

Obsah:

Použití analgetik u bolesti při nádorovém onemocnění – 18 let od doporučení WHO (dokončení)	1
Hlášení podezření na nežádoucí účinek léčiva – formulář	3
Jak hlásit podezření na nežádoucí účinky léčiv	4

POUŽITÍ ANALGETIK U BOLESTI PŘI NÁDOROVÉM ONEMOCNĚNÍ – 18 LET OD DOPORUČENÍ WHO

dokončení z čísla 5/2004

Rotace opioidů je termín pro změnu buď způsobu podání látky (perorální vs. parenterální) nebo výměna jednoho silného opioidu za jiný. Příčinou úspěchu při výměně látky je zřejmě neúplná zkřížená tolerance, která vede ke zlepšení analgezie více, než ke zvýšení nežádoucích účinků^{6,14,32/}. Výhodný může být také jiný metabolismus nebo zvýšený antagonismus NMDA receptorů. De Stouz a kol.^{6/} zjistili, že téměř 90 % pacientů, kteří měli vystupňované nežádoucí účinky, zaznamenalo zlepšení po výměně jedné látky za druhou, přičemž dostatečná analgezie byla dosažena dávkami nižšími, než jsou udávány jako ekvipotentní (tabulka 5).

v kontinuální nitrožilní infuzi mají anestetické účinky, nižší dávky mají analgetický nebo antihyperalgetický efekt a dávky 1–14 µg/kg/min. nemají žádný vlastní analgetický efekt, ale snižují spotřebu opioidů a vznik tolerance k opioidům^{27/}. Bell^{2/} v podobných případech podával kontinuálně 1 mg ketaminu/kg/den s.c. a mohl velmi dramaticky snížit dosud podávanou dávku morfinu z 1 900 mg na 200 mg/den, aniž došlo k rozvoji abstinenčního příznaku a zhoršování analgezie v průběhu času. Popisované nežádoucí účinky nízkých dávek ketaminu zahrnují prakticky pouze sedaci^{2/}, která se připisuje relativnímu předávkování opioidu po nástupu efektu ketaminu.

Tab. 5: Ekvipotentní dávky některých opioidů (modifikováno dle^{14,21,23,25,32,33/})

Látka	Ekvipotentní dávka	Poznámka
morfin	30 mg p.o. 10 mg i.v., i.m., s.c.	
hydromorfon	7,5 mg p.o.	
oxykodon	30 mg p.o.	
transdermální fentanyl	25 µg/hod	odpovídá denní dávce 60 mg morfinu p.o.
sublingvální buprenorfin	0,4 – 0,8 mg s.l.	
transdermální buprenorfin	35 µg/hod	
transbukální (transmukózní) fentanyl	200 µg nechat působit v ústech, nepolykat	v ČR není léková forma registrována, při použití injekční formy jde o off label použití

Univerzální náhrada morfinu nebyla popsána, lze použít hydromorfon nebo oxykodon, transdermální fentanyl či buprenorfin, případně parenterální nebo spinální podání fentanylu či morfinu. Při neúspěchu bylo opakovaně popsáno zvládnutí potíží methadonem, ten však u nás není běžně dostupný a obtížné se titruje.

Blokátory NMDA receptorů

Důležitost NMDA receptoru ve vzniku tolerance byla opakovaně popsána. Kolesnikov et al. (1998) prokázali, že defekt NMDA receptoru zabraňuje vzniku tolerance a fyzické závislosti. Intaktní NMDA receptory jsou pro vznik tolerance nezbytné (Pasternak et al., 1995). Látky, které jsou schopny NMDA receptory blokovat, jsou schopny vzniku tolerance zabránit^{10,20/}. Jednou z těchto látek je ketamin, který je běžně užíván jako celkové anestetikum. Ketamin, přestože v léčbě MB jde o off-label indikaci, byl s úspěchem použit subkutánně, intramuskulárně a intravenózně, ale i perorálně a transbukálně. Je zřejmě nutno rozlišovat mezi jednotlivými účinky ketaminu, které se projevují v závislosti na podané dávce. Zatímco bolusové dávky nad 2 mg/kg i.m. nebo 1 mg/kg i.v., případně nad 20 µg/kg/min.

