírnění bolesti jako opioidy, ale bez negativních aspektů, jako je respirační deprese a fyzická závislost. To je výsledek výzkumu provedeného mezinárodním týmem výzkumníků na Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU). Jejich zjištění, která byla nyní publikována ve vědeckém časopise Science, jsou novým milníkem ve vývoji analgetik bez opioidního potenciálu [1].

„Mnoho neopioidních receptorů se podílí na zpracování bolesti, ale jen malý počet těchto alternativ byl dosud ověřen pro použití v terapiích,“ uvedl Gmeiner a tým výzkumníků z Erlangu, Číny, Kanady a USA. Nyní obrátili svou pozornost na nový receptor, který je zodpovědný za vazbu adrenalinu – alfa 2A adrenergní receptor. Existují již některá analgetika, která se zaměřují na tento receptor, jako je brimonidin, klonidin a dexmedetomidin, který zmírňuje bolest, ale má silný sedativní účinek, což znamená, že jeho použití je omezeno na intenzivní péči v nemocničním prostředí a není to vhodné analgetikum pro širší skupiny pacientů.“

Analgetický efekt bez sedace u zvířecích modelů

Další optimalizací identifikovaných molekul, pro které bylo použito kryo-elektronové mikroskopické zobrazování s extrémně vysokým rozlišením, byli vědci schopni syntetizovat agonisty, kteří účinně

snižovali pocit bolesti při vyšetřování na zvířecích modelech. Žádná z nových sloučenin nezpůsobila sedaci, a to ani při výrazně vyšších dávkách, než jsou ty, které by byly potřebné pro úlevu od bolesti [1].

Úspěšné oddělení analgetických vlastností a sedace je milníkem ve vývoji neopioidních léků proti bolesti, zejména proto, že nově identifikovaní agonisté jsou poměrně snadno syntetizovány a podávání bude jednoduché, nejčastěji perorálně. Profesor Gmeiner uvádí: „V současné době stále hovoříme o základním výzkumu. Vývoj léků podléhá přísným kontrolám a kromě značných finančních prostředků trvá dlouho. Tyto výsledky nás však stále naplňují optimismem“ [1].

Nová definice chronické bolesti

Původní definice byla dlouhodobě kritizována, zejména protože nezohledňovala schopnost používat lidský jazyk, kterou postrádají novorozenci, osoby v kómatu, lidé s poruchou komunikace, demenční jedinci, gerontologičtí pacienti a zvířata. Aktuální definice IASP (The International Association for the Study of Pain) zahrnuje i tyto faktory, zejména tím, že došlo k jejímu zobecnění a zároveň rozšíření o vysvětlující poznámky (IASP Pain Terminology, 2020).

Nepříjemný smyslový a emocionální zážitek spojený se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně nebo podobný skutečnému nebo potenciálnímu poškození tkáně [2].

Poznámky k nové definici

- Bolest je vždy osobní zkušenost, která je v různé míře ovlivněna biologickými, psychologickými a sociálními faktory.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D., Jitka.Fricova@vfn.cz

Článek přijat k tisku: 15. 11. 2022

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2022;33(6):260-263

- Bolest a nocicepce jsou různé jevy. Bolest nelze odvodit pouze z aktivity v senzoryckých neuronech.
- Prostřednictvím svých životních zkušeností se jednotlivci učí koncept bolesti.
- Zpráva osoby o zážitku, jako bolesti, by měla být respektována.
- Ačkoli bolest obvykle slouží adaptivní roli, může mít nepříznivé účinky na funkci a sociální a psychologickou pohodu.
- Slovní popis je pouze jedním z několika způsobů chování k vyjádření bolesti; Neschopnost komunikovat nevylučuje možnost, že člověk nebo jiné zvíře zažívá bolest [2].

