

METODICKÉ POKYNY PRO FARMAKOTERAPII NÁDOROVÉ BOLESTI

METHODICAL INSTRUCTIONS FOR PHARMACOTHERAPY OF MALIGNANT PAIN

METODICKÉ POKYNY BYLY V TOMTO ZNĚNÍ K 15. 4. 2004 SCHVÁLENY VÝBORY SSLB ČLS JEP, ČOS ČLS JEP A SVL ČLS JEP, ČSARIM ČLS JEP A ČSEKFT ČLS JEP

Úvod

Bolest představuje jeden z nejzávažnějších projevů nádorového onemocnění. Zásadním způsobem ovlivňuje kvalitu života onkologicky nemocných. Je povinností lékaře, který o onkologicky nemocného pečuje, bolesti věnovat pozornost a účinně ji tišit. V ČR máme v současné době k dispozici prostředky k dostatečnému zmírnění bolesti u všech onkologicky nemocných.

Cíle léčby onkologické bolesti

Při léčbě onkologické bolesti si postupně klademe následující cíle

1. Zajištění bezbolestného spánku (= dosažitelný cíl u všech nemocných)
2. Úleva od bolesti v klidu (= dosažitelný cíl u naprosté většiny nemocných)
3. Úleva od bolesti při pohybu (= dosažitelný cíl u většiny nemocných)

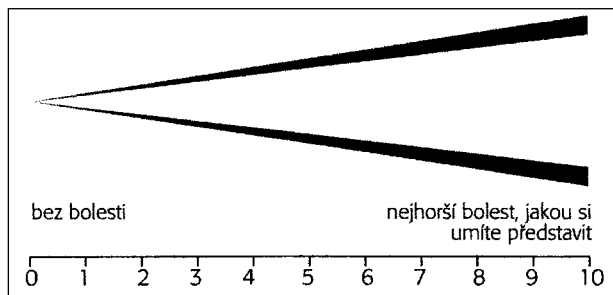
Předpoklady úspěšné léčby onkologické bolesti

- Systematické zhodnocení bolesti (podle charakteru, časového průběhu, vztahu k nádorovému onemocnění a jeho léčbě, účinnosti dosavadní analgetické léčby)
- Zasazení léčby bolesti do komplexního plánu léčby (optimální využití postupů protinádorové léčby, psychosociální podpora atd.)
- Praktická znalost farmakoterapie bolesti
- Pravidelné sledování analgetického účinku, nežádoucích účinků a řešení těchto nežádoucích účinků.
- Včasné odeslání nemocného na specializované pracoviště léčby bolesti v případě nedostatečné odpovědi na systémově podávanou léčbu

Hodnocení bolesti

- Má-li být léčba bolesti racionální, je nutné provést podrobnou charakteristiku bolestivého stavu:
 - Doba trvání bolesti
 - Událost, která doprovází její vznik
 - Lokalizace a její šíření
 - Charakter bolesti (škubavá, pálivá, vystřelující, bodavá, křečovitá, tlaková,...)
 - Faktory ovlivňující bolest (zhoršení, zmírnění)
 - Intenzita bolesti a její změny v určitém časovém období
- Pravidelné hodnocení intenzity bolesti je jedním z předpokladů úspěšné léčby.
- Pro hodnocení intenzity bolesti se nejčastěji používá vizuální analogová škála (VAS) (viz obrázek). Pacient na úsečce nebo výseči označí intenzitu bolesti od žádné bolesti až po nejhorší bolest, jakou si dokáže představit. Následně se subjektivní hodnocení převede na číselnou škálu od 0–10, kde 0 = žádná bolest a 10 = nejhorší bolest, jakou si pacient dokáže představit.

Obrázek: Vizuální analogová škála.



- Intenzita bolesti se může měnit během denního 24 hodinového intervalu, např. v návaznosti na vykonávání denních aktivit. Pro dosažení cílů analgetické léčby je přínosem, pokud má lékař k dispozici záznamy od pacienta týkající se vývoje bolesti. Je proto vhodné, aby si pacient zaznamenával aktuální stav bolesti do deníku bolesti.