Průlomová bolest

Jako průlomová bolest se označuje stav přechodné bolesti stoupající do střední až silné intenzity, která se objevuje ve spojitosti s trvalou bolestí, která je dobře kontrolovaná a nedosahuje větší, než mírné intenzity. Průlomová bolest bývá vyprovokována nějakou událostí (určitá fyzická aktivita, léčebná procedura a podobně) a vyskytuje se u 50 – 90 % pacientů^{24/}. Tento stav, pokud se nedá předvídat, se obtížně léčí, protože bolest kulminuje většinou do 3 minut, zatímco nástup účinku většiny perorálních přípravků bývá kolem 30 minut^{24/}. Na našem trhu se vyskytuje forma morfinu, u které výrobce udává rychlý nástup účinku (SEVREDOL 10/20 mg, tbl obd), ale přípravek, jehož nástup účinku by byl srovnatelný s intravenózním podáním, u nás k dispozici není. V některých zemích je registrována transbukální forma fentanylu (Actiq), který obsahuje v lízátku 200, 400, 600, 800, 1200 a 1600 mikrogramů fentanylu a nástup účinku je udáván do 5 – 10 minut. Přesto, že někteří odborníci pro léčbu bolesti používají fentanyl a sufentanil jak touto cestou, tak ve formě nosních sprejů a kapek, není u nás běžně prodávána injekční forma těchto opioidů k tomuto způsobu podání ofici-

álně určena, proto jej lékaři mohou používat jen na svou odpovědnost po přiměřeném informování pacienta.

Adjuvantní analgetika

Jako adjuvantní analgetika se označují látky, které se primárně používají v jiných indikacích, ale v konkrétních případech mohou mít analgetický efekt. Jejich stručný přehled shrnuje tabulka 6.

Tab. 6: Adjuvantní analgetika (modifikováno dle^{28,29,31,33/})

Skupina	Indikace
kortikosteroidy	víceúčelové léky: komprese nervů, bolesti z distenze pouzder a mnoho dalších
antidepresiva (zejména tricyklická)	neuropatická bolest
alfa-2 agonisté	neuropatická bolest
blokátory NMDA receptoru	neuropatická bolest, vznik tolerance k opioidům
antiepileptika, lokální anestetika, derivancia	neuropatická bolest
bifosfonáty, kalcitonin, Sr ⁸⁹ , Sa ¹⁵³	bolest při kostních tumorech
spazmolytika	obstrukce gastrointestinálního traktu
neuroleptika	centrální bolesti
centrální myorelaxancia	neuralgické a neuropatické bolesti spojené se spasticitou svalstva

Literatura

- Management of Cancer Symptoms: Pain, Depression, and Fatigue. Evidence Report/Technology Assessment: Number 35 and 61 clinic, 1/2004.
- Bell RF. Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain* 1999; **83**: 101-3.
- Cairns R. The use of oxycodone in cancer-related pain: a literature review. *Int J Palliat Nurs* 2001; **7**: 522-7.
- Cherny NI, Portenoy RK. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* 1994; **44**: 263-303.
- Daeninck PJ, Bruera E. Opioid use in cancer pain. Is a more liberal approach enhancing toxicity? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; **43**: 924-38.
- de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; **10**: 378-84.
- Dicker AP. COX-2 inhibitors and cancer therapeutics: potential roles for inhibitors of COX-2 in combination with cytotoxic therapy: reports from a symposium held in conjunction with the Radiation Therapy Oncology Group June 2001 Meeting. *Am J Clin Oncol* 2003; **26**: S46-7.
- Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 2756-65.
- Evans HC, Easthope SE. Transdermal buprenorphine. *Drugs* 2003; **63**: 1999-2010; discussion 2011-2.
- Gonzalez P, Cabello P, Germany A, Norris B, Contreras E. Decrease of tolerance to, and physical dependence on morphine by, glutamate receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 1997; **332**: 257-62.
- Hanks GW, Justins DM. Cancer pain: management. *Lancet* 1992; **339**: 1031-6.
- Acute pain. URL: 1/2004.
- Berlin Consensus URL: 1/2004.
- Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 87-91.
- Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Payne R, Obbens EA. Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. *Drug Saf* 2003; **26**: 951-73.
- Kršiak M. Nové poznatky o tramadolu. *Remedia* 1995; **5**: 39-46.
- Kršiak M. Antidepresiva a bolest. *Bolest* 1999; **2**: 116-8.
- Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 2003; **89**: 2027-30.
- Lesage P, Portenoy RK. Trends in Cancer Pain Management. *Cancer Control* 1999; **6**: 136-45.
- Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 1995; **62**: 259-74.
- Opavský J, Kršiak M, Miloschewski D. Farmakologie a farmakoterapie nádorové bolesti. *Bolest* 2000; **Supplementum 1**: 17-32.
- Passik SD, Portenoy RK, Ricketts PL. Substance abuse issues in cancer patients. Part 1: Prevalence and diagnosis. *Oncology (Huntingt)* 1998; **12**: 517-21, 524.
- Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999; **353**: 1695-700.
- Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; **81**: 129-34.
- Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P *et al.* Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 1999; **79**: 303-12.
- Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003447.
- Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; **82**: 111-25.
- Ševčík P, Vorlíček J. Bolest a možnosti jejího léčení. In: Vorlíček J, Adam Z, a kol, eds. *Paliativní medicína*. Praha: Grada Publishing, 1998; 27-65.
- Ševčík P, Vorlíček J. Bolesti u onkologických nemocných. In: Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J, eds. *Obecná onkologie a podpůrná léčba*. Praha: Galén, 2003; 611-43.
- Stein C, Schafer M, Machelska H. Why is morphine not the ultimate analgesic and what can be done to improve it? *J Pain* 2000; **1**: 51-6.
- Švestka J. Antidepresiva a bolestivá porucha. Jsou analgetiky stejně účinná noradrenergní, serotonergní a smíšená (noradrenergní + serotinergní) antidepresiva? *Bolest* 1999; **2**: 119-26.
- Thomsen AB, Becker N, Eriksen J. Opioid rotation in chronic non-malignant pain patients. A retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; **43**: 918-23.
- Vondráčková D. Léčba nádorové bolesti. *Bolest* 2000; **Supplementum 1**: 113.
- Wiffen P, Edwards J, Barden J, McQuay H. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **4**: CD003868.

