

Obsah

Použití analgetik u bolesti při nádorovém onemocnění – 28 let od doporučení WHO 1

POUŽITÍ ANALGETIK U BOLESTI PŘI NÁDOROVÉM ONEMOCNĚNÍ – 28 LET OD DOPORUČENÍ WHO

I. část

Úvod

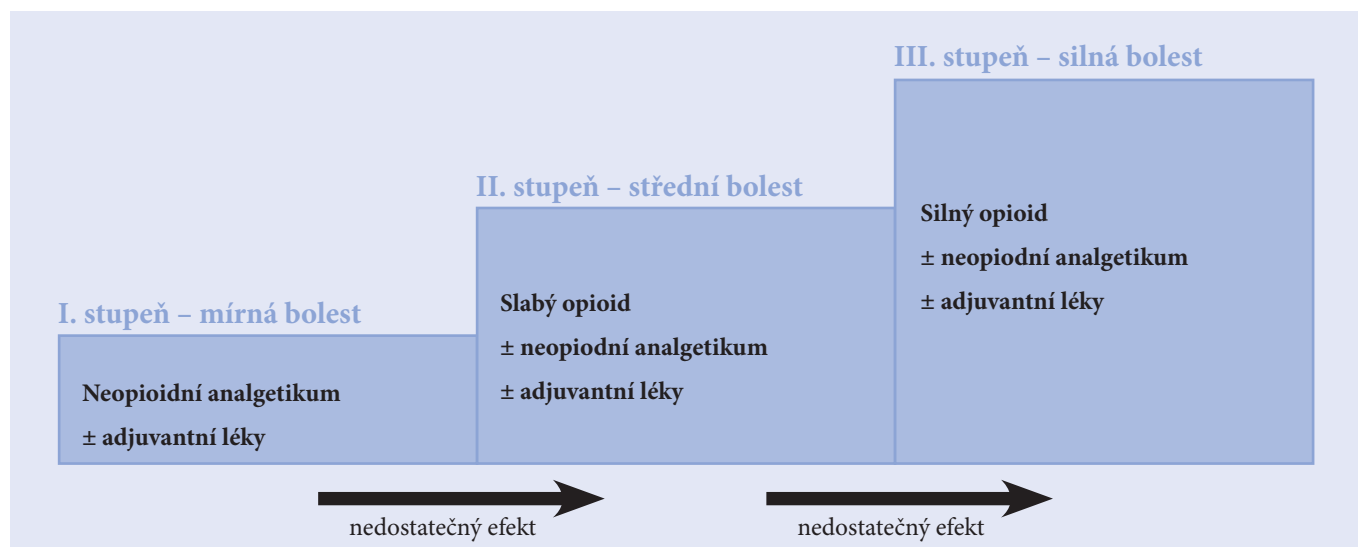
Před cca 10 lety vyšel na tomto místě článek s téměř stejným názvem, avšak místo číslice 28 tam bylo 18. Co se za 10 let změnilo v léčbě bolesti u onkologických pacientů? Od 1. 1. 2011 existuje samostatný nástavbový obor Paliativní medicína, byla založena Česká společnost paliativní medicíny (<http://www.paliativnimedicina.cz/>). Paliativní péče je v současnosti multidisciplinární úkol, který nezahrnuje pouze farmakoterapii bolesti, ale i psychosociální problémy pacienta a jeho rodinných příslušníků. Terapie bolesti je jen částí péče o pacienta a musí brát v úvahu i ostatní aspekty jeho utrpení. Lze konstatovat, že v ČR je léčba základní bolesti pro většinu pacientů již zajištěna a větší pozornost je v současnosti věnována dílčím otázkám. Z hlavních novinek za posledních 10 let je třeba zvláště zmínit problematiku průlomové bolesti, neuropatické bolesti, vzniku tolerance a hyperalgezie po opioidech a snahu potlačit nežádoucí účinky opioidů.