Obecné rozdělení druhů léčby onkologické bolesti

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

Protinádorové modality v léčbě bolesti

- Chirurgická intervence (radikální nebo paliativní)
- Radioterapie (kurativní nebo nekurativní)
 1. Teleradioterapie
 2. Brachyradioterapie
 3. Otevřená zářiče (izotopy)
- Chemoterapie a hormonální terapie

Symptomatické postupy léčby bolesti

- Systémové podávání analgetik a koanalgetik
- Metody spinální, lokální a regionální analgezie
- Neuroablativní postupy
- RHB a fyzikální léčba
- Psychoterapie

Základním pilířem léčby onkologické bolesti je farmakoterapie!

Pravidla farmakologické léčby

1. Při léčbě se řídíme především pacientovým údajem o intenzitě a charakteru bolesti
2. 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 (Schéma 1).
- 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 formech.
- K zajištění dostatečné kontroly bolesti při její kolísavé intenzitě (tzv. „průlomové bolesti“) je někdy třeba kombinovat lékové formy opioidů s dlouhým účinkem s lékovými formami s rychlým uvolňováním (např. transdermální fentanyl a morfinový sirup).
- 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 k 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 infúzních 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 a jiných potravinových doplňků na bolest a uklidnění.
- O úspěšné farmakologické léčbě bolesti lze hovořit pouze pokud prospěch z analgezie jasně převyšuje zátěž nežádoucích účinků.

Schéma 1: Analgetický žebříček WHO.

I. stupeň - mírná bolest	II. stupeň - středně silná bolest	III. stupeň - silná bolest
	Slabé opioidy + neopioidní analgetikum	Silné opioidy +/- neopioidní analgetikum
Neopioidní analgetikum		
+/- koanalgetika		

Analgetika I. stupně žebříčku WHO (neopioidní analgetika)

- Jsou indikována v monoterapii k léčbě mírné a středně silné 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 (VAS maximálně 2-3/10), je indikován přechod na analgetika II. stupně dle žebříčku WHO.
- Zvyšování dávek neopioidních analgetik nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede k posílení analgetického účinku, ale k 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 nesteroidních antiflogistik není racionální a zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

Tabulka č. 1: Přehled nejčastěji užívaných neopioidních analgetik.

Analgetika- antipyretika					
Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Paracetamol	p.o., p.r.	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	
Diclofenac	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	1x15	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	2x200	Nižší riziko gastrotoxicity a krvácení než neselektivní NSA. V ČR zatím registrován pouze pro léčbu revmatologické bolesti.
Rofecoxib	p.o.	30-60 min	1x 25-50	1x50	Viz celecoxib

Analgetika II. stupně žebříčku WHO (slabé opioidy)

- Jsou indikována k léčbě středně silné a silné bolesti. Výhodné je podání v kombinaci s neopioidními analgetiky a koanalgetiky.
- Dávku je třeba podle léčebného efektu postupně zvyšovat až po maximální denní dávku (viz tabulka č.2). Další zvyšování dávky obvykle nevede k zvýšení analgetické účinnosti, ale pouze k zvýraznění nežádoucích účinků.
- Pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce (v kombinaci s neopioidními analgetiky) není do 72 hodin dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru (VAS maximálně 2-3/10), je třeba zvážit přechod na analgetika III. stupně dle WHO.

Tabulka č. 2: Přehled slabých opioidů.

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

Analgetika III. stupně analgetického žebříčku WHO (silné opioidy)

- 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 v přijatelné krátké době zmírnit slabšími analgetiky (tj. slabšími 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. Obvyklé počáteční dávky u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni silnými opioidy, uvádí tabulka č. 3. 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 hladiny (u retradovaného morfinu a oxycodonu 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 případech 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 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). Viz tabulka č. 4.

Tabulka č. 3: Přehled silných opioidů.

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 à 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 à 12 hod	Není stanovena	
Fentanyl TTS	náplast	8–12 h	72 h	25 ug/h	Není stanovena	
Oxycodon s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	1–3 h	8–12 h	10 mg à 12 hod	Není stanovena	
Buprenorfin s rychlým uvolňováním	sublingv.	0,5–1 h	6h	0,2 mg à 6 hod	0,4 mg à 6 hod	
Buprenorfin TDS	náplast	10-12 h	72 h	35ug/h	140 ug/h	
Hydromorfon s řízeným uvolňováním	p.o.	3–5h	12 h	4 mg à 12 hod	Není stanovena	V ČR proběhla registrace. V době vydání Doporučených postupů nebyl na trhu.
Silné opiody, které nejsou vhodné k léčbě chronické nádorové bolesti, nebo s jejich užitím v této indikaci nejsou dostatečně zkušenosti						
Pethidin, Piritramid, Sufentanil, Remifentanil						

Tabulka č. 4: Ekvianalgetické dávky opioidů.
Základním porovnávacím parametrem je analgezie navozená 10 mg morfinu s.c. Přepočet má orientační hodnotu a je nutno brát v úvahu četné interindividuální difference (věk, aktuální bolest, vedlejší efekty, vnímavost na opioidy, cestu podání, opioid, na který se rotuje). Podle toho je vhodné vypočtenou dávku ještě přizpůsobit.

