



FARMAKOTERAPIE BOLESTI

Doporučený diagnostický a léčebný postup
pro všeobecné praktické lékaře.

2004

FARMAKOTERAPIE AKUTNÍ BOLESTI

Autoři:

Miloslav Kršiak, Jiří Kozák, Jan Lejčko, Bohumil Skála

Oponenti:

Karel Janík, Marcela Bradáčová

FARMAKOTERAPIE CHRONICKÉ NENÁDOROVÉ BOLESTI

Autoři:

Jiří Kozák, Jan Lejčko, Miloslav Kršiak

Oponenti:

Jiří Appelt, Karel Pavelka

FARMAKOTERAPIE CHRONICKÉ NÁDOROVÉ BOLESTI

Autoři:

Ondřej Sláma, Jiří Vorlíček, Pavel Ševčík, Marek Hakl, Tomáš Doležal

Oponenti:

Jiří Petera, Karel Odrážka, Jaroslava Laňková



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10

ISBN: 80-903573-2-6

© 2004 Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10.

FARMAKOTERAPIE BOLESTI

Doporučený diagnostický a léčebný postup
pro všeobecné praktické lékaře.

2004

FARMAKOTERAPIE AKUTNÍ BOLESTI

Autoři:

prof. MUDr. Miloslav Kršiak DrSc., Společnost pro klinickou a experimentální farmakologii a toxikologii ČLS JEP

MUDr. Jiří Kozák, Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP

MUDr. Jan Lejčko, Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP

MUDr. Bohumil Skála PhD, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Oponenti:

MUDr. Karel Janík, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Marcela Bradáčová, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

FARMAKOTERAPIE CHRONICKÉ NENÁDOROVÉ BOLESTI

Autoři:

MUDr. Jiří Kozák, Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP

MUDr. Jan Lejčko, Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP

prof. MUDr. Miloslav Kršiak DrSc., Společnost pro klinickou a experimentální farmakologii a toxikologii ČLS JEP

Oponenti:

MUDr. Jiří Appelt, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

prof. MUDr. Karel Pavelka DrSc., Česká revmatologická společnost ČLS JEP

FARMAKOTERAPIE CHRONICKÉ NÁDOROVÉ BOLESTI

Autoři:

MUDr. Ondřej Sláma, Česká onkologická společnost ČLS JEP

prof. MUDr. Jiří Vorlíček CSc., Česká onkologická společnost ČLS JEP

prof. MUDr. Pavel Ševčík CSc., Společnost anesteziologie resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP

MUDr. Marek Hakl, Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP

MUDr. Tomáš Doležal, Společnost pro klinickou a experimentální farmakologii a toxikologii ČLS JEP

Oponenti:

doc. MUDr. Jiří Petera PhD, Česká onkologická společnost ČLS JEP

doc. MUDr. Karel Odrážka PhD, Česká onkologická společnost ČLS JEP

MUDr. Jaroslava Laňková, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

ÚVOD

Akutní bolest je známkou krátkodobého poškození organismu, je varovným příznakem, který má za úkol organismus chránit. Dle uznaných zvyklostí se akutní a subakutní bolest časově omezuje na dobu maximálně 6 týdnů, respektive maximálně 3 měsíců. Chronická bolest je brána jako samostatná nosologická jednotka, pokud trvá déle jak tři měsíce a zásadním rozdílem je ten fakt, že se neváže k jednotlivé diagnóze, ale sama se diagnosou stává.

Současně jako pomůcku je nutno také hodnotit intenzitu bolesti (podle ní postupovat při výběru farmaka z tříступňové škály WHO).

VAS 0 - 4 neopioidní analgetika

VAS 4 - 7 slabé opioidy

VAS 7 - 10 silné opioidy

V dalších textech je dopodrobna rozebráno, které léky do jaké skupiny patří, a jaké jsou vhodné či doporučené kombinace analgetik, či pomocných léků.

Rozdělili jsme farmakoterapeutické postupy na tři samostatné oddíly, neboť v praxi je jednodušší mít i za cenu toho, že se v textech něco opakuje třikrát, po ruce návod k danému typu bolesti, protože konkrétní diagnosa akutního stavu, chronické nádorové nebo nenádorové bolesti a konkrétní léčba přece jen vykazuje některé změny od základního schématu.

Doporučené postupy vycházejí z posledních materiálů o léčbě chronické bolesti, které již dříve v daleko širším rozsahu zpracovali zástupci řady odborných společností, tedy řady lékařů, kteří s bolestí akutní či chronickou přicházejí do každodenního styku. Léčba chronické bolesti, znalosti farmakoterapie s přihlédnutím k možnostem léčby silnými opioidy pro chronickou bolest nejen nádorové etiologie, ale i nenádorového původu (většinou bolesti pohybového aparátu) nám dává do ruky účinnou zbraň a současně uvolňuje ruce algesiologickým ambulancím k řešení stavu těch pacientů, kde již prostá farmakoterapie nestačí. Na straně druhé je nutné konstatovat, že právě bolest, způsobenou etiologií onemocnění pohybového aparátu, je nutno řešit komplexně a že nesmíme zapomínat na postupy nefarmakologické, na dostatečnou motivaci pacienta.

za kolektiv autorů
MUDr. Bohumil Skála PhD



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře
Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10.

FARMAKOTERAPIE AKUTNÍ BOLESTI

Autoři:

prof. MUDr. Miloslav Kršiak DrSc., Společnost pro klinickou a experimentální farmakologii a toxikologii ČLS JEP
MUDr. Jiří Kozák, Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP
MUDr. Jan Lejčko, Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP
MUDr. Bohumil Skála PhD, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Oponenti:

MUDr. Karel Janík, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
MUDr. Marcela Bradáčová, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

OBSAH

1. OBECNÉ ZÁSADY FARMAKOTERAPIE AKUTNÍ BOLESTI	1
1. 1. Základní vodítka	1
1. 2. Hlavní zásady farmakoterapie AB	1
2. ALGORITMUS FARMAKOTERAPIE AKUTNÍ BOLESTI	1
2. 1. Algoritmus farmakoterapie běžných krátkodobých bolestí	2
2. 2. Algoritmus farmakoterapie silných akutních bolestí u vybraných stavů	2
2. 2. 1. Bolest u akutního infarktu myokardu	2
2. 2. 2. Bolest u těžkých úrazů	2
2. 2. 3. Bolest u koliky ledvinové/žlučnickové	2
2. 2. 4. Bolesti zad	2
2. 2. 5. Bolest při akutním herpes zoster	3
3. FARMAKOLOGICKÉ POZNÁMKY	3
3. 1. Urychlení nástupu analgetického účinku u orálních lékových forem	3
3. 2. Prodloužení analgetického účinku	3
3. 3. Zvýšení bezpečnosti	3
LITERATURA	3

Farmakoterapie akutní bolesti

prof. MUDr. Miloslav Kršiak DrSc.; MUDr. Jiří Kozák; MUDr. Jan Lejčko; MUDr. Bohumil Skála PhD

Úvod

Akutní bolest (AB) trvá krátkou dobu (hodiny, dny, týdny) a její příčina se dá většinou zjistit. Léčení prvotní příčiny AB je zásadním a logickým medicínským krokem. Současně je však téměř vždy nutné tlumit bolest.