Světová zdravotnická organizace publikovala svůj třístupňový analgetický žebřík (Obr. 1) před téměř 30 lety v roce 1986. Dokument tou dobou představoval to nejlepší z dosavadních zkušeností léčby bolesti při nádorovém onemocnění (BNO) a sloužil nejen jako příručka pro praktickou aplikaci terapie, ale i jako doporučení výkonným orgánům, které různými legislativními překážkami bránily dostatečnému využití opioidů při terapii silné BNO. Od té doby byl

podrobován chvále i kritice^{1,2}. Byly publikovány nové modifikace, objevily se nové léky i nové lékové formy. To, co zůstalo zachováno, jsou hlavní principy léčby. BNO ovlivňuje životy mnoha postižených i členů jejich rodin. Obvykle se udává výskyt BNO u 30–40 % pacientů v době diagnózy onemocnění a více jak 80 % pacientů v terminálním stavu maligního nádorového onemocnění; dostatečně velké a reprezentativní studie chybějí, stejně jako data o kvalitě léčby. Farmakoterapie je základem léčby³. Platí stále základní principy analgetického žebříku: dávat přednost neinvazivním metodám aplikace (perorální podání), podávání v pravidelných intervalech tak, aby analgezie byla dostatečná po celou dobu léčby, volba léků podle intenzity bolesti, pravidelná kontrola účinnosti, nedopustit období, kdy je hladina analgetika nedostatečná, individualizace terapie (neexistuje standardizovaná dávka, je třeba respektovat značné interindividuální rozdíly v potřebě analgetik) a věnování pozornosti detailům (doplňková terapie, sestavení programu paliativní péče, kterým se pacient může řídit).

Kritika analgetického žebříku se týká především jeho prvních stupňů². Ukázalo se, že pro mnoho pacientů je výhodné nasadit silné opioidy v nízké dávce již v základním I. stupni. Z toho důvodu byla zpochybněna nutnost zařazení II. stupně a vzniklo doporučení spojit I. a II. stupeň pod platformu mírné a střední bolesti. Druhého stupně se týkala i další kritika. Eisenberg a kol.⁴ prokázali, že ponechání nesteroidních antiflogistik (NSAID)

Obr. 1. Analgetický žebřík WHO (původní schéma)



a neopioidních analgetik v léčbě nezvýší účinnost slabých opioidů. Další ranou bylo zjištění, že anesteziolog Scott Reuben, který přidal mnoho dat o kombinacích nových NSAID a slabých opioidů do tak zvané Oxfordské ligy účinnosti analgetik, falzifikoval data u 21 studií, byť se týkaly především akutní bolesti⁵. Konečně bylo navrženo, aby byl k dosavadním třem přidán i čtvrtý stupeň: anesteziologické, radiointervenční a neurochirurgické postupy².

Obhájci žebříku namítají, že pokud nebudeme nahlížet na analgetický žebřík jako na dogmatické schéma, ale přidržíme se jeho filozofie, bude stále platit s tím, že hlavní je individualizace léčby. V případě silných bolestí je možno postupovat opravdu rychle a některé stupně rovnou překročit, pokud přitom budeme přihlížet k individualizaci léčby, adjuvantním postupům, neopomene se léčba neuropatické složky a průlomové bolesti.

Měření a dokumentace bolesti

Jde o zcela nezbytnou podmínku úspěchu. Cílem je jednak identifikovat zdroj bolesti, jednak získat zpětnou vazbu jak pro lékaře, tak i pro pacienta. Skupina pacientů s BNO přicházející pro bolest není homogenní. Bolest nemusí být pokaždé jeden z příznaků progresu BNO, ale může být i z jiných příčin, které buď s BNO vůbec nesouvisí (myofasciální bolesti, migréna, artróza, náhlá příhoda břišní) nebo může být následkem léčby (zejména mukositivity mohou působit silnou bolest). Pečlivé vyšetření pacienta je proto zcela nezbytné, abychom neléčili symptomaticky problém, který může být vyřešen kauzálně³. Přehled bolestivých stavů vyskytujících se u onkologických pacientů je v tabulce 1.

