

TERAPIE BOLESTI U PNEUMOONKOLOGICKÝCH NEMOCNÝCH

PAIN MANAGEMENT IN LUNG CANCER PATIENTS

ŠEVČÍK P., HŘIB R., PAVLÍK M., HAKL M.

ANESTEZIOLOGICKO-RESUSCITAČNÍ KLINIKA FAKULTNÍ NEMOCNICE U SV. ANNY V BRNĚ

Souhrn: Bolest se vyskytuje v 80-85 % případů pokročilého nádorového onemocnění. Většina pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním má často více příčin a ložisek bolesti. U pacientů s bronchogenním karcinómem se můžeme setkat s různými bolestivými syndromy: s bolestmi hrudníku, posttorakotomickým syndromem, kostními bolestmi, bolestmi paží, pleteně, bolestmi jater a hlavy. Medikamentózní léčba založená na opioidech je základním článkem v tlumení bolesti. Často je nezbytná přídatná farmakoterapie pomocí nesteroidních analgetik, kortikosteroidů, antidepresiv, antikonvulziv a/nebo paliativní radioterapie. U 10 % nemocných hraje významnou úlohu nervové blokady.

Klíčová slova: bronchogenní karcinom, léčba bolesti, opioidy, paliativní radioterapie, nervové blokady

Summary: Pain associated with direct tumor involvement occurs in 65-85% of patients with advanced cancer. Most patients with advanced cancer often have multiple causes and sites of pain. Various pain syndromes can occur in lung cancer patients: chest pain, post-thoracotomy syndrome, bone pain, brachial plexus pain, liver pain and headache. Opioid-based pharmacotherapy remains the mainstay in the treatment of cancer pain. Adjuvant drug therapy (NSAIDs, corticosteroids, antidepressants, anticonvulsants) and/or palliative radiotherapy are often necessary. Nerve blocks have an important role in the relief of pain in 10% of patients with advanced cancer.

Key words: lung cancer, pain management, opioids, palliative radiotherapy, nerve blocks

Úvod

Bolest je nejčastějším příznakem nádorového onemocnění, vyskytuje se v 80-85 % případů pokročilého nádorového onemocnění. V 65-85 % případů je bolest zapříčiněná přímým růstem nádoru, v 15-25 % souvisí s protinádorovou léčbou - s chemoterapií, operačními zákroky či radioterapií. V 5-10 % je bolest nezávislá na nádorovém onemocnění, jedná se o různé typy bolesti pozorované v běžné populaci neonkologických pacientů (bolesti hlavy, bolesti zad, kloubů apod.) (1).

Většina pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním má často více příčin a ložisek bolesti. Nádory, které často metastazují do kostí, např. nádory prsu, prostaty, bronchů, mají podstatně vyšší incidenci bolesti (60-100 %) než např. lymfomy a leukemie (15-20 %) (2, 3). Zatímco bolest bývá přítomna u méně než 15 % pacientů s nemetastazujícím nádorem, vyskytuje se u pokročilých diseminovaných forem ve více než 80 % případů (3).

Nádorová bolest není typická chronická bolest. Jedná se o postupný rozvoj bolestivých syndromů, které se stupňují v souvislosti s progresí choroby a s postupujícím časem chronifikují (4). Přibližně u dvou třetin pacientů s dobře tlumenou nádorovou bolestí se objevují více či méně často epizody tzv. průlomové bolesti (5).

Základem léčby bolesti u onkologických nemocných je farmakoterapie (dostačuje v 75-90 % případů), paliativní radioterapie, použití reverzibilních nebo ireverzibilních nervových bloků (6), v některých případech i neurochirurgických metod. Za vodítko farmakoterapie je považován analgetický žebříček WHO (7), který je určen pro nejširší lékařskou veřejnost. Jeho princip je velmi jednoduchý, ale v určitých případech selhává. Světová federace anesteziologických společností (World Federation of Societies of Anaesthesiologists - WFSA) navrhuje prostřednictvím svého Pain Relief Committee modifikaci tohoto schématu tak, aby jeho poslední stupeň tvořily invazivní anesteziologické techniky (nervové blokady) v situacích, kdy bolest je příliš pokročilá na to, aby ji bylo možno dobře tlumit bez

závažných nežádoucích účinků léků. Použití nervových bloků ovšem vyžaduje specifickou erudici a výcvik (8).