Diagnosticky je třeba především zjistit, zda AB není symptomem závažného onemocnění a jaký druh terapie je pro danou AB vhodný. Pokud zvolíme farmakoterapii bolesti, pak bývá nejdůležitějším vodítkem intenzita bolesti. Ta by měla být zjišťována nejen před, ale i po podání farmaka, a to včas a často, aby byla možná účinná úprava farmakoterapie.

1. OBECNÉ ZÁSADY FARMAKOTERAPIE AKUTNÍ BOLESTI

1.1. ZÁKLADNÍ VODÍTKA

Klasickým a již dost vžitým vodítkem pro farmakoterapii bolesti je třístupňový analgetický žebříček WHO pro nádorové bolesti. Podle třístupňového žebříčku WHO se u mírných bolestí doporučuje začínat s neopioidními analgetiky (1. krok nebo stupeň). Pokud to nestačí (středně silná bolest), mají se přidat slabá opioidní analgetika (2. krok, stupeň) a pokud ani to nestačí (silná bolest), mají se slabé opioidy vyměnit za silné (3. krok, stupeň). Dále se počítá s uplatněním tzv. adjuvantních analgetik (koanalgetika), které mohou tlumit některé typy bolestí a pomocných léků, určených k léčbě vedlejších účinků analgetik.

WHO žebříček byl koncipovaný pro chronickou terapii nádorové bolesti, kde se postupuje „zdola nahoru“, tj. od slabších analgetik k silnějším. Naproti tomu u AB se uplatňuje naopak postup „shora dolu“, tj. iniciálně se raději volí silnější a rychleji působící farmakoterapie. Kromě toho WHO žebříček budí často dojem, že slabé opioidy jsou analgeticky silnější než neopioidní analgetika, což u akutních bolestí nepotvrdily (vlastně vyvrátily) meta-analýzy četných klinických studií.

Dalším důležitým vodítkem, a to právě pro farmakoterapii akutní bolesti, je tzv. oxfordská liga analgetik, nedávno sestavená na základě výsledků meta-analýz mnoha klinických studií u akutních bolestí z hledisek medicíny založené na důkazech. Podle oxfordské ligy analgetik mají u akutní bolesti nejvyšší pravděpodobnost analgetického účinku nejen silné opioidy jako morfin nebo pethidin, ale i nesteroidní antiflogistika/antirevmatika (např. ibuprofen, diklofenak), kombinace paracetamolu s opioidy podané ve vysokých (ale ještě přípustných) dávkách a představitel nekyselých pyrazolonů metamizol⁽²⁾.

V algoritmu farmakoterapie akutních bolestí, který zde doporučujeme, bereme v úvahu obě tato významná vodítka.

1.2. HLAVNÍ ZÁSADY FARMAKOTERAPIE AB

- Volba a vedení analgetické léčby vychází z pacientova údaje o intenzitě a charakteru bolesti a z konkrétního klinického stavu. Nerozhoduje biologický původ bolesti, ale její intenzita.
- Při výběru analgetika se u AB obecně uplatňuje po-

stup „shora dolů“ (step down) - viz výše.

- U intenzivní AB (např. anginózní bolest při AIM, renální a žlučnicková kolika) je na místě parenterální podání analgetika. Jinak má jednoznačnou přednost neinvazivní podávání analgetik.
- U AB jsou nejvýhodnější analgetika s rychlým nástupem účinku.
- Kombinace neopioidních a opioidních analgetik má aditivní až synergní účinek. Aditivní efekt má i kombinace analgetik s adjuvantními analgetiky a paracetamolu s NSA. Zásadně se však nekombinují jednotlivá NSA (zvýšení rizika nežádoucích účinků).
- Analgetickou léčbu je nutno individualizovat z hlediska volby i dávky analgetika, pokud je to možné přihlédneme k anamnéze (které analgetikum pacientovi pomáhalo v minulosti).
- Od počátku je nutné dostatečně monitorovat účinnost léčby a nežádoucí účinky analgetik, abychom mohli včas (při nedostatečné úlevě bolesti, nebo intoleranci) zvolit jiné analgetikum nebo dávku.
- U běžných krátkodobých bolestí je většinou vhodnější užívat analgetika jen v případě potřeby („on demand“). Pravidelná každodenní aplikace nemusí být u krátkodobých běžných bolestí vždy nutná (na rozdíl od chronických bolestí!). Samozřejmě u akutních bolestí, u nichž lze předpokládat trvání déle než 4. h, zajistíme možnost působení analgetika i po této době (umožníme opakování aplikace, nebo volíme léčivo s delším poločasem, řízeným uvolňováním).
- Netrpíme přehnanou opiofobií. Riziko vzniku závislosti při krátkodobé aplikaci silných opioidů u bolesti je zanedbatelné.

2. ALGORITMUS FARMAKOTERAPIE AKUTNÍ BOLESTI

Jádrum tohoto doporučeného postupu je algoritmus uvedený v tabulce 1. Návrh algoritmu vychází především z výsledků nezávislých metaanalýz účinnosti analgetik u akutních bolestí z hledisek medicíny založené na důkazech (z oxfordské ligy analgetik) a z trojstupňového žebříčku SZO. Při výběru analgetik podle tohoto algoritmu se postupuje s ohledem na intenzitu bolesti a kontraindikace NSA. V každém ze tří stupňů algoritmu je uvedeno několik alternativních analgetik s podobnou účinností, konkrétní volba závisí především na individuální účinnosti a snášenlivosti.

2. 1. ALGORITMUS FARMAKOTERAPIE BĚŽNÝCH KRÁTKODOBÝCH BOLESTÍ

Častým úkolem bývá léčba krátkodobých, tzv. běžných bolestí. Jde o některé typy bolestí zad, hlavy, v oblasti pohybového systému, bolesti při infekčních chorobách, dysmenorea, bolesti zubního původu apod. Pro ně je většinou určen 1. a 2. stupeň doporučeného algoritmu farmakoterapie akutní bolesti.

2. 2. ALGORITMUS FARMAKOTERAPIE SILNÝCH AKUTNÍCH BOLESTÍ U VYBRANÝCH STAVŮ

Některé typy akutních bolestí vyžadují své specifické farmakoterapeutické postupy a léčbu v některých případech určuje lékař příslušné odbornosti. Základním vodítkem pro racionální farmakoterapii AB však zůstává výběr analgetika z algoritmu dle intenzity bolesti.