Klíčové pro úspěch léčby je měření intenzity bolesti a nežádoucích účinků terapie³. Optimální je, pokud má pacient k dispozici deníček, kam si v pravidelných intervalech (3 – 4× denně, pokud se bolest významně mění, tak i častěji) potřebné údaje zapisuje. Umožní to retrospektivní hodnocení i po několika dnech. Z několika možností měření intenzity se jako optimální zdá být škála numerická od 0 do 10, která je lépe pochopitelná, než často uváděná vizuální analogová škála. Na základě zjištěné účinnosti léčby lze pak s pacientem vypracovat terapeutický plán. Vždy je nutno titrovat efekt a nežádoucí účinky tak, aby byla u pacienta zachována maximální možná kvalita života. Někdy mohou být nežádoucí účinky při zvýšené dávce pro pacienta tak obtěžující, že dá přednost i mírně vyšší intenzitě bolesti, aby se jim vyhnul.

Průlomová bolest

Tento fenomén je několik let ve středu pozornosti jak lékařů, tak farmaceutických firem. Jako průlomová bolest se označuje stav přechodné bolesti stoupající do střední až silné intenzity, která se objevuje mimo trvalou bolest, která bývá dobře kontrolovaná a nedosahuje větší než mírné intenzity. Průlomovou bolest spojenou s onkologickým onemocněním udává 65–76 % pacientů, průlomovou bolest spojenou s onkologickou léčbou 11–35 % pacientů a průlomovou bolest nezávislou na onkologickém onemocnění 1–19 % pacientů. Bývá buď procedurální čili incidentální, kdy je vyprovokována nějakou událostí (léčebná procedura, určitá fyzická aktivita a podobně) a její objevení se dá předvídat, nebo se vyskytuje neočekávaně bez známé příčinné souvislosti⁶. Průlomové bolesti mají většinou stejný charakter jako bolest základní.

Tab. 1. Typy bolesti u pacienta s maligním onemocněním (adaptováno podle²⁸)

Typ bolesti	Příklad
akutní bolest jiného původu bez souvislosti s maligním onemocněním	
akutní bolest iatrogenní	
z diagnostických příčin	postpunkční bolest hlavy, stavy po biopsiích, zánět
pooperační bolest	bolest z rány, pooperační ileus, infekce
chemoterapie	flebitidy, orální mukositivity, neuropatie, gynekomastie
imunoterapie	artralgie a myalgie po interferonu a interleukinu
radioterapie	mukositivity, enteritidy a proktitidy, plexopatie
akutní bolest způsobená tumorem	fraktura obratle, bolest z distenze dutých orgánů, krvácení do tumoru, zánět
nociceptivní bolest způsobená tumorem	
syndromy z kosti, kloubů a měkkých tkání	fokální metastázy do kostní dřeně, páteře, pánve a kloubů
paraneoplastické syndromy	osteartropatie, gynekomastie
viscerální bolest	
neuropatie z komprese nervů, plexů, radikulopatie, komprese míchy, polyneuropatie	
bolest následkem léčby při jinak vyléčeném maligním onemocnění	
nociceptivní bolest	osteonekrózy po ozařování nebo kortikosteroidech, lymfedémy, gynekomastie, chronické bolesti břicha po ozařování nebo chemoterapii
neuropatické bolesti pooperační	postmastektomický sy, posttorakotomický sy, postnefektomický sy, fantomová bolest a další
neuropatické bolesti po ozařování	radiační fibrózy nervových plexů, myelopatie, plexopatie
neuropatické bolesti po chemoterapii	polyneuropatie
chronická bolest z jiných příčin	

Tab. 2. Možnosti řešení léčby BNO při selhání analgezie opioidy (adaptováno podle^{3,28/})