Typy bolestí a možnosti jejich léčby u pokročilého bronchogenního karcinomu

Každá nádorová bolest je svým způsobem jedinečná. Podílí se na ní jak vlastní růst nádoru, tak zhoršování celkového zdravotního stavu i obavy z pokračující nemoci a budoucího osudu jedince i jeho blízkých. Nicméně lze definovat některé obecněji se vyskytující bolestivé syndromy, např. v souvislosti s infiltrací, útlakem a destrukcí nervů a nervových pletení, s metastazováním a invazí do kostí, s napínáním pouzdra orgánů, se sekundární infekcí apod.

Bolesti v oblasti hrudníku

Příčinou bolestí hrudníku nádorového původu jsou přibližně z jedné poloviny nádory plic, z jedné pětiny nádory prsní žlázy, ostatní nádorové lokalizace se podílejí méně často (jícen, žaludek, metastázy karcinomu prostaty).

Pacienti lokalizují bolesti zpravidla do hrudní stěny a většina z nich je hodnotí jako středně až velmi intenzivní. Do hrudní stěny se promítají i viscerální bolesti z nitrohrudních orgánů (Headovy zóny). U téměř poloviny případů bývají bolesti lokalizovány oboustranně do oblasti dolních žebër vepředu. Většina pacientů je popisuje jako bolesti žebër, jiní hovoří o bodavých, svíravých, stahujících bolestech hrudníku a malé procento pacientů je popisuje jako bolesti pleurální.

U většiny nemocných se v tlumení hrudních bolestí uplatňují silné opioidy. Průměrná dávka morfinu se pohybuje kolem 120 mg za 24 hodiny, výjimečně jsou popisovány i případy vyžadující 1500 mg za 24 hodiny. Nesteroidní analgetika-antiflogistika (NSA) jsou potřebná až u 2/3 nemocných, zpravidla při tumorózním postižení žebër. U bolestí majících svůj původ v hrudní stěně se mohou uplatnit paravertebrální nebo mezižební blokady. Antibiotika jsou indikována v situacích, kdy k exacerbací bolesti vede bakteriální zánět plic nebo pleury (9).

Posttorakotomický syndrom

Posttorakotomický syndrom se vyskytuje v malém procentu případů v souvislosti se zhmožděním mezižebního nervu a deafferenciací v dané oblasti. Zpravidla se rozvíjí až za více týdnů či měsíců po operaci. V diferenciální diagnostice musíme odlišit především bolesti při recidivě nitrohrudního nádoru. Terapeuticky je syndrom dosti obtížně ovlivnitelný, zejména trvá-li delší dobu. S částečným úspěchem se uplatňují antidepresiva, antikonvulziva, případně blokády mezižebních nervů nebo blokády paravertebrální a rovněž transkutánní elektrická stimulace nervů (TENS). Neuropatická složka bolesti je poměrně rezistentní na analgetika. V poslední době se i u tohoto syndromu doporučuje při vyčerpání ostatních postupů provést terapeutický test s opioidy a při dosažení alespoň 50 % úlevy od bolesti následuje dlouhodobá opioidní léčba.

Kostní bolesti

Kostní bolesti v souvislosti s metastazováním nádoru patří mezi nejčastější a nejintenzivnější nádorové bolesti. Do kostí metastazují primární nádory bronchů, prsní žlázy, prostaty, ledvin, štítné žlázy, ale i řada dalších nádorů. Nádory plic metastazují do kostí ve 23–44 % (10). Dvě třetiny těchto nemocných mají středně silné až velmi silné bolesti. Bolesti jsou nociceptního charakteru. Bývají popisovány jako tupé, někdy bodavé, často se projevují v noci a brání spánku. Bývají provokovány pohybem, ale i pohmatem a poklepem v místě postižené kosti. Normální radiologický náález ještě nevyklučuje nádorové postižení kosti, scintigrafie má větší senzitivitu.

Příčinou bolestí u nádorového postižení kostí je uvolňování prostaglandinů, které senzibilizují nervová zakončení v kosti, tvorba mikroskopických fraktur, napínání bohatě inervovaného periostu, vznik patologických fraktur i útlak nervů a nervových kořenů např. při zhroucení obratlových těl.