2. 2. 1. BOLEST U AKUTNÍHO INFARKTU MYOKARDU

Podle doporučení České kardiologické společnosti pro pacienty a vlastně i praktické lékaře:

„Při bolestech anginózního charakteru vzít nitroglycerin sublinguálně až 3 krát po pěti minutách, pokud i pak bolest přetrvává, rozžvýkat 1 tbl. kyseliny acetylsalicylové a volat zdravotnickou záchranou službu.“

Sublinguálně se podává obvykle nitroglycerin tbl. 0,5 mg (pokud není pokles systolického tlaku pod 100 mmHg), nitroglycerin je možné podat i ve spreji. Není-li patrný analgetický efekt, mají se podávat silné opioidy: Fentanyl iv. podávat po 1 ml titračně do utlumení bolesti 1 - 4 ml (50 - 200 mikrogramů). Volba dávky se řídí tělesnou hmotností pacienta, hodnotou krevního tlaku a intenzitou bolesti. Vedlejším účinkem může být zvracení (léčba: např. metoclopramid), bradykardie (léčba atropin 0,5 mg) nebo (zejména při rychlém iv. podání) hypotenze. K riziku použití fentanylu je nutné ozřejmit pasáž zákona o léčivech, z něhož vyplývá, že lékaři mohou lék použít i mimo SPC, pokud „takový způsob je dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky“ (§5a odst 3c). Kromě toho má být při tomto použití k dispozici resuscitační vybavení a antagonisté opioidů (což je v případě ZZS splněno).

Další opatření (např. antiagregační léčba) jsou uvedena v doporučeních pro diagnózu a léčbu akutního infarktu myokardu.

2. 2. 2. BOLEST U TĚŽKÝCH ÚRAZŮ

Podle stavu pacienta – u mírnějších bolestí tramadol většinou parenterálně, při těžších úrazech s ohledem na stav vědomí silné opioidy – morfin titračně po 2 mg i.v. po 5 min. do analgetického efektu do celkové dávky 6 mg (nikoliv celou amp. i.v. jako bolus!). Nebo fentanyl i.v. opět titračně (viz výše – 2.2.1 včetně upozornění). Při poruchách vědomí se však tato analgetika nepodávají.

Další opatření (např. antiedematozní léčba při úrazech hlavy) jsou uvedena v doporučených postupech pro přednemocniční neodkladnou péči v oblasti těžkých krabnicerberálních poranění a podezření na poranění míchy.

2. 2. 3. BOLEST U KOLIKY LEDVINOVÉ/ŽLUČNÍKOVÉ

První volbou bývá metamizol (6 - 16 mg/kg i.m. nebo velmi pomalu i.v.) v kombinaci se spazmolytiky např. butylskopolaminem (20 - 40 mg i.m. nebo pomalu i.v.). V případě, že není patrný analgetický efekt, bývají druhou volbu NSA v infuzích (obvykle diklofenak 75 mg nebo ketoprofen 100 mg). Trvá-li kolika déle a je předpoklad spontánního odchodu, pak aplikujeme silné opioidy (třetí volba) např. pethidin (50 mg im., iv.).

Při podezření na náhlou příhodu břišní se neaplikují žádná analgetika.

Podrobnosti a další možnosti terapie bolesti u ledvinové koliky jsou uvedeny v DP urologické společnosti na internetové stránce ČLS JEP (<http://www.cls.cz/dp/2001/r157.rtf>).

2. 2. 4. BOLESTI ZAD

U bolestí zad - stejně jako u jiných bolestí - nezapomínáme na zjištění jejich případné závažné příčiny (zde zejména nádorových procesů, úrazů, chronických abuzů, dlouhodobé medikace kortikosteroidy, syndromu kaudy a infekce HIV). Také u bolestí zad lze vycházet z navrhovaného algoritmu farmakoterapie akutní bolesti (tab. 1), obvykle z druhého stupně.

Centrální myorelexantia podáváme pouze krátkodobě ke zmírnění svalových spasmů, např. mefenoxalon (3 x 1 - 3 tbl. tj. 200 - 600 mg) denně nebo tolperison v akutní fázi až 3 x 1 - 3 tablety 50 mg (je třeba mít na zřeteli poměrně malou a individuálně rozdílnou biologickou dostupnost tolperisonu, takže někteří pacienti potřebují vyšší dávky - až 3 x 150 mg tbl. během 24 h.). S výhodou lze použít tetrazepam, který má téměř 100% biologickou dostupnost a dlouhý poločas (13 - 45 h.), takže je možné podávat 1 - 2 tablety s maximem na noc, kdy se nejlépe může uplatnit i jeho anxiolyticko-sedativní účinek.

Při velmi silných bolestech zad infuzní terapie nebo silné opioidy (v injekční nebo perorální formě - viz 3. stupeň algoritmu v tab.1).

Infuzní terapie: Směsi analgetik (např. diklofenak, ketoprofen, natrium salicylicum, metamizol, parecoxib, tramadol nebo jiný opioid) s farmaky povolujícími spazmy kosterního svalstva (např. guaifenesin, diazepam, magnesium sulfuricum) dle dominující algické komponenty. Nedávno byla uvedena již hotová směs diklofenaku s orfenadrinem. Při kombinaci jednotlivých preparátů v infuzním použití je nutné zohlednit vzájemnou kompatibilitu a interakci jednotlivých přípravků a roztok (např. F 1/1 nebo G 5%) ve kterém je možno preparát ředit podle doporučení výrobce.

2. 2. 5. BOLEST PŘI AKUTNÍM HERPES ZOSTER

Úspěšnost léčby bolesti při akutním herpes zoster (AHZ) koreluje s prevencí postherpetické neuralgie (PHN). Jakákoliv léčba snižující intenzitu a trvání akutní bolesti má význam pro prevenci a tíži PHN.

- **Antivirová léčba** – aciclovir, valaciclovir a famciclovir. Podání v průběhu prvních 3 dní od vzniku kožních projevů snižuje tíži klinických projevů AHZ, redukuje neurologický deficit a trvání bolesti v souvislosti s herpetickým onemocněním. Doba p.o. léčby je 7 dní.
- **Analgetika** – podávat vždy při bolesti u AHZ. Výběr dle třístupňového žebříčku a intenzity bolesti včetně silných opioidů. Při neztišitelné formě akutní bolesti je možno podat silný opioid i titračně (např. morfin po 2 mg i.v. do dosažení efektu) a pak navázat formou s postupným uvolňováním. I.v. aplikace vyžaduje klinický dohled.
- **Antidepresiva** – amitriptylin podaný v časně fázi AHZ (fáze akutních kožních projevů) redukuje incidenci PHN. V dávce 25 až 50 mg denně je doporučeno pokračovat 3 měsíce. Není-li amitriptylin tolerován, je možno podat clomipramin či nortriptylin.
- **Antikonvulziva** – jsou indikovaná v případě paroxysmální bolesti – vystřelující, píchavá, bodavá, lancinující a neuralgiformní bolest. Možno podat klonazepam, karbamazepin, gabapentin titračním způsobem ve stoupajících dávkách.
- **V jednotlivých případech může být prospěšné: kortikoidy celkově i lokálně a topická aplikace masti s lokálním anestetikem (cinchokain 1%, mesokain gel) nebo roztoku k. acetylosalicylová/chloroform připraveného magistraliter. Sympatické blokády, blokády periferních nervů a plexů a epidurální analgezie jsou výkony prováděné na pracovišti léčby bolesti při selhání výše uvedené terapie.**

3. FARMAKOLOGICKÉ POZNÁMKY

3. 1. URYCHLENÍ NÁSTUPU ANALGETICKÉHO ÚČINKU U ORÁLNÍCH LÉKOVÝCH FOREM

U orálních lékových forem mají rychlejší nástup účinku přípravky s bezprostředním úplným uvolněním účinné látky (tzv. „IR“ – „immediate release“ - přípravky), zatímco přípravky s postupným uvolňováním (tzv. „SR“ – „sustained release“, retardované) mívají (až na výjimky) pomalý nástup účinku. Rychlejší nástup účinku mohou mít některé úpravy zvyšující disoluci tablet, nejrychlejší nástup mají efervescentní formy, u nichž odpadá doba nutná pro disoluci léčiva.