Cíl	Možnosti
snížit potřebu perorálních systémových opioidů (riziko opioidy indukované hyperalgezie)	adjuvantní analgetika jiná, než perorální cesta (spinální, kontinuální parenterální)
najít opioid s lepším poměrem mezi nežádoucími účinky a analgezií	rotace opioidů
snížit nežádoucí účinky	agresivnější léčba nežádoucích účinků
potlačit výskyt tolerance na analgetické účinky opioidů	ketamin v malých dávkách*
specifická terapie	radioaktivní Sr, ozařování, bisfosfonáty
alternativní postupy	anesteziologické postupy, neurochirurgické postupy
* off label indikace, doporučena konzultace pracoviště pro léčbu bolesti	

Podle Haugena a kol.^{7/} jde v případě průlomové bolesti o somatickou bolest u 36–58 % pacientů, viscerální u 17–24 %, neuropatickou u 7–9 % a smíšenou u 13–21 % pacientů. Situace, kdy se nedá nástup průlomové bolesti předvídat, se obtížně léčí, protože bolest velmi rychle kulminuje většinou do 3 minut a průměrně pak trvá okolo 30 minut. Protože nástup analgetického účinku většiny perorálních přípravků bohužel bývá právě kolem 30 minut, kdy bolest už většinou odeznívá, hledaly se nové aplikační formy, které by šly aplikovat neinvazivně, měly nástup účinku blízký intravenóznímu podání a délka jejich účinku by koincidovala s trváním bolesti, aby nepřetržovala sedace a další nežádoucí účinky poté, co by průlomová bolest odezněla.

Ve specifické terapii průlomové bolesti dostaly velkého rozšíření různé aplikační formy fentanylu: bukální, sublingvální, intranazální^{6/}. Bukální aplikace má výhodu rychlého nástupu účinku, který je okolo 5 – 10 minut (kratší u nazální aplikace)^{8,9/}. Sliznice dutiny ústní i nosní je dobře prokrvená, což umožňuje rychlé vstřebávání. Výhodou sublingválního a bukálního podání je jednoduchá a pohodlná aplikace, nevýhodou variabilita vstřebávání v závislosti na tvorbě slin. Nosní sliznice má výhodu v tom, že opioidy se mohou vstřebávat přímo do mozkomíšního moku či CNS cestou lamina cribiformis a nervi olfactorii^{10/}. U všech forem fentanylu určených k léčbě průlomové bolesti je nutné, aby pacient již měl zavedenou chronickou léčbu opioidy pro terapii základní bolesti (nelze je použít u opioid naivního pacienta, tj. takového, který nebere dlouhodobě a pravidelně opioidy), a jejich předepisování je vázáno na odbornost klinická onkologie, hematologie, paliativní medicína a léčba bolesti (algeziologie)^{11/}. Pozor: pokud je frekvence epizod intenzivní bolesti vyšší než čtyřikrát za den, je lépe zvýšit úroveň terapie bazální bolesti, než používat přípravky určené k terapii průlomové bolesti.

Neuropatická bolest u pacientů s nádorovým onemocněním

Neuropatická složka u BNO je nejčastěji způsobena útlakem nervových struktur, infiltrací tumorem, karcinomatózou leptomening nebo protinádorovou terapií (radiční neuropatie, neuropatické působení chemoterapie). Většinou se nevyskytuje izolovaně, ale ve spojitosti se somatickou bolestí. Na neuropatickou bolest je třeba myslet při anamnéze (metastázy do páteře, kostí, Pancoustův tumor), popisu bolesti (šlehavá, vystřelující, palčivá), refrakternosti na standardní léčbu^{6/}. Opioidy ve vyšších dávkách mohou

být účinné (tramadol, oxykodon, buprenorfin), ale velkou úlohu mají v terapii neuropatické bolesti adjuvantní látky. Jako léky první volby jsou udávány gabapentoidy (gabapentin, pregabalin), klasická tricyklická antidepresiva, venlafaxin, antagonisté N-metyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru, jako je ketamin (viz dále)^{12/}. Novou možností je použití tapentadolu – analgetika s duálním účinkem: jeho molekula funguje současně jako silný opioid a blokátor zpětného vychytávání noradrenalinu (viz dále). Svoji roli má i terapeutické ozařování a antiedematózní léčba kortikosteroidy. Léčba neuropatické složky může být svízelná a vyžaduje v refrakterních případech odeslání postiženého na specializované pracoviště léčby bolesti.