Závěr

Bolest při maligním onemocnění se vyskytuje v kontextu s ostatními příznaky progredující choroby (únavnost, nechutenství, nauzea, zvracení, kachektizace, poruchy vyprazdňování, poruchy pohyblivosti apod.) a s psychickými a sociálními problémy. Optimální léčbu bolesti je třeba vést v širokém kontextu paliativní péče, jejímž cílem je zachování maximální možné kvality života v období jeho přicházejícího konce. U pacientů s OB je třeba zhodnotit jejich potřeby a poskytnout správné léky pro jejich potíže a trvale komunikovat jak s pacienty, tak i jejich blízkými.

FORMULÁŘ CIOMS

HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK LÉČIVA											
JMÉNO A ADRESA OSOBY PODÁVAJÍCÍ HLÁŠENÍ											

I. INFORMACE O NEŽÁDOUCÍM ÚČINKU

1. INICIÁLY JMÉNA A PŘÍJMENÍ PACIENTA	1a. ZEMĚ	2. DATUM NAROZENÍ Den Měsíc Rok	2a. VĚK (roky)	3. POHLAVÍ <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	4-6. NÁSTUP REAKCE Den Měsíc Rok	8-12. VYZNAČTE VŠE, CO ODPOVÍDÁ ZACHYCENÉ REAKCI
7 + 13. POPIS NEŽÁDOUCÍHO ÚČINKU/Ů (včetně výsledků podstatných testů či laboratorních hodnot)						<input type="checkbox"/> PACIENT ZEMŘEL
						<input type="checkbox"/> PŘIJAT DO NEMOCNICE KVŮLI REAKCI NEBO HOSPITALIZACE PRODLOUŽENA
						<input type="checkbox"/> DOŠLO K TRVALÉ INVALIDITĚ NEBO VÝZNAMNÉMU OMEZENÍ AKTIVITY
						<input type="checkbox"/> DOŠLO K OHROŽENÍ ŽIVOTA
						<input type="checkbox"/> VROZENÁ VADA / DEFEKT PLODU
						<input type="checkbox"/> LÉKAŘSKY VÝZNAMNÁ UDÁLOST

II. INFORMACE O LÉČIVU/LÉČIVECH PODEZŘELÝCH Z NEŽÁDOUCÍHO ÚČINKU

14. LÉČIVO PODEZŘELÉ Z NEŽÁDOUCÍHO ÚČINKU (název přípravku včetně generického / nechráněného názvu)		20. ODEZNĚLA REAKCE PO VYSAZENÍ LÉČIVA? <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> N.A.*
15. DÁVKOVÁNÍ	16. ZPŮSOB/Y PODÁNÍ	21. OBJEVILA SE REAKCE ZNOVU PO OPĚTOVNĚM NASAZENÍ LÉČIVA? <input type="checkbox"/> ANO <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> N.A.*
17. INDIKACE		
18. ZAČÁTEK A KONEC PODÁVÁNÍ LÉKU (od / do)		19. CELKOVÁ DOBA PODÁVÁNÍ LÉKU

III. SOUČASNĚ PODÁVANÁ LÉČIVA A ÚDAJE O PACIENTOVĚ

22. SOUČASNĚ PODÁVANÁ LÉČIVA A ZAČÁTEK A KONEC JEJICH PODÁVÁNÍ (od / do, neuvádě se léčiva použitá k zvládnutí reakce)
23. JINÉ PODSTATNÉ ANAMNESTICKÉ ÚDAJE (např. ve vztahu k diagnóze, alergii, graviditě a údajem o měsíci poslední menstruace aj.)