K léčebným možnostem patří paliativní radioterapie, podávání NSA, opioidů, imobilizace, ortopedické zákroky, kortikosteroidy, blokády na úrovni subarachnoidální, epidurální, nervů a nervových pletení včetně případných neurolytických blokad. Přibývá informací o příznivém účinku bisfosfonátů u osteolytických kostních metastáz - zmírňují bolesti, snižují frekvenci patologických fraktur i potřebu radioterapie, omezují výskyt hyperkalcemie (1). Opioidy zpravidla tlumí kostní bolesti částečně, nicméně jsou potřebné u více než 90 % pacientů s bolestivými kostními metastázami. Je však nezbytné je kombinovat buď s NSA (inhibice syntézy prostaglandinů z arachidonové kyseliny - blokáda cyklooxygenázy) nebo s kortikosteroidy (inhibují fosfolipázu A₂, která za normální situace uvolňuje arachidonovou kyselinu z buněčných membrán a tím poskytuje substrát pro syntézu prostaglandinů). Dávkování morfinu se u kostních bolestí pohybuje mezi 30 až 600 mg za 24 hodiny, za průměrnou je považována denní dávka 120 mg (9). S ohledem na možnou potenciaci nežádoucích účinků kombinace nesteroidních analgetik s kortikosteroidy, především na GIT, se nedoporučuje současné podávání preparátů těchto lékových skupin. Radioizotopy vychytávané v kostní tkáni (např. ⁸⁹Sr) mohou být užitečné u vícečetných bolestí u mnohočetných kostních metastáz.

Bolesti v oblasti pažní pleteně

Bolesti brachiálního plexu v souvislosti s nádorem se vyskytují zhruba v 1,5 % případů nádorových bolestí. Přibližně za polovinu těchto bolestí jsou odpovědné nádory bronchů (Pancoastův nádor), v menším počtu případů nádory prsní žlázy, případně metastázy do lymfatických uzlin z jiných nádorových lokalizací. Vzácnou příčinou bolestí pažní pleteně mohou být osteosarkomy krční páteře. Bolesti v distribuci brachiálního plexu se mohou rozvinout i v souvislosti s vazivovými změnami po ozáření oblasti, zpravidla pro mamární karcinom. Pancoastův nádor prorůstá zejména do dolní části pleteně (C8-T1), často bývá současně přítomen Hornerův syndrom.

Pacienti popisují bolesti jako štipavé, pálivé, řezavé, píchavé, někdy tupé, stupňující se až do silného pocitu horka a pálení. Současně se setkáváme s různým stupněm úbytku hybnosti i citivosti v distribuci pažní pleteně, korelace s intenzitou bolesti však není zřejmá. Bolesti se zhoršují při úzkosti a strachu a mají typicky deafferentační charakter (neuropatické bolesti). V léčbě se uplatňují silné opioidy ve vysokých dávkách (neuropatické bolesti patří mezi typy bolesti poměrně značně rezistentní k opioidům), např. morfin v průměrných dávkách 270 mg za den, ojediněle s nutností dávek převyšujících 1000 mg za den. Antidepresiva jsou vhodná u pacientů špatně reagujících na léčbu opioidy a u všech depresivních nemocných. Význam mívají kortikosteroidy (např. dexametazon 6–12 mg denně). Benzodiazepiny mohou mít efekt u bolestí, které se zhoršují při strachu a úzkosti. Součástí léčby mohou být i antikonvulziva (např. karbamazepin, klonazepam, gabapentin). Vždy by mělo být konzultováno radioterapeutické pracoviště stran možného paliativního ozáření. Při výrazně vyznačených nežádoucích účincích vysokých dávek opioidů a dalších celkově podávaných léků je na místě zavedení krčního epidurálního katétru s kontinuálním nebo bolusovým podáváním opioidů, případně s menším množstvím místního anestetika. Při dobré spolupráci s příbuznými lze v některých případech i tuto léčbu vést v domácím prostředí. Jeden z našich pacientů tak s poměrně dobře kontrolovanou bolestí strávil poslední dva měsíce doma se zavedeným tunelizovaným krčním epidurálním katétre, do něž mu manželka po 8 hodinách podávala 20 mg morfinu. Uplatnit se mohou blokády pažní pleteně. Sami jsme pozorovali až 2 týdny trvající zmírnění bolesti při aplikaci kortikosteroidů formou axilární blokády. Velmi zřídka jsou popisovány i interskalenické neurolytické blokády při řešení onkologické bolesti v oblasti brachiálního plexu (11).

Bolesti jater

Při metastazování bronchogenního karcinomu do jater se můžeme setkat s bolestmi v pravém hypochondriu. Ty mohou být stále, tupé, zpravidla střední intenzity, zesilované pohybem, zejména předklonem, ustupují vleže nebo při masírování podžebrí. Méně často se vyskytují náhlé ostré bolesti přicházející jednou či dvakrát denně v záchvatech trvajících několik minut. Součástí těchto projevů bývá nechutenství a úbytek tělesné hmotnosti.

V léčbě se uplatňují silné opioidy v denních dávkách mezi 20 až přibližně 500 mg, v průměru kolem 90 mg. Kortikosteroidy omezují kolaterální edém a tím napětí jaterního pouzdra. Úlevu může přinést i neurolytická blokáda ganglia coeliaca. Součástí léčby bývají NSA, zejména při provokaci bolesti pohybem. Pomoci může paliativní ozáření.