Etymologie

Střední angličtina, z anglo-francouzského peine (bolest, utrpení), z latinského poena (trest, trest), zase z řeckého poine (platba, trest, odměna)

Nociplastická bolest

„Bolest, která vzniká změnou nocicepce, přestože neexistuje jasný důkaz skutečného nebo hrozícího poškození tkáně způsobujícího aktivaci periferních nociceptorů nebo důkaz onemocnění nebo léze somatosenzorického systému způsobujícího bolest [3]“. Fenotypizace bolesti u pacientů s chronickou muskuloskeletální bolestí zůstává aktuálním tématem. Počáteční snahy o vývoj klinických kritérií pro pacienty s převládajícím typem bolesti nociplastické bolesti se datují do roku 2010. V roce 2017 IASP (International Association for the study of Pain) zavedla termín „nociplastická bolest“ jako třetí mechanistický deskriptor bolesti vedle nociceptivní a neuropatické bolesti. IASP zveřejnila klinická kritéria a klasifikační systém pro chronickou nociplastickou bolest pohybového aparátu. Tato klinická kritéria IASP pro rok 2021 pro nociplastickou bolest pohybového aparátu jsou v souladu s klinickými kritérii pro převládající bolest při centrální senzitivizaci z roku 2014, ale jsou detailnější, komplexnější a mají větší potenciál díky podpoře IASP. Klinická kritéria IASP pro rok 2021 pro nociplastickou bolest muskuloskeletálního systému jsou proto důležitým krokem k přesné diagnostice bolesti, přesto jsou ještě zapotřebí klinické studie [3].

Nová kritéria pro předepisování silných opioidů

Ve snaze snížit nežádoucí účinky spojené s užíváním opioidů a podpořit vhodné předepisování vysoce návykových léků byla v roce 2016 původně zveřejněna směrnice CDC (Centers for Disease Control and Prevention, USA) [4] pro předepisování opioidů pro chronickou bolest. 4. listopadu 2022 CDC aktualizovala tyto pokyny, aby pomohla lékařům poskytovat pacientům informovanou a personalizovanou péči o pacienty trpící bolestí.

- Prioritou pro zvládnutí akutní bolesti je použití neopiodních analgetik [4].
- Léčba opioidy by však měla být zvážena, pouze pokud přínosy léčby převažují nad riziky. Proto je nezbytné, aby lékaři informovali své pacienty o přínosech a potenciálních rizicích spojených s opioidy již před zahájením léčby.
- Pokud pacient trpí subakutní a chronickou bolestí, upřednostňuje se léčba bez opioidů. Ačkoli je užívání neopiodní léčby prioritou,

lze zvážit předepisování opiátů, pokud očekávané přínosy převažují potenciální rizika.

- Opioidy s okamžitým uvolňováním jsou upřednostňovány před opioidy s prodlouženým uvolňováním a dlouhodobě působícími opioidy k léčbě jakéhokoli typu bolesti.
- U pacientů, kterým dříve nebyl předepsán opioid, by lékaři měli začít s nejnižší dávkou, která účinně zvládá jejich bolest.
- Pokud se lékař rozhodne zvýšit dávku opioidů, měla by být vyhodnocena nejen individualizovaná rizika, ale také přínosy, a měly by být předepsány vhodné dávky tak, aby přínosy léčby převažily nad riziky.
- V případech akutní bolesti, která vyžaduje užívání opioidů, musí být předepsáno pouze takové množství opioidů, jaké je nezbytné pro předpokládané trvání bolesti.
- Pokud lékař předepisující opioidy pro chronickou nebo subakutní bolest zvýšil dávku, rizika a přínosy by měly být vyhodnoceny během jednoho až čtyř týdnů. I po přehodnocení musí být rizika a přínosy pravidelně hodnoceny a diskutovány s pacienty léčenými opioidy.
- Lékaři by měli posoudit vedlejší účinky užívání opioidů před zahájením léčby opioidy a pravidelně diskutovat o těchto rizicích léčby opioidy se svými pacienty. Rovněž musí být projednána jakákoli strategie ke snížení rizika užívání opioidů, včetně užívání naloxonu.
- Před předepsáním opioidů pro jakýkoli typ bolesti by se lékaři měli podrobně informovat o anamnéze pacienta a o farmakologické anamnéze, zneužívání návykových látek v minulosti, anamnéze předávkování a současném užívání jiného tlumivého prostředku centrálního nervového systému.
- Lékaři by měli být opatrní při předepisování opioidů pacientům souběžně s léky tlumící CNS, jako jsou benzodiazepiny. Pokud je indikováno souběžné použití, musí lékař vyhodnotit související rizika oproti navrhovaným přínosům.
- Při předepisování opioidů k léčbě chronické nebo subakutní bolesti by měla být zvážena všechna rizika a přínosy toxikologických zkoušek pro posouzení předepsané dávky opioidů, pokud jsou užívány společně s jinými nepředepsanými nebo předepsanými regulovanými látkami [4].