3. 2. PRODLOUŽENÍ ANALGETICKÉHO ÚČINKU

K prodloužení analgetického účinku můžeme zvolit buď SR přípravky (které však mohou mít pomalý nástup účinku), analgetika s delším poločasem eliminace nebo podat vyšší dávku.

3. 3. ZVÝŠENÍ BEZPEČNOSTI

Bezpečnost farmakoterapie bolesti se snažíme především zajistit výběrem co nejšetrnějšího analgetika (viz algoritmus). Další možností je předepisovat užívání analgetik jen při epizodách bolesti („on demand“ - viz 2.2). U kombinovaných analgetik je nutné brát v úvahu, zda obsahují gastrointestinálně riziková NSA (např. kyselinu acetylosalicylovou nebo ibuprofen) nebo je neobsahují a jsou tedy relativně gastrointestinálně šetrná.

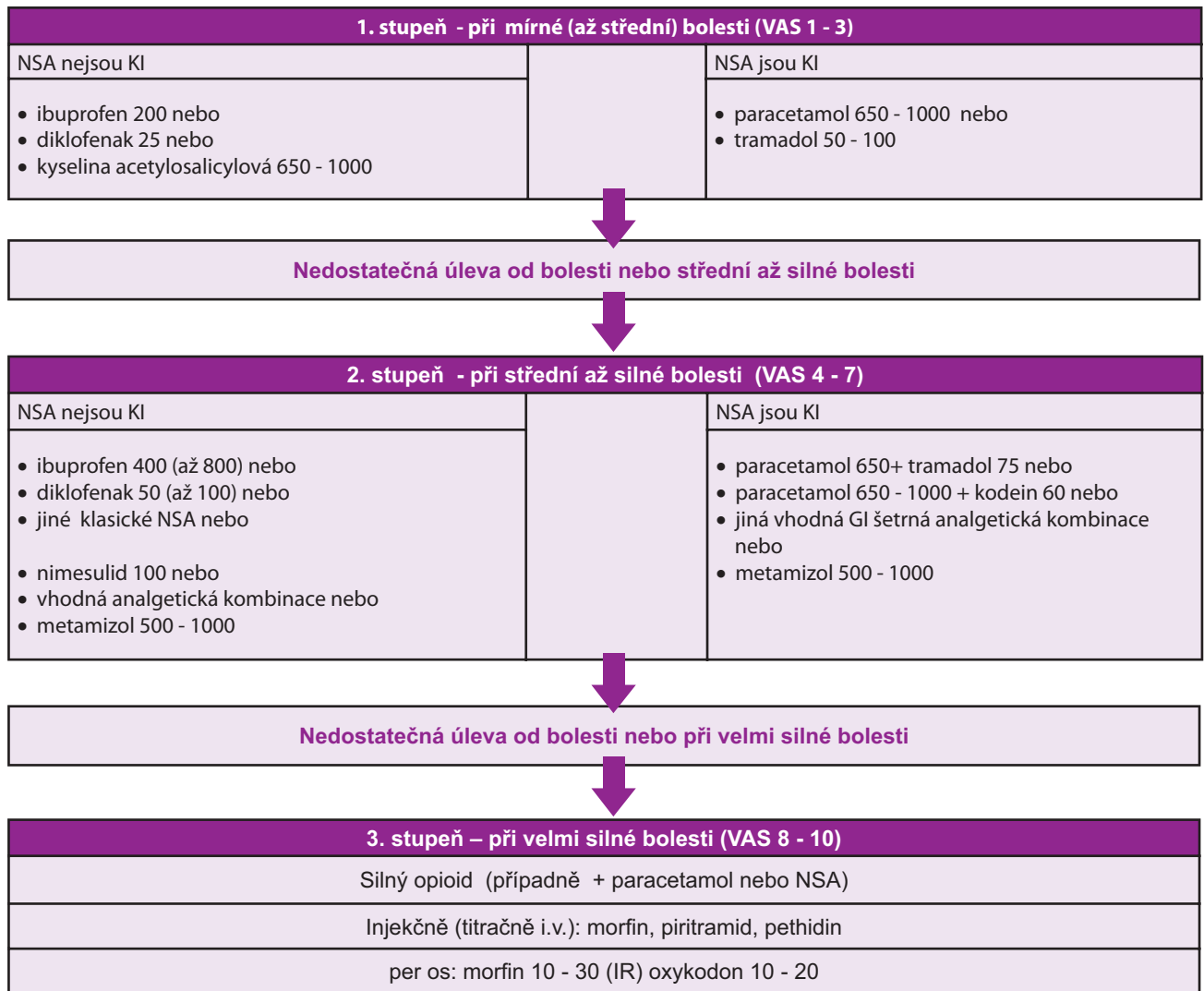
Důležitou možností, jak omezovat zatěžování organismu analgetiky, je také aplikace lokálních přípravků pro léčení bolestí svalů a kloubů (M02A), pokud ovšem přicházejí v úvahu. Metaanalýzy četných klinických zkoušení podle zásad medicíny založené na důkazech ukazují, že lokální přípravky obsahující NSA mohou být opravdu účinné. Dnes máme bohatou paletu lokálních přípravků pro léčení bolestí svalů a kloubů ve formě gelů, krémů, aj.

LITERATURA

1. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. Bolest 7, 2004, suppl. 1, s.1-20.
2. Bolest v ordinaci praktického lékaře. Prakt. Léč. 84, 2004, suppl. 1, s. 1-48.
3. Moore, A., Edwards, J., Barden, J., et al. Bandolier's Little book of pain. 1. vydání, Oxford, Oxford University Press, 2003, 453s.
4. Kršiak M. (2004): Opioidní analgetika: aktuální poznatky důležité pro léčení bolesti. Postgrad. Med., 6 (5): 513-516.

Tabulka č. 1: Algoritmus farmakoterapie akutních bolestí

(Dávky analgetik jsou uvedeny jako jednotlivé dávky v mg pro dospělého)





Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře
Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10.