Selhání terapie a neurotoxicita opioidů

Nedostatečný účinek léčby opioidy se může vyvinout buď tím, že bolest se stává insenzitivní k terapii opioidem (například vznik neuropatické bolesti) nebo vznikne tolerance a další zvyšování dávek vede k příliš intenzivním nežádoucím účinkům. Prvá situace se dá řešit buď přidáním nebo změnou adjuvantních látek (tricyklická antidepresiva, gabapentin, antiepileptika, lokální anestetika), druhá situace buď rotací opioidu nebo použitím blokátorů N-metyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru (viz tab. 2).

Neurotoxicita byla popsána u různých opioidů a zahrnuje zhoršení psychomotorické výkonnosti, halucinace, delirium, myoklonus, křeče a hyperalgezií^{3/}. Řešením může být výměna opioidu za jiný, redukce dávek, dostatečná hydratace a adjuvantní terapie. Rotace opioidů je termín buď pro změnu způsobu podání látky (perorální vs. parenterální) nebo výměna jednoho silného opioidu za jiný. Příčinou úspěchu při výměně látky je zřejmě neúplná zkřížená tolerance různých opioidů, která vede spíše ke zlepšení analgezie, než ke zvýšení nežádoucích účinků. Výhodný může být také jiný metabolismus nebo zvýšený antagonismus NMDA receptorů. De Stoutz a kol.^{13/} 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. Jako náhradu za morfin 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^{14/}, ten však u nás není běžně dostupný a obtížně se titruje. Ekvianalgetické dávkování opioidů je uvedeno v tabulce 3.

Tab. 3. Ekvipotentní dávky některých opioidů (modifikováno dle^{29/})

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/h	12,5	25		50		75	100	125	250
TTS fentanyl mg/24 h	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 sublingválně mg/24 h	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,2		
TDS buprenorfin mg/24 h		0,84	1,26	1,68	2,10	2,52	3,36		
TDS buprenorfin µg/h		35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon i.m.	1,5								
Hydromorfon p.o.	4	8	12	16	20	24			
Methadon i.m.	10								
Methadon p.o. ²	20								
Piritramid i.m.	15	30	45						
Fentanyl i.v. ³	0,1								
Tapentadol p.o. ^{4,5}	50–100	75–100							
Tapentadol SR p.o. ^{5,6,7}	50–100	150	200	250					

Dávky jsou v mg, pokud není uvedeno jinak

TTS – transdermal therapeutic system (náplastová forma)

TDS transdermal delivery system (náplastová forma)

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

² Platí pro jednorázovou dávku, nepatří pro rotaci z jiného opioidu na methadon. Správná dávka pak bývá mnohem nižší (asi 5–7,5 mg) a je nutné ji hledat individuální titrací s denní monitorací.

³ Jde o analgetickou potenci bolusového podání.

⁴ Tato forma je určena pro akutní bolest.

⁵ Dávkování je individuální, neměla by být překročena denní dávka 600 mg u rychle účinné a 500 mg u SR formy.

⁶ Uvedené dávky jsou 12hodinové ekvivalenty p.o. morfinu při dávkování tapentadolu i morfinu 2× denně.

⁷ Přepočty mezi tapentadolem a morfinem nebyly oficiálně prováděny, kalkulace je pouze přibližná. V úvahu je třeba vzít i duální charakter účinku tapentadolu (viz text).

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 a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a AM Review.

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 redaktoři: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; doc. MUDr. F. Málek, PhD.; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

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

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

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.