Kardiovaskulární rizika spojená s užíváním léčebného konopí

Podle dánských zdravotnických úřadů hlásilo v roce 2017 chronickou bolest 29 % dánských dospělých starších 16 let, oproti 19 % v roce 2000 [5]. Léčebné konopí bylo v Dánsku schváleno v lednu 2018 na „zkušební bázi“, což znamená, že lékaři jej mohou předepsat na chronickou bolest, pokud se všechna ostatní léčba, včetně opioidů, ukáže jako nedostatečná. Tato studie zkoumala kardiovaskulární vedlejší účinky léčebného konopí, a zejména arytmie, protože poruchy srdečního rytmu byly již dříve zjištěny u uživatelů rekreačního konopí.

Léčebné konopí je v Dánsku k dispozici v různém složení, v závislosti na hladinách tetrahydrokanabinolu (THC) a kanabidiolu (CBD). Dronabinol (vysoký obsah THC), kanabinoid (více THC než CBD) a kanabidiol (vysoký obsah CBD) mohou být preskribovány

v Dánsku. Formy podání léčebného konopí jsou perorální, inhalační a slizniční.

Medián věku účastníků studie byl 60 let a v 63 % se jednalo o ženy. Bolestivé syndromy byly rozvrstveny následujícím 17,8 % nádorová bolest, 17,1 % bolest spojená s artritidou, 14,9 % bolesti zad, 9,8 % neurologická onemocnění, 4,4 % bolesti hlavy, 3,0 % komplikované zlomeniny a 33,1 % jiné diagnózy (většinou nespecifikované chronické bolesti).

Tato studie zjistila, že uživatelé léčebného konopí mají o 74% vyšší riziko poruch srdečního rytmu ve srovnání s neuzivateli. Bude zapotřebí ještě dalších klinických hodnocení k prokázání zvýšeného kardiovaskulárního rizika při užívání léčebného konopí [5].

Chronická bolest u hemodialyzovaných pacientů

50–80 % dospělých pacientů léčených hemodialýzou (HD) uvádí, že mají bolesti. Polovina pacientů trpí chronickou středně těžkou až těžkou bolestí, která lze přirovnat k bolesti u pacientů s nádorovým onemocněním [6]. Léčba bolesti u pacientů je však často neúčinná, protože většina pacientů uvádí, že jejich bolest je nedostatečně léčena. Dlouhodobá léčba opioidy hraje roli v léčbě některých pacientů, pokud je užívána selektivně, opatrně a v kombinaci s průběžným hodnocením rizik a přínosů této léčby.

Farmakologické vlastnosti buprenorfinu jsou výhodné pro použití u pacientů léčených hemodialýzou, i když tento přístup nebyl hodnocen v žádné velké studii. Buprenorfin a dvě třetiny jeho metabolitů se vylučují gastrointestinálním traktem, což minimalizuje jeho akumulaci a toxicitu u pacientů s poruchou vylučování ledvinami ve srovnání s většinou ostatních opioidů. Pouze ~10–30 % buprenorfinu se vylučuje močí. Buprenorfin je léčivo s velkým distribučním objemem a vysokou vazebnou kapacitou na proteiny (> 90%), a proto nemusí být odstraněn během HD [6].

- Pacienti se selháním ledvin léčení hemodialýzou mají bolestivou zátěž, která je srovnatelná s pacienty s nádorovým onemocněním.
- Léčba opioidy může být důležitým nástrojem pro léčbu bolesti u pacientů léčených udržovací hemodialýzou.
- Užívání opioidů musí být personalizované, založené na sdíleném rozhodování a musí být bezpečné
- Selhání ledvin a hemodialýza mohou výrazně ovlivnit farmakokinetiku a metabolismus některých opioidů, což komplikuje jejich použití v klinické praxi.

- Buprenorfin má několik jedinečných farmakologických vlastností, které z něj činí hlavní analgetikum pro pacienty léčené hemodialýzou [6].