FARMAKOTERAPIE CHRONICKÉ NENÁDOROVÉ BOLESTI

Autoři:

MUDr. Jiří Kozák, Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP
MUDr. Jan Lejčko, Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP
prof. MUDr. Kršiak DrSc., Společnost pro klinickou a experimentální
farmakologii a toxikologii ČLS JEP

Oponenti:

MUDr. Jiří Appelt, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
prof. MUDr. Karel Pavelka DrSc., Česká revmatologická společnost ČLS JEP

OBSAH

1. ÚVOD	7
1. 1. Chronická bolest	7
1. 2. Diagnostika a hodnocení CHNNB	7
1. 3. Epidemiologie	7
2. VLASTNÍ FARMAKOLOGIE BOLESTI	7
2. 1. Vlastní farmakologie bolesti	7
2. 2. Obecné zásady farmakoterapie bolesti	8
3. CHRONICKÉ BOLESTIVÉ STAVY	8
4. PRAVIDLA PRO LÉČBU OPIOIDY U CHRONICKÉ NENÁDOROVÉ BOLESTI (CHNNB)	9
4.1. Kritéria pro zahájení léčby opioidy	9
4.2. kritéria pro přerušení léčby opioidy	9
LITERATURA	9

Farmakoterapie chronické nenádorové bolesti

MUDr. Jiří Kozák; MUDr. Jan Lejčko; prof. MUDr. Miloslav Kršiak DrSc.

1. ÚVOD

1.1. CHRONICKÁ BOLEST

Syndrom chronické nenádorové bolesti (CHNNB) se vyznačuje stížností na bolest tělesnou nebo útrobní, trvající déle než 3 - 6 měsíců. Za chronickou je třeba považovat bolest i při kratším trvání, pokud přesahuje dobu pro dané onemocnění či poruchu obvyklou. Chronická, dlouhotrvající bolest nemá žádnou biologicky užitečnou funkci a je zdrojem tělesných, duševních i sociálních útrap. Cílem léčebných postupů u chronické bolesti nemusí být nutně úplné uzdravení jedince ale úprava a eventuálně obnovení funkční zdatnosti v dosažitelné míře v oblasti fyzické, psychické i sociální. Důležitým principem, který zvyšuje efektivitu léčby CHNNB, je simultánní použití postupů farmakologických a nefarmakologických.

Terapeutické postupy v léčbě chronické bolesti:

- 1) Farmakoterapie
- 2) Rehabilitační postupy
- 3) Psychoterapeutické metody
- 4) Sociální podpora
- 5) Invazivní analgetické metody
- 6) Postupy alternativní medicíny (akupunktura...)

Cíl léčby CHNNB:

1. Dosažení úlevy od bolesti
2. Zvýšení funkční kapacity a zlepšení kvality života

1.2. DIAGNOSTIKA A HODNOCENÍ CHNNB

Z patofyziologického hlediska lze bolest dělit na nociceptivní (nociceptorovou) a neuropatickou (neurogenní).

Nociceptivní bolest (NB) stimulací nervových zakončení mechanickými, termickými a chemickými (zánětlivými) inzulty. Je výrazem normální funkce nervového systému. Jsou dva typy NB: somatická a viscerální. NB bývá popisována jako tupá, škvabavá, ostrá, křečovitá, bolestivý tlak nebo jako „bolení“. Somatická bolest je dobře lokalizovatelná, viscerální bolest bývá difúzní. NB většinou dobře reaguje na analgetika.

Neuropatická bolest (NPB) je způsobena poškozením nervového systému a je výrazem poruchy jeho funkce. Dle topického poškození se rozlišuje NPB periferní a centrální. Poruchu nervového systému způsobují metabolické choroby, trauma, infekce, ischemie. Z klinického hlediska má NPB dvě základní charakteristiky. Je prožívána buď jako konstantní pálivá, palčivá bolest nebo jako paroxysmální, popisovaná jako bodání, píchání, vystřelování apod. U NPB bývá identifikovatelný motorický a senzorický deficit (hypoestezie, hyperestezie, hyperalgezie, allodynie apod.). NPB reaguje většinou lépe na adjuvantní analgetika než na vlastní analgetika.

Rozlišení bolestivého stavu na akutní a chronický je rozhodující pro nasazení správné farmakoterapie a stanovení správné strategie léčby.

Bolestivý stav je nutno podrobně vyhodnocovat se zaměřením na:

- anamnézu a dobu trvání bolesti
- charakter bolesti a její časový průběh
- faktory ovlivňující průběh bolesti
- topografii bolesti – schematický grafický záznam (pain figure)
- intenzitu bolesti

Léčba musí být pravidelně monitorována (účinnost a vedlejší efekty analgetické léčby). Standardem je hodnocení intenzity bolesti (kvantitativní složka bolestivého prožitku) a jejího charakteru (kvalitativní složka). Intenzitu bolesti hodnotí pacient dle vizuálně analogové a numerické škály – obě stupnice bývají obvykle zastoupeny na jednotlivých stranách „pravitka“ - (VAS 0 - 10). 0 znamená stav bez bolesti, 10 je nejsilnější bolest, jakou si nemocný dokáže představit. Důležitou pomůckou, zejména při zahájení analgetické léčby, je deník bolesti s možností zachycení spotřeby „záchranné“ léčby, vedlejších účinků, denních aktivit a kvality spánku.

1.3. EPIDEMIOLOGIE

Odhaduje se, že 70% pacientů s chronickou bolestí není adekvátně léčeno dle moderních vědeckých poznatků. Na pracovištích léčby bolesti se vyskytuje až 25% pacientů s bolestí neuropatickou, zbylé procento představují pacienti s bolestí nociceptivního původu a bolestí smíšené etiologie. Na multidisciplinárních pracovištích léčby bolesti v ČR je sledováno 80 - 90% pacientů s diagnózou chronické bolesti neonkologického původu a 10 - 20% onkologického původu. Incidence neuropatické bolesti v populaci je 1% z celkového počtu dalších bolestivých stavů, s věkem výskyt neuropatických bolestí strmě stoupá až na 50% z celkového počtu nemocných nad 70 let věku. 90 - 95% všech chronických stavů představují bolesti vertebrogenního původu.

2. VLASTNÍ FARMAKOTERAPIE BOLESTI

2.1. VLASTNÍ FARMAKOTERAPIE BOLESTI

Mezi základní vodítka pro racionálně vedenou farmakoterapii nenádorové bolesti patří třístupňový analgetický žebříček WHO, původně koncipovaný pro nádorovou bolest. Analgetický žebříček používá dvě základní skupiny analgetik – **neopioidní** (1. stupeň) a **opioidní analgetika** (2. a 3. stupeň). Podle třístupňového žebříčku WHO se u mírných bolestí (VAS 0 - 4) doporučuje začínat s analgetiky 1. stupně. Pokud to nestačí (středně silná bolest VAS 4 - 7), mají se přidat slabá opioidní analgetika a pokud ani to nestačí (silná bolest VAS 7 - 10), mají se slabé opioidy vyměnit za silné. Dále se počítá s uplatněním tzv. **adjuvantních analgetik** (koanalgetika), která mohou tlumit některé typy bolestí a pomocných léků, určených k léčbě vedlejších účinků analgetik (viz analgetický žebříček WHO 1).