Bolesti hlavy

V souvislosti s metastazováním bronchogenního karcinomu do mozku se mohou vyskytnout bolesti hlavy. Bolesti bývají popisovány jako bodavé, někdy neurčité.

Hlavním léčebným opatřením bývají kortikosteroidy, které omezují kolaterální edém a snižují nitrolební tlak. Za základní dávku je považováno 16 mg dexametazonu denně, nicméně s úspěchem byly použity i dávky několikanásobně vyšší, při nichž však narůstá riziko vedlejších účinků. Dalším opatřením je podávání paracetamolu, případně opioidů, zejména tam, kde se nepodaří dosáhnout dostatečného účinku pomocí kortikosteroidů. Existuje teoretické nebezpečí, že opioidy způsobí hypoventilaci a hyperkapnii s následným vzestupem nitrolebního tlaku a zhoršením bolestí hlavy. Při správně titrované léčbě lze toto riziko eliminovat. Denní dávky morfinu se pohybují mezi 20–120 mg, v průměru kolem 60 mg (9). U ležících pacientů je vhodná poloha se zvýšenou hlavou a horní částí těla, aby byl zajištěn kvalitní odtok žilní krve z oblasti hlavy. Při nejzávažnějších bolestech hlavy nádorového původu lze uvažovat o intracerebroventrikulárním podávání morfinu cestou malého portu - tzv. Ommaya rezervoáru (12). Zavede-

ní katétu do postranní komory a implantace podkožního portu je neurochirurgickým opatřením.

Závěr

V České republice je ročně zjišťováno přibližně 4 800 nových případů bronchogenního karcinomu u mužů a 1 100 nových případů u žen, celkem tedy 5 900 nových onemocnění. Můžeme důvodně předpokládat, že přibližně u 80 % z nich, tedy zhruba u 4 700 pacientů, se dříve nebo později vyskytnou závažné bolesti. Ty lze v 75-90 % léčit konzervativně, především celkovým podáváním analgetik a koanalgetik, v 10 až 25 % případů (u 470-1 175 pacientů) bychom měli teoreticky

počítat s invazivnějším postupem, zpravidla založeným na technikách regionální analgezie. I kdybychom zůstali u nižšího odhadu 600 osob ročně, je málo pravděpodobné, že pracovišti pro léčbu bolesti v naší republice projde alespoň třetina zmíněného počtu. Je to dáno řadou faktorů. Nepochybně řada nemocných se ani nedozví, že takové možnosti léčby existují, ale hlavní důvod spočívá v tom, že léčba bolesti je u nás podceňována a po stránce výkonového hodnocení silně podhodnocena nebo nevykazovatelná, takže ji nelze v rozumné míře vůbec poskytovat na jiném principu než výrazně prodělečném pro každé zdravotnické zařízení. Tlumení příznaků je obecně věnována podstatně menší pozornost než vlastní léčbě nemocí.

Literatura

1. Bruera EA, Neumann CM. Cancer pain. In: Pain 1999 - an updated review. Refresher course syllabus. Seattle: IASP Press, 1999;25-35.
2. Ševčík P, Vorlíček J. Bolest a možnosti jejího léčení. In: Vorlíček J, Adam Z, eds. Paliativní medicína. Praha: Grada Publishing, 1998;27-65.
3. Foley KM. Supportive care and quality of live. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer principles and practice of oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997;2807-2841.
4. Kjaer M. The therapy of cancer pain and its integration into a comprehensive supportive care strategy. Annals of Oncology 1997;8 (Suppl. 3): S15-S19.
5. Portenoy RK. Management of cancer pain. The Lancet 1999;353: 1659-1700.
6. Masár O. Má intratekálna neurolyza v liečbe bolesti pri malígnych ochoreniach opodstatnenie? Bolest 1999;2:67-69.
7. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: WHO, 1996;1-63.
8. Shimoji K. Pain relief committee. World Anaesthesia 1999;3:29.
9. Baines M, Kirkham SR. Cancer pain. In: Wall PD, Melzack R, eds. Textbook of pain. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989;590-597.
10. Rosier RN. Orthopedic management of cancer pain. In: Patt RB, ed. Cancer pain. Philadelphia: J. B. Lippincott Co., 1993;461-468.
11. Patt RB, Cousins MJ. Techniques for neurolytic neural blockade. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. Philadelphia: J. B. Lippincott Co., 1998;1007-1061.
12. Waldman SD, Kennedy LD, Leak DW, Patt RB. Intraspinal opioid therapy. In: Patt RB, ed. Cancer pain. Philadelphia: J. B. Lippincott Co., 1993;285-328.