IV. DALŠÍ INFORMACE

24a. JMÉNO A ADRESA VÝROBCE/DRŽITELE REG. ROZHODNUTÍ	(V PŘÍPADĚ KLINICKÉHO HODNOCENÍ UVEĎTE NÁZEV A ČÍSLO PROTOKOLU STUDIE)
24b. KONTROLNÍ ČÍSLO VÝROBCE (ČÍSLO ŠARŽE)	
24c. DATUM, KDY ZPRÁVU OBDŘEL VÝROBCE / DRŽITEL REGISTRAČNÍHO ROZHODNUTÍ / SPONZOR	
24d. ZDROJ HLÁŠENÍ <input type="checkbox"/> STUDIE <input type="checkbox"/> LITERATURA <input type="checkbox"/> ZDRAVOTNICKÝ PRACOVNÍK	
DATUM TOHOTO HLÁŠENÍ	25a. TYP HLÁŠENÍ <input type="checkbox"/> PRVOTNÍ <input type="checkbox"/> NÁSLEDNÉ

* Neaplikovatelné

VEŠKERÉ ÚDAJE LZE ROZVĚST NA DALŠÍCH STRANÁCH!

Vyplněné hlášení (i neúplné údaje) zašlete, prosím, na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Sekce klinického hodnocení a farmakovigilance
Šrobárova 48
PRAHA 10

fax: 272 185 816

100 41

JAK HLÁSIT PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV (NÚ)	
KDO	VŠICHNI ODBORNÍ ZDRAVOTNÍČTÍ PRACOVNÍCI
CO	<p>JAKÉKOLIV PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK VAKCÍNY NEBO LÉKU, NEÚČINNOST NEBO PŘEDÁVKOVÁNÍ, PŘEDEVŠÍM KDYŽ ZPŮSOBÍ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SMRT • OHROŽENÍ ŽIVOTA • HOSPITALIZACI (NEBO JEJÍ PRODLOUŽENÍ) • ZÁVAŽNÉ NEBO TVRVALÉ POŠKOZENÍ ZDRAVÍ • VROZENOU VADU • JINAK LÉKAŘSKY VÝZNAMNOU UDÁLOST
KDY	CO NEJDŘÍVE
PROČ	<ul style="list-style-type: none"> • ODHALIT NOVÉ, ZÁVAŽNÉ, DOSUD NEZNÁMÉ A VZÁCNÉ NÚ • ZJIŠTIT RIZIKOVÉ FAKTORY PRO VÝSKYT A ZÁVAŽNOST NÚ • POMOCI V HODNOCENÍ POMĚRU PROSPĚCHU A RIZIK LÉČIV • VČAS ODHALIT ZMĚNY V ZAVEDENÉM PROFILU NÚ • SNÍŽIT RIZIKA PRO PACIENTY
ÚDAJE	<p>ALESPŮŇ ČTYŘI ÚDAJE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PACIENT (např.: „žena, 50 let“) • LÉČIVO (např.: „paracetamol“) • NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK (např.: „zhoršení jaterních funkcí“) • HLÁSÍCÍ OSOBA (Vaše jméno a kontaktní údaj (telefon))
KAM	<p>STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV SEKCE KLINICKÉHO HODNOCENÍ A FARMAKOVIGILANCE ŠROBÁROVA 48, PRAHA 10, 100 41</p>
JAK	<ul style="list-style-type: none"> • POŠTOU (například na formuláři CIOMS z předchozí strany FI nebo ke stažení na http://www.sukl.cz/download/cioms.rtf) • E-MAIL: farmakovigilance@sukl.cz • FAX: +420 272 185 816 • TEL: +420 272 185 885

Děkujeme Vám za spolupráci. Více informací o bezpečnosti léčiv se dozvíte na www.sukl.cz

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv s podporou Nadace prof. Skarnitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovného (100,- Kč).

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jan Petráček, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; Doc. MUDr. J. Haber, CSc., VFN; Doc. MUDr. M. Lukáš, CSc., VFN; MUDr. J. Lyrer, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; MUDr. M. Šmíd, CSc., SÚKL; MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, DTC, Praha 4; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžicková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).



ISSN 1211 - 0647