2. 2. OBECNÉ ZÁSADY FARMAKOTERAPIE CHNNB

- Volba a vedení analgetické léčby vychází z pacientova údaje o intenzitě a charakteru bolesti a z konkrétního klinického stavu. Nerozhoduje biologický původ bolesti (nádorová, nenádorová), ale její intenzita.
- Při výběru léčiva z analgetického žebříčku se u CHNNB uplatňuje postup „zdola nahoru“ (step up).
- U CHNNB se analgetika podávají podle časového plánu a předchází se tak rozvoji bolesti.
- Analgetika titrujeme proti bolesti a používá se nejnížší analgeticky efektivní dávka.
- Kombinace neopioidních a opioidních analgetik má aditivní účinek. Aditivní efekt má i kombinace analgetik s adjuvantními analgetiky a paracetamolu s NSA. Zásadně se nekombinují jednotlivá NSA (zvýšené riziko vedlejších účinků).
- Analgetickou léčbu je nutno individualizovat z hlediska volby i dávky analgetika.
- Od počátku je nutná monitorace účinnosti léčby a vedlejších účinků analgetik, které je nutno razantně léčit.
- U některých typů CHNNB je na místě pacienta vybavit záchranou medikací k řešení průlomové a incidentální bolesti.
- Prospěšnost analgetické léčby by měla zřetelně převyšovat její vedlejší projevy.

3. CHRONICKÉ BOLESTIVÉ STAVY

Základní dělení dle etiologie:

1) Bolest nociceptivní – vzniká podrážděním nociceptorů, které se nalézají v oblasti tkání (měkké tkáně, kůže, sliznice, periost).

Příklady typických syndromů:

- vertebrogenní bolesti zad
- osteoartrózy a osteoartritidy různé etiologie
- fibromyalgické poruchy

Farmakoterapie:

- aplikace třístupňového analgetického žebříčku a dle klinického obrazu s ohledem na etiologii chronické bolesti užití adjuvantních a pomocných léčiv

2) Bolest neuropatická – vzniká poškozením nervového systému periferního či centrálního.

Příklady periferních neuropatických bolestivých stavů:

- postherpetická neuralgie
- polyneuropatické poškození různé etiologie (infekční, metabolické, toxické, poradiační...)
- traumatické poškození periferních nervů

Příklady centrálních neuropatických bolestivých stavů:

- thalamická bolest
- bolest při poškození centrálního nervového systému během neurologického onemocnění (syringomyelie, stp. CMP různé etiologie, zánětlivá a nádorová onemocnění v centrálním nervovém systému...)
- fantomová bolest (zvláštní forma)

Farmakoterapie:

- základem terapie je použití AA (antidepresiv a antikonvulziv) dle charakteru bolesti:

Konstantní pálivá, palčivá bolest

– první volbou jsou antidepresiva I. generace (amitriptylin, clomipramin, dosulepin). Antidepresiva novějších generací (SSRI, SNRI) jsou méně účinná. Dávky se podávají nižší než v psychiatrických indikacích, nástup analgetického účinku je po 7 – 14 dnech, dříve než účinek antidepresivní. Nedosáhne-li se postupnou titrací klinického efektu, přidává se antikonvulzivum.

Paroxysmální, neuralgiformní, vystřelující a bodavá bolest

– primárně jsou indikovaná antikonvulziva (karbamazepin, k. valproová, gabapentin, klonazepam, fenytoin, topiramát, lamotrigin). Antidepresivum se přidává následně při nedostatečném klinickém účinku.

- analgetika z třístupňového žebříčku rovněž připadají v úvahu, nejsou však léky první volby. Užití silných opioidů se řídí doporučeným postupem (viz níže). Antagonisté NMDA receptorů (ketamin, amantadin), lokální anestetika (mesokain, lidokain), centrální myorelaxancia, agonisté (klonidin, tizanidin), GABA agonisté (baklofen) mohou být efektivní, nejsou ale léky první volby.

3) Bolest psychogenní – typ chronické bolesti u které převažuje či dominuje psychická komponenta. Např. u depresivních poruch a některých neuroz je bolest somatickou projekcí primárních psychických obtíží. Dle Holmgrena a Wise nejčastějšími psychiatrickými poruchami, které mohou způsobit, zhoršit či doprovázet bolest jsou:

- somatomorfni poruchy, hypochondrie a simulace
- předstíraná (faktivní) porucha
- disociační a psychotická porucha
- poruchy osobnosti

Analgetický žebříček WHO

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

Farmakoterapie:

- Základ terapie tvoří psychofarmaka, která jsou indikována po podrobném vyšetření pacienta a stanovení druhu psychogenního postižení. Základní chybou je nasazení analgetické léčby u dominující psychogenní bolesti. Terapie je neúčinná i při opakovaných záměnách samostatných analgetik včetně opioidů. Použití TCA ze škály psychofarmak zde není imperativem, uplatní se i další druhy psychofarmak (SSRI), jejichž sporný samostatný analgetický efekt zde není klíčový.

4) Bolest dysautonomní – jde o typ bolesti, kde zásadní podíl na intenzitě, resp. chronifikaci příznaků má autonomní vegetativní systém, zejména sympatikus. Při akutní bolesti se podílí na typické reakci typu „fright, fight or flight“ (příprava na boj a útek), u bolesti chronické má potom významný podíl na udržování patologického stavu organismu a bolesti samotné. Typickým příkladem je komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS) typu I. (reflexní sympatická dystrofie, algodystrofie) a II. (kauzalgie).

Farmakoterapie:

- Je založena na dominující etiologii onemocnění a ovlivnění jeho vegetativních příznaků. V počátcích u typu I. se používá tzv. Mikešova směs (Prothiaden, Secatoxin, Xanidil, Plegomazin), při typu II. se využívá i strategie léčby bolesti neuropatické (viz výše). Analgetická terapie se řídí obecnými zásadami třístupňové škály dle WHO, včetně indikace opioidů. Farmakoterapie u KRBS může sloužit jako model analgetické terapie i u chronických stavů, kde je významný podíl vegetativních příznaků.

5) Bolest smíšená – jde o stavy na kterých se podílí více předchozích typů bolesti. Velmi častá je kombinace bolesti neuropatické s nociceptivní (např. failed back surgery syndrom). Asi u 40 procent pacientů s chronickou bolestí je prokazatelná psychogenní složka bolesti.

Farmakoterapie:

- Odvíjí se od převažujícího podílu jednotlivých složek, které se podílí na bolestivém stavu.

PRAVIDLA PRO LÉČBU OPIOIDY U CHRONICKÉ NENÁDOROVÉ BOLESTI (CHNNB)

KRITÉRIA PRO ZAHÁJENÍ LÉČBY OPIOIDY

1. Léčba opioidy je indikována u nemocných, u kterých v léčbě chronické bolesti selhaly standardní léčebné postupy. Rozhodující je intenzita bolesti, ne její původ. Léčba opioidy, zejména ve vybraných případech (např. abusus alkoholu a psychotropních látek, nejistá sociální anamnéza, poruchy chování, nejasná příčina bolesti) by měla být zahájena, či alespoň konzultována, na specializovaném pracovišti pro léčení chronické bolesti. K léčbě opioidy je indikován nemocný, jehož kvalita života je chronickou bolestí výrazně alterována.
2. Bolest musí být opioid-senzitivní. K tomu může sloužit i.v. test s morfinem či fentanylem provedeným ambu-

lantně. Možná je i ambulantně monitorovaná pomalá p.o. titrace např. morfinem IR.