Postcovidová bolest hlavy

Bolest hlavy patří mezi nejčastější příznaky přetrvávající nebo nově se rozvíjející po koronavirovém onemocnění (covid-19) v rámci postcovidového syndromu [7]. Postcovidová bolest hlavy se může projevit zhoršením již existující primární bolesti hlavy, která se projevuje občasně nebo jako denní tenzní bolest hlavy, která začíná během akutní infekce nebo krátce po prodělání infekce. Často se projevuje společně s dalšími příznaky covidu, nejčastěji s hyposmií. Postcovidová bolest hlavy se může projevit migrenózním charakterem bolesti nebo tenzní cephaleou. Předpokládá se, že hraje velkou roli přetrvávající aktivace imunitního systému a trigeminovaskulární aktivace. Vzhledem k tomu, že neexistují prakticky žádné studie, léčba se v současné době do značné míry řídí stávajícími pokyny pro primární bolesti hlavy s odpovídajícím fenotypem. Bolest hlavy je jedním z nejčastějších a nejčastějších příznaků během akutní fáze covidu-19; projevuje se jako bolest v nejčastěji v čelní lokalizaci a postihuje 14 až 60 % pacientů během akutní fáze covidu-19. Bolest hlavy s prevalencí 18 % je pátým nejčastějším příznakem u pacientů s dlouhým covidem po únavě, dušnosti, myalgii a kašli [7].

Metformin v léčbě diabetické neuropatické bolesti

Metformin je indikován při léčbě diabetu 2. typu. Bylo prokázáno, že má analgetické a neuroprotektivní účinky [8]. Metformin má příznivé účinky na neuroprotektici a hyperalgezii tím, že může snížit zánětlivou odpověď, oxidační stres a regulovat autofagii, aktivaci nebo expresi sodíkových kanálů NaV1.7 a receptory TRPA1 (transient receptor potential ankyrin). Analgezie metforminu je také částečně vysvětlena snížením methylglyoxalu a inzulinové rezistence. Aktivace AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase) je rozhodující pro analgetický účinek metforminu. Metformin se jeví jako potenciální lék v léčbě diabetické neuropatické bolesti. Souvislost mezi diabetickou neuropatií a nedostatkem vitamínu B12 vyvolaným metforminem je nejasná, nicméně je doporučen pravidelný screening sérových hladin vitamínu B12 a periferní neuropatie u pacientů při dlouhodobém užívání metforminu [8].

Článek byl podpořen MZ ČR-RVO-VFN 64165.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována, ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Prohlašuji, že v souvislosti s tématem práce nemám střet zájmů. **Podíl autorů:** N/A. **Financování:** N/A. **Poděkování:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Fink EA, Xu J, Hübner H, Braz JM, Seemann P, Avet C, et al. Structure-based discovery of nonopioid analgesics acting through the α2A-adrenergic receptor. *Science*. 2022;377(6614):eabn7065. doi: 10.1126/science.abn7065. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36173843.
2. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939. PMID: 32694387; PMCID: PMC7680716.
3. Nijs J, Lahousse A, Kapreli E, Bilika P, Saraçoğlu I, Malfliet A, et al. Nociceptive Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. *J Clin Med*. 2021;10(15):3203. doi: 10.3390/jcm10153203. PMID: 34361986; PMCID: PMC8347369.
4. Dowell D, Ragan KR, Jones CM, Baldwin GT, Chou R. CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain - United States, 2022. *MMWR Recomm Rep*. 2022;71(3):1–95. doi: 10.15585/mmwr.r7103a1. PMID: 36327391; PMCID: PMC9639433.
5. Nouhravesh N. Cardiovascular risk following cannabinoid treatment for patients with

chronic pain ESC 365 – Cardiovascular risk following cannabinoid treatment for patients with chronic pain (escardio.org).

6. Tobin DG, Lockwood MB, Kimmel PL, Dember LM, Eneanya ND, Jhamb M, et al; HOPE Consortium. Opioids for chronic pain management in patients with dialysis-dependent kidney failure. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(2):113-128. doi: 10.1038/s41581-021-00484-6. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34621058; PMCID: PMC8792317.

7. Tana C, Bentivegna E, Cho SJ, Harriott AM, García-Azorín D, Labastida-Ramirez A, et al. Long COVID headache. *J Headache Pain.* 2022;23(1):93. doi: 10.1186/s10194-022-01450-8. PMID: 35915417; PMCID: PMC9340759.

8. Wei J, Wei Y, Huang M, Wang P, Jia S. Is metformin a possible treatment for diabetic neuropathy? *J Diabetes.* 2022;14(10):658-669. doi: 10.1111/1753-0407.13310. Epub 2022 Sep 18. PMID: 36117320; PMCID: PMC9574743.