Morfin s.c. (i.m.)	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p.o._	30	60	90	120	150	180	240	300	600
Morfin i.v.	7,5	15	20	25	35	40	55	70	140
TTS fentanyl v mg/24 hod	0,3	0,6		1,2		1,8	2,4	3,0	6,0
TTS fentanyl µg/hod (Durogesic)		25		50		75	100	125	250
Oxycodon p.o. (Oxycontin)	(15)	(30)	(45)	(60)	(75)	(90)	(120)	(150)	
Buprenorfin i.m.	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,4		
Buprenorfin s.l. v mg/24 hod (Temgesic)	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,2		
TDS buprenorfin v mg/24 hod (Transtec)	0,84	1,26	1,68	2,10	2,52	3,36			
TDS Buprenorfin µg/hod (Transtec)		35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon i.m. (Dilaudid)	1,5								
Hydromorfon p.o. (Paladon)	4	8	12	16	20	24			
Petidin - meperidin (Dolsin) i.m.	100 (75)								
Petidin p.o.	300								
Piritramid i.m. (Dipidolor)	15	30	45						
Nalbufin (Nubain)	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					

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).

Pomocná analgetika (koanalgetika)

- Jejich užití je výhodné u některých bolestivých stavů (neuropatické bolesti, kostní bolesti atd.).
- Koanalgetika podáváme, pokud přes optimální nastavení dávky analgetik není dosaženo dobrého poměru analgetické účinnosti a nežádoucích účinků.
- Před nasazením dalšího koanalgetika je třeba optimalizovat dávku předchozího koanalgetika. Obvykle není výhodné současně užívat nízké dávky více různých koanalgetik.

Tab. č. 4: Nejčastěji používaná koanalgetika.

Typ bolesti	Koanalgetika	Obvyklá denní dávka v mg
Neuropatické bolesti	Gabapentin	900- 1800
	Clonazepam	1,5-4
	Carbamazepin	600-1600
	Fenytoin	300-500
	Amitriptylin	25-75
	Clomipramin	25-75
Centrální bolesti, intrakraniální hypertenze, viscerální bolesti	Baclofen	20-100
	Dexametazon	8-96
	Clodronát	1600
Bolesti kostních metastáz	Pamidronát	60-90 mg/3 týdny
	Calcitonin	100-200j.
Viscerální bolesti	Butylscopolamin	60-120

Příloha

Nejčastější nežádoucí účinky opioidů a jejich řešení

- Klinicky nejvýznamnější nežádoucí účinky při dlouhodobé léčbě opioidy jsou 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 NÚ 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, *Mg SO₄* 10-30 g ve vodném roztoku). Pokud není efekt dostatečný, přidáme kontaktní laxativa (např. *list senny* vývar z 1,5-3 g listu v 250 ml vody, *bisacodyl* 5-15 mg per os). Často je třeba užívat kombinovanou laxativní léčbu.
- 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.

Nevolnost a zvracení

- Vyskytuje se často (50-80% pacientů) na začátku podávání silných opioidů. Po 7-10 dnech na ní vzniká tolerance.
- Během prvního týdne léčby silnými opioidy je výhodné podávat profylakticky antiemetika (např. *metoklopramid* 10 mg à 6-8 h, popř. *thiethylperazin* 6,5 mg à 8-12h). Většina pacientů může antiemetickou léčbu po týdně ukončit. Někdy je třeba antiemetika podávat dlouhodobě.
- Při dlouhodobé nevolnosti při užívání daného opioidu je vhodné zvážit změnu druhu („rotaci“) opioidu.

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. Lékař musí s spolu s nemocným stanovit, jak je pro nemocného tento nežádoucí účinek významný.
- Při významné přetrvávající sedaci je vhodné zvážit změnu druhu opioidu.

Kolektiv autorů: DOLEŽAL T., HAKL M., KOZÁK J., KRŠIAK M., LEJČKO J., SKÁLA B., SLÁMA O., ŠEVČÍK P., VORLÍČEK J.