3. Indikující lékař by měl být dobře seznámen s psychosociální situací nemocného. Relativní kontraindikací je anamnéza abúzu alkoholu, psychotropních látek, drog a kouření cigaret (ad pracoviště léčby bolesti).
4. Nemocný musí být dobře informován o možných vedlejších účincích a potenciálním riziku této léčby. Je doporučeno získání informovaného souhlasu s podpisem pacienta. Nemocný se tak podílí na rozhodování o typu léčby, více akceptuje faktická rizika spojená s podáváním opioidů a lépe dodržuje pravidla terapie.
5. Důležité je stanovení reálných cílů léčby.
6. Léčba musí být analgeticky efektivní a měla by vést ke zvýšení funkční kapacity nemocného a rozsahu jeho denních aktivit. V průběhu léčby je nutno opakovaně hodnotit, zda jsou naplňovány dva základní cíle léčby CHNNB: úleva od bolesti a zlepšení funkce. Izolované navození psychického komfortu se zhoršením funkčního stavu (funkce psychické, fyzické, sociální) je důvodem k přerušení léčby opioidy. V některých případech však nelze při limitujícím somatickém postižení očekávat zlepšení fyzických funkcí.
7. Pravidelné kontroly jsou nezbytné pro adekvátní monitoraci stavu pacienta a dodržování léčebného režimu. Po celou dobu léčení musí být vedena přesná a odpovídající dokumentace.
8. Za předpis opioidů musí být zodpovědný jeden lékař (jedno pracoviště) a léky vydává jedna lékárna.

KRITÉRIA PRO PŘERUŠENÍ LÉČBY OPIOIDY

1. Nedosažení efektivní analgezie. Nevelký pokles ve VAS (vizuální analogová stupnice 0 – 10; např. z 8 na 6), neuspokojivý pro léčení akutní bolesti, může být pro nemocného přínosný.
2. Nedostatečné zvýšení rozsahu aktivit a izolované ovlivnění psychiky v euforizujícím smyslu.
3. Nekontrolované zvyšování dávky, užívání nepředepsaných léků, nedodržení léčebného režimu.
4. Střídání lékařů a snaha sehnat opioidy jinde. Ad 3 a 4 koresponduje se známkami psychické závislosti - jde o projevy adiktivního chování.

LITERATURA

1. Dworkin R. H. Prevention of postherpetic neuralgia. Lancet 1999; 353: 1636-7.
2. Howard SS et al. Drugs for Pain. Hanley & Belfus 2003; 165-89.
3. McQuay H. J. Opioid use in chronic pain. Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41: 175-183.
4. Portenoy R. K. Current pharmacotherapy of chronic pain. J Pain Symptom Manage 2000. 19: No 1 (Suppl.); 16-20.
5. Wall D., Melzack R. Textbook of Pain.



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře
Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10.

FARMAKOTERAPIE CHRONICKÉ NÁDOROVÉ BOLESTI

Autoři:

MUDr. Ondřej Sláma, Česká onkologická společnost ČLS JEP
prof. MUDr. Jiří Vorlíček CSc., Česká onkologická společnost ČLS JEP
prof. MUDr. Pavel Ševčík CSc., Společnost anesteziologie
resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP
MUDr. Marek Hakl, Společnost pro studium a léčbu bolesti ČLS JEP
MUDr. Tomáš Doležal, Společnost pro klinickou a experimentální farmakologii
a toxikologii ČLS JEP

Oponenti:

doc. MUDr. Jiří Petera PhD, Česká onkologická společnost ČLS JEP
doc. MUDr. Karel Odrážka PhD, Česká onkologická společnost ČLS JEP
MUDr. Jaroslava Laňková, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

OBSAH

HODNOCENÍ BOLESTI	12
OBECNÉ ROZDĚLENÍ DRUHŮ LÉČBY ONKOLOGICKÉ BOLESTI	12
PRAVIDLA FARMAKOLOGICKÉ LÉČBY	12
Analgetika I. stupně žebříčku WHO (neopiodní analgetika)	13
Analgetika II. stupně žebříčku WHO (slabé opioidy)	14
Analgetika III. stupně žebříčku WHO (silné opioidy)	15
Pomocná analgetika (koanalgetika)	16
NEJČASTĚJŠÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY OPIOIDŮ A JEJICH ŘEŠENÍ	17
Zácpa	17
Nevolnost a zvracení	17
Celkový útlum (sedace)	17

Farmakoterapie onkologické bolesti

MUDr. Ondřej Sláma; prof. MUDr. Jiří Vorlíček CSc.; prof. MUDr. Pavel Sevcík CSc.;
MUDr. Marek Hakl; MUDr. Tomáš Doležal

Úvod

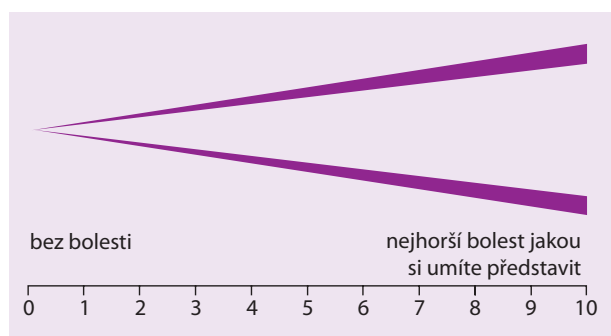
Bolest představuje jeden z nejzávažnějších projevů nádorového onemocnění. Zásadním způsobem ovlivňuje kvalitu života onkologicky nemocných. Je povinností lékaře, který o onkologicky nemocného pečuje, bolesti věnovat pozornost a účinně ji tišit.

1. Pacienti by měli být lékařem ujištěni, že většinu bolestivých stavů lze účinně a bezpečně mírnit.
2. Interdisciplinární spolupráce (praktický lékař, onkolog, algeziolog, psycholog) vede při mírnění bolesti k celkově lepším léčebným výsledkům.

HODNOCENÍ BOLESTI

1. Má-li být léčba bolesti racionální a účinná, je nutné provést podrobnou charakteristiku každého bolestivého stavu z hlediska:
 - Patofyziologického mechanismu (b. nociceptorová, neuropatická, smíšená).
 - Intenzity a časového průběhu (akutní vs. chronická, trvalá vs. intermitentní).
 - Funkčních důsledků (vliv na spánek, na denní aktivitu).
 - Faktorů, které mohou ovlivnit účinnost analgetické léčby (přítomnost deprese, úzkosti či jiných psychiatrických onemocnění, pacientovy názory na význam a léčitelnost bolesti, obavy z nežádoucích účinků analgetik atd.).
2. Onkologický pacient může trpět současně několika typy bolesti.
 - Každý bolestivý stav je třeba zhodnotit samostatně.
 - Vždy je třeba vyjasnit vztah bolesti k nádorovému onemocnění.
3. Pro průběžné hodnocení bolesti a účinnosti její léčby je nejdůležitějším parametrem její intenzita.
 - 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.
 - 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

VIZUÁLNÍ ANALGOVÁ ŠKÁLA



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 paliativní)
 1. Teleradioterapie
 2. Brachyradioterapie
 3. Otevřené 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.
3. Analgetika nasazujeme postupně podle síly jejich účinku. Schematicky tento přístup znázorňuje třístupňový analgetický „žebříček“ WHO (Schéma 1).
4. Je výhodné kombinovat léky ze skupiny neopioidních analgetik se slabými nebo silnými opioidy.
5. Pomocné léky („adjuvantní analgetika“, „koanalgetika“) podáváme současně s analgetiky podle charakteru bolesti.

6. Analgetika podáváme v pravidelných časových intervalech („podle hodin“). Délka intervalu závisí na farmakokinetických vlastnostech jednotlivých léků a lékových forem.
7. 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).
8. Dávku analgetika stanovujeme vždy individuálně podle analgetického účinku a nežádoucích účinků.
9. 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.
10. 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“).
11. 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.
12. 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.

13. Pacienta je třeba poučit o pravidlech užívání volně prodejných léků a přípravků k léčbě bolesti a jiných potravinových doplňků na bolest a uklidnění.
14. O úspěšné farmakologické léčbě bolesti lze hovořit pouze pokud prospěch z analgezie jasně převyšuje zátěž nežádoucích účinků.

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.

ANALGETICKÝ ŽEBŘÍČEK WHO

		III. stupeň - silná bolest
I. stupeň - mírná bolest	II. stupeň - středně silná bolest	silné opioidy
neopioidní analgetikum	slabé opioidy + neopioidní analgetikum	+ / - neopioidní analgetikum
+ / - koanalgetika a pomocná léčiva		

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.	2x 100	2x 100	Pacienti lépe snášeni než ostatní neselektivní NSA.
Meloxicam	p.o., p.r.	90 min.	1x15	1x15	Pacienti lépe snášeni než ostatní neselektivní NSA. V ČR zatím registrován pouze pro léčbu revmatologické bolesti.
COX 2 SELEKTIVNÍ NSA					
Celecoxib	p.o.	45 min.	2x 100	2x 200	Nižší riziko gastrotoxicity a krvácení než neselektivní NSA. Registrován pouze pro léčbu revmatologické bolesti. V 9/2004 byl stažen z trhu příbuzný preparát rofecoxib pro významné zvýšení cerebrovaskulární a kardiovaskulární morbidity. Tento NÚ nebyl pro celecoxib zatím prokázán. Přesto je při jeho užívání třeba opatrnosti.

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 přijatelně krátké době zmírnit slabšími analgetiky (tj. slabými 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 případě 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 nevhodném poměru analgezie a nežádoucích účinků je výhodné zkusit jiný opioid (tzv. „rotace opioidů“).
- Při rotaci opioidů musíme na základě denní dávky původního opioidu stanovit ekvivalenční 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 á 4 hod.	Není stanovena	Ekvivalenční 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 á 12 hod.	Není stanovena	
Fentanyl TTS	náplast	8 - 12 h.	72 h.	25 µg/h.	Není stanovena	
Oxycodon s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	1 - 3 h.	8-12 h.	10 mg á 12 hod.	Není stanovena	
Buprenorfin s rychlým uvolňováním	sublingv.	0,5 - 1 h.	6 h.	0,2 mg á 6 hod.	0,4 mg á 6 hod.	
Buprenorfin TDS	náplast	10 - 12 h.	72 h.	35 µg/h.	140 µg/h.	
Hydromorfon s řízeným uvolňováním	p.o.	3 - 5 h.	12 h.	4 mg á 12 hod.	Není stanovena	
Silné opioidy, které nejsou vhodné k léčbě chronické nádorové bolesti, nebo s jejich užitím v této indikaci nejsou dostatečné zkušenosti						
Pethidin Piritramid Sufentanil Remifentanil						

TABULKA Č. 4: EKVIKALGETICKÉ DÁVKY OPIOIDŮ

Základním porovnávacím parametrem je analgezie navozená 10 mg morfinu s.c. Přepočítání má orientační hodnotu a je nutno brát v úvahu četné interindividuální diference (věk, aktuální bolest, vedlejší efekty, vnímavost na opioidy, cestu podání, opioid, na který se rotuje). Podle toho je vhodně vypočtenou dávkou ještě přizpůsobit.

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
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		25		50		75	100	125	250
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 s.l. v mg/24 hod	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,2		
TDS buprenorfin v mg/24 hod		0,84	1,26	1,68	2,10	2,52	3,36		
TDS Buprenorfin µg/hod		35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon i.m.	1,5								
Hydromorfon p.o.	7,5								
Petidin – meperidin i.m.	100 (75)								
Petidin p.o.	300								
Piritramid i.m.	15	30	45						
Nalbufin	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 SR (poměr 1:3): pro jednorázové podání je poměr 1:3 - 6 (10 mg morfinu s.c. odpovídá spíše 60 mg morfinu SR).

POMOCNÁ ANALGETIKA (KOANALGETIKA)

- Jejich užití je výhodné u některých bolestivých stavů (neuropatické bolesti, kostní bolesti atd.).
- Před nasazením dalšího koanalgetika je třeba optimalizovat dávku předchozího koanalgetika. Obvykle není výhodné současně užívat nízké dávky více různých koanalgetik.

TABULKA Č. 5: NEJČASTĚJI POUŽÍVANÁ KOANALGETIKA

Typ bolesti	Koanalgetika	Obvyklá denní dávka v mg
Neuropatické bolesti	Antikonvulziva	
	Gabapentin	900 - 1800
	Clonazepam	1,5-4
	Carbamazepin	600 - 1600
	Fenytoin	300 - 500
	Tricyklická antidepresiva	
	Amitriptylin	25 - 75
	Clomipramin	25 - 75
Centrální bolesti, intrakraniální hypertenze, viscerální bolesti	Myorelaxancia	
	Baclofen	20 - 100
	Kortikosteroidy	
	Dexametazon	8 - 60
Bolesti kostních metastáz Dg: Ca prsu, mnohočetný myelom, Ca prostaty	Bisfosfonáty	
	Clodronát	1600
	Pamidronát	60 - 90 mg/3 týdny
	Zolendronát	4 mg/ 3 - 4 týdny
	Hormony	
	Calcitonin	100 - 200j.
Viscerální bolesti	Spasmolytika	
	Butylskopolamin	60 - 120

NEJČASTĚJŠÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY OPIOIDŮ A JEJICH ŘEŠENÍ

- Klinicky nejvýznamnější nežádoucí účinky při dlouhodobé léčbě opioidy jsou zácpa, nevolnost až zvracení, celkový útlum.
- Klinicky významný útlum dechového centra se při dlouhodobé léčbě opioidy vyskytuje velmi vzácně.
- Pacienty 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 dobu 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, MgSO₄ 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 2l 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 á 6 - 8 h., popř. thiethylperazin 6,5 mg á 8 - 12 h.). Většina pacientů může antiemetickou léčbu po týdnu 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 spolu s nemocným stanovit, jak je pro nemocného tento nežádoucí účinek významný.
- Při významné přetrvávající sedaci je vhodné zvážit změnu druhu opioidu.

Doporučený postup byl vytvořen s podporou nadačního fondu Praktik



Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

U Hranic 16, 100 00 Praha 10

e-mail: svl@cls.cz

<http://www.svl.cz>

ISBN: 80-903573-2-6



© 2004 Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP