

# Management bolesti a dalších symptomů pokročilého onkologického onemocnění

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

Masarykův onkologický ústav Brno

# Pacient v paliativní péči

64 letý pacient s nemalobuněčným nádorem levé plíce s metastázami do skeletu a jater.

Stp. 2 liniích paliativní systémové léčby a paliativní RT.



# Pacientovy „problémy“

- Únava
- Nechutenství
- Váhový úbytek –kachexie
- Bolest
- Dušnost
- Úzkost
- Deprese

# Bolest

- 30-50 % při stanovení dg.
- 80-90 % v pokročilých stádiích
- u většiny pacientů tzv. „celková-totální“ bolest – utrpení
- nocicepce + modulace bolesti + celkové zvládání nemoci
- Farmakoterapie + podpora zvládání nemoci

# Farmakoterapie chronické bolesti

## Žebříček WHO ( 1986)



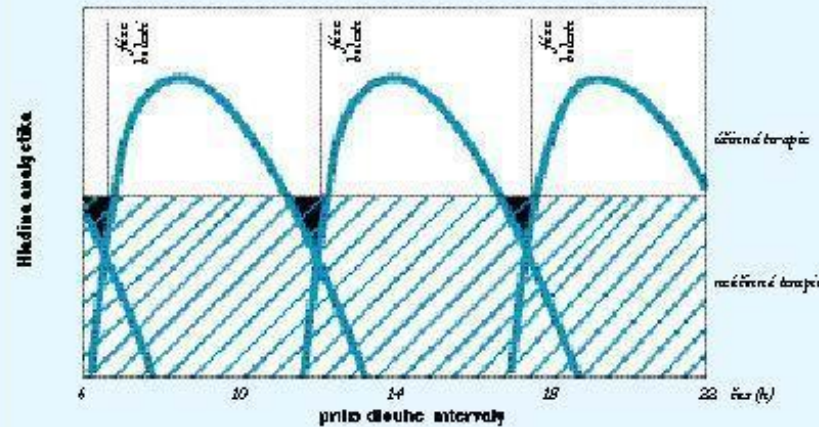
# ...žebříček WHO..

- Podle intenzity a charakteru bolesti
- V pravidelných intervalech
- Co nejméně invazivně
- Individuální titrace
- Kombinace farmakologických a nefarmakologických postupů ( např. fyzikální léčba, podpůrná psychoterapie)

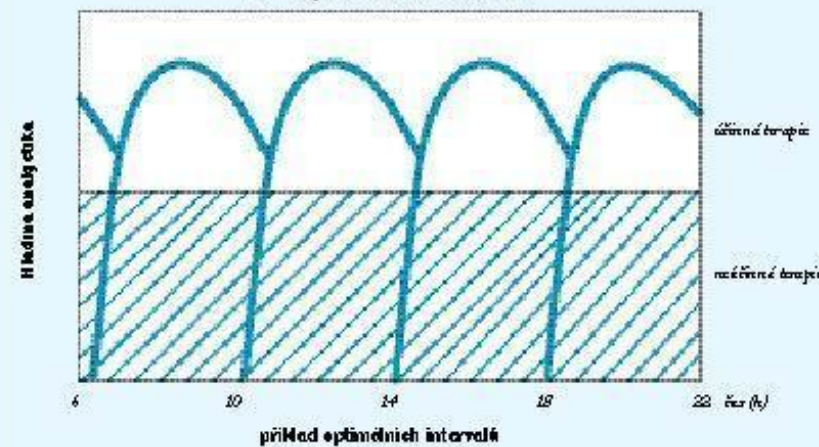
# ...v pravidelných intervalech...

Obr. 2 – Nábrovová bolest – farmakoterapie

## A – Chybné dávkování



## B – Správné dávkování



# ..co nejméně invazivně..

- Perorálně
- Transdermálně
- Rektálně
- S.C.
- i.v.
- **NE i.m. !!!**
- u více než 90% pacientů lze zmírnit bolest na dobře snesitelnou míru neinvazivní cestou



# Individuální titrace

- Začínáme malými dávkami a dle účinku a nežádoucích účinků postupně zvyšujeme
- Velké rozdíly mezi pacienty
- Základní léčebná taktika : **pokus-omyl**

# Neopioidní analgetika

- Velké rozdíly v účinku a NÚ mezi pacienty
- Terapeutický pokus
- Není vhodné je navzájem kombinovat
- Existuje „stropová dávka“
- *Paracetamol 500 mg, 4xD*
- *Metamizol (NOVALGIN) 500 mg, 4xD*
- *Ibuprofen 400 mg , 4xD*
- *Diclofenak 50 mg. 3x D*









# „Slabé“ opioidy ( 2.stupeň WHO)

## Tramadol

- různé lékové formy
- dobrý profil NÚ
- max denní dávka 400mg/den p.o
- poměr p.o.: s.c., i.v. ....1,5-2:1





**TRALGIT.**

tramadol hydrochloridum 50 mg v 1 kapsule/ 1 tvrdé tobolce  
analgetikum

Na vnútorné použitie.  
K vnútornému užití.

**20** kapsúl  
tvrdých toboliek

SLOVAKOFARMA HLOHOVEC

**TRALGIT. SR 100**

tramadol hydrochloridum 100 mg v 1 tablete s predĺženým uvoľňovaním/v 1 tablete

Na vnútorné použitie.  
K vnútornému užití.

**10** tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
tabliet s řízeným uvoľňovaním

SLOVAKOFARMA HLOHOVEC

**TRALGIT. SR 100**

tramadol hydrochloridum 100 mg v 1 tablete s predĺženým uvoľňovaním/v 1 tablete

Na vnútorné použitie.  
K vnútornému užití.

**30** tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
tabliet s řízeným uvoľňovaním

SLOVAKOFARMA HLOHOVEC

**TRALGIT. SR 150**

tramadol hydrochloridum 150 mg v 1 tablete s predĺženým uvoľňovaním/v 1 tablete

Na vnútorné použitie.  
K vnútornému užití.

**10** tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
tabliet s řízeným uvoľňovaním

SLOVAKOFARMA HLOHOVEC

**TRALGIT. SR 200**

tramadol hydrochloridum 200 mg v 1 tablete s predĺženým uvoľňovaním/v 1 tablete

Na vnútorné použitie.  
K vnútornému užití.

**10** tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
tabliet s řízeným uvoľňovaním

SLOVAKOFARMA HLOHOVEC

## Tramabene® 100 mg injekčný roztok

Liečivo: tramadoli hydrochloridum,  
analgetikum

Zloženie: 100 mg tramadoli hydrochloridum,  
aqua pro injectione ad 2 ml v 1 ampulke.  
Na parenterálne použitie.

**ratiopharm**

5 x 2 ml inj. roztoku

i.m.

s.c.

i.v.



## Tramabene® 50 injekce

Účinná látka: tramadoli hydrochloridum.  
Analgetikum, anodynum.

Tramadoli hydrochloridum 50 mg  
v 1 ml injekčného roztoku.

Injekce k i.m., s.c. a i.v. aplikaci a infúzi.

**ratiopharm**

5 ampulí

i.m.

s.c.

i.v.



## ...„slabé“ opioidy

### kodein, dihydrokodein

- hlavní účinný metabolit je morfin (DH-morfin)
- pouze p.o.( ret.formy k léčbě chron.bolesti)
- max denní dávka 240 mg.



## ...slabé opioidy.

Velmi výhodná je kombinace

- *tramadol+NSA*
- *tramadol+paracetamol*

Kombinace tramadol+DHC není vhodná

# Silné opioidy

- podobný mechanismus účinku
- účinek a nežádoucí účinky závisí na dávce
- neexistuje formální maximální dávka
- velké rozdíly mezi pacienty
- určité rozdíly mezi jednotlivými preparáty

# ..silné opioidy

- při správné titraci dávky lze u velké většiny pacientů dosáhnout zmírnění bolesti bez významného ovlivnění stavu vědomí
- opioidy nejsou léky určené výhradně pro pacienty v terminální fázi, ale... **pro pacienty, kterým „nezabrala“ slabší analgetika**

# ...silné opioidy..

- Morfin
- Oxycodon
- Hydromorfon
- Fentanyl
- Buprenorfin



# Morfin

s.c., i.v., i.m.

Nástup účinku: 5-10 min, trvání 4-6 h



**Obvyklá počáteční dávka 10 mg s.c. á 6 hodin**



**Nástup účinku 20-30 min**

**Plný účinek za 1 h**

**Trvání účinku 4-6 h**

**Obvyklá počáteční dávka 10-20 mg po 6-8 hodinách**

**Nástup účinku 6-12 h, vyrovnaná hladina za 48 h; dávkový interval 8-12 h**



**Obvyklá počáteční dávka 30 mg po 12 h p.o.**

# Oxycodon s řízeným uvolňováním

- duální kinetika ( nástup účinku za 1-3 h, trvání 8-12h)
- 20 mg morfinu p.o.....10 mg Oxycontinu p.o.
- NÚ podobné jako u morfinu



**Obvyklá počáteční dávka 10-20 mg po 12 h p.o.**

# Hydromorfon s řízeným uvolňováním

- viz morfin SR ( tobolky lze otevřít a podat jako suspenzi)
- méně aktivních metabolitů ( výhodné při RI)

60 mg morfiinu = 8-12 mg hydromorfonu ( 5-7:1)



# Fentanyl TTS nástup účinku za 8-12 h, vyrovnaná hladina za 3-5 dní



# Buprenorfin TTS

- parciální agonista mí receptorů, antagonist kappu receptorů
- nástup účinku 8-12h, SS za 3-5dnů



# Bazální a záchranná dávka

- Intenzita bolesti kolísá
- Kromě bazální (pravidelné) dávky je někdy třeba podávat krátkodobě působící analgetika: tzv. záchranné dávky
  - *Sevredol*
  - *Morfin*
  - *Tramal*
  - *Algifen*



# Transmukozní fentanyl

- nosní sprej (INSTANYL)
- sublingvální tableta (LUNALDIN)
- nástup účinku za 5-15 min, trvání 3-4 h
- stejná farmakodynamika jako injekce
  
- ideální léčba průlomové bolesti
- Nevýhody: vysoká cena, preskripční omezení BOL

# Rotace opioidů

- Změna druhu opioidu
- Ekvianalgetické dávky (někdy redukované o 30%)
- Rozdíly mezi opioidy
  - *Transdermální formy – méně zácpy*
  - *Buprenorfin- menší riziko dechového útlumu*
- Individuální přístup

# Léčba neuropatické bolesti

- Chronická bolest po chemoterapii
- Poškození nervových struktur nádorem
- 20-30% bolestivých stavů v onkologii
- Obtížně farmakologicky ovlivnitelná
- Nutno postupovat empiricky

# ... neuropatická bolest

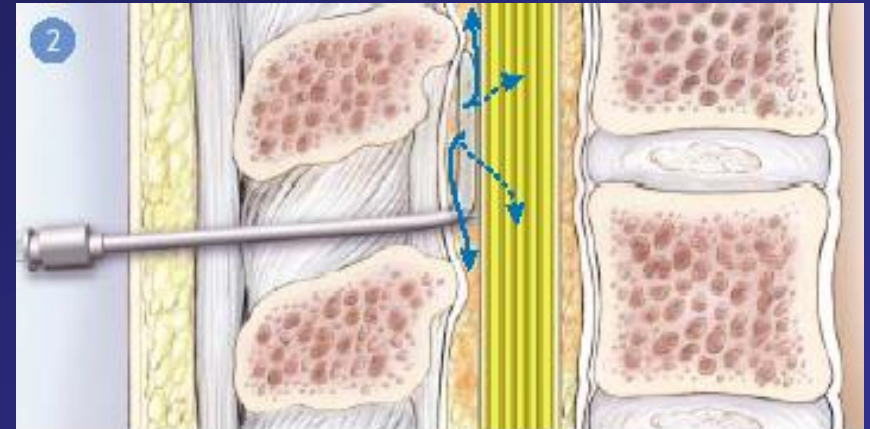
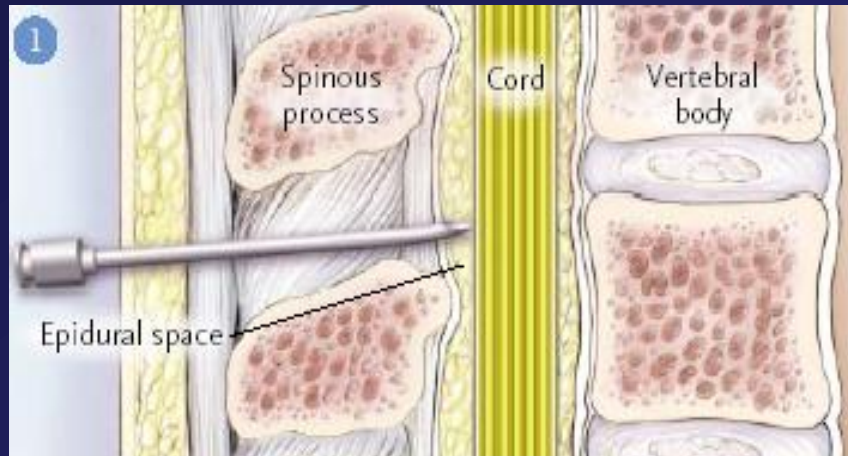
Lékové skupiny:

- Antidepresiva ( Amitriptylin, Prothiaden)
- Antikonvulziva
- *Carbamazepin (např. Biston, Neurotop)*
- *Gabapentin (např. Neurontin, Gabator)*
- *Pregabalin (Lyrica)*
- Opioidy ( Morfin, Oxycodon)

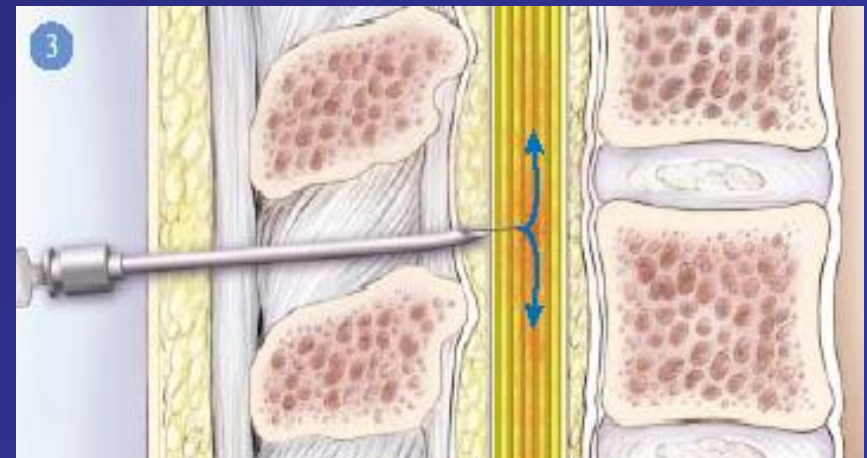
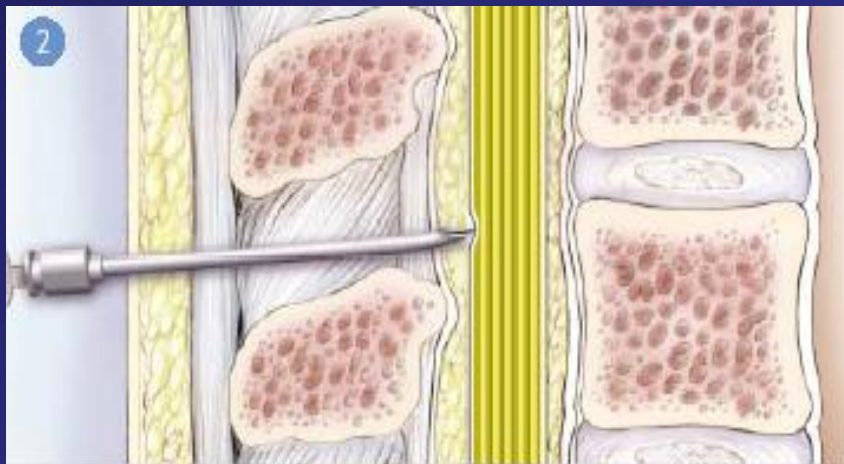
# Invazivní postupy

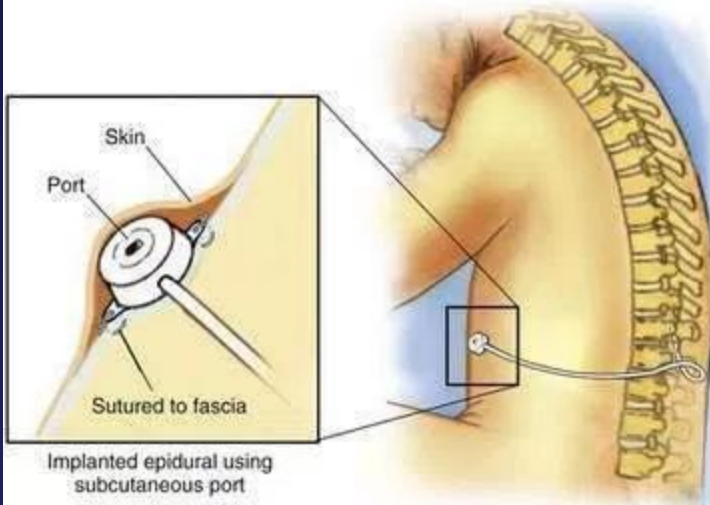
- Podání analgetik do blízkosti nervových struktur-snížení systémové dávky opioidů
- Přerušování nervových struktur zapojených do nocicepce.

# Epidurální anestezie

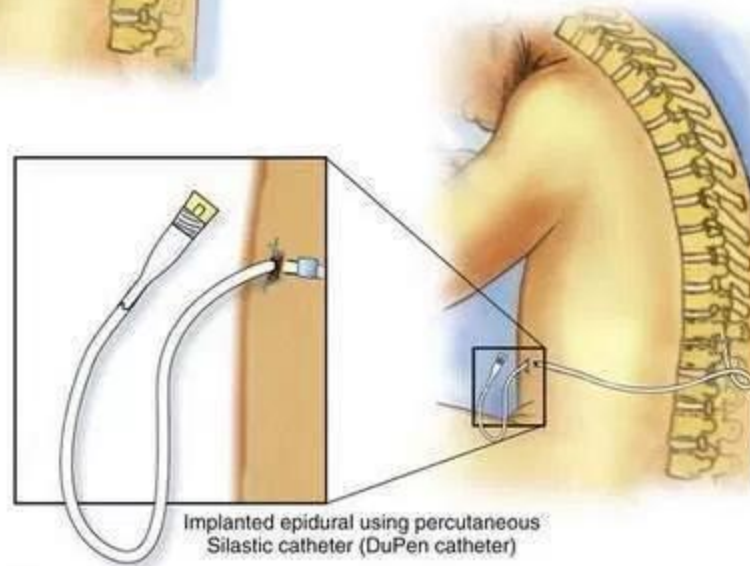


# Subarachnoidální anestezie





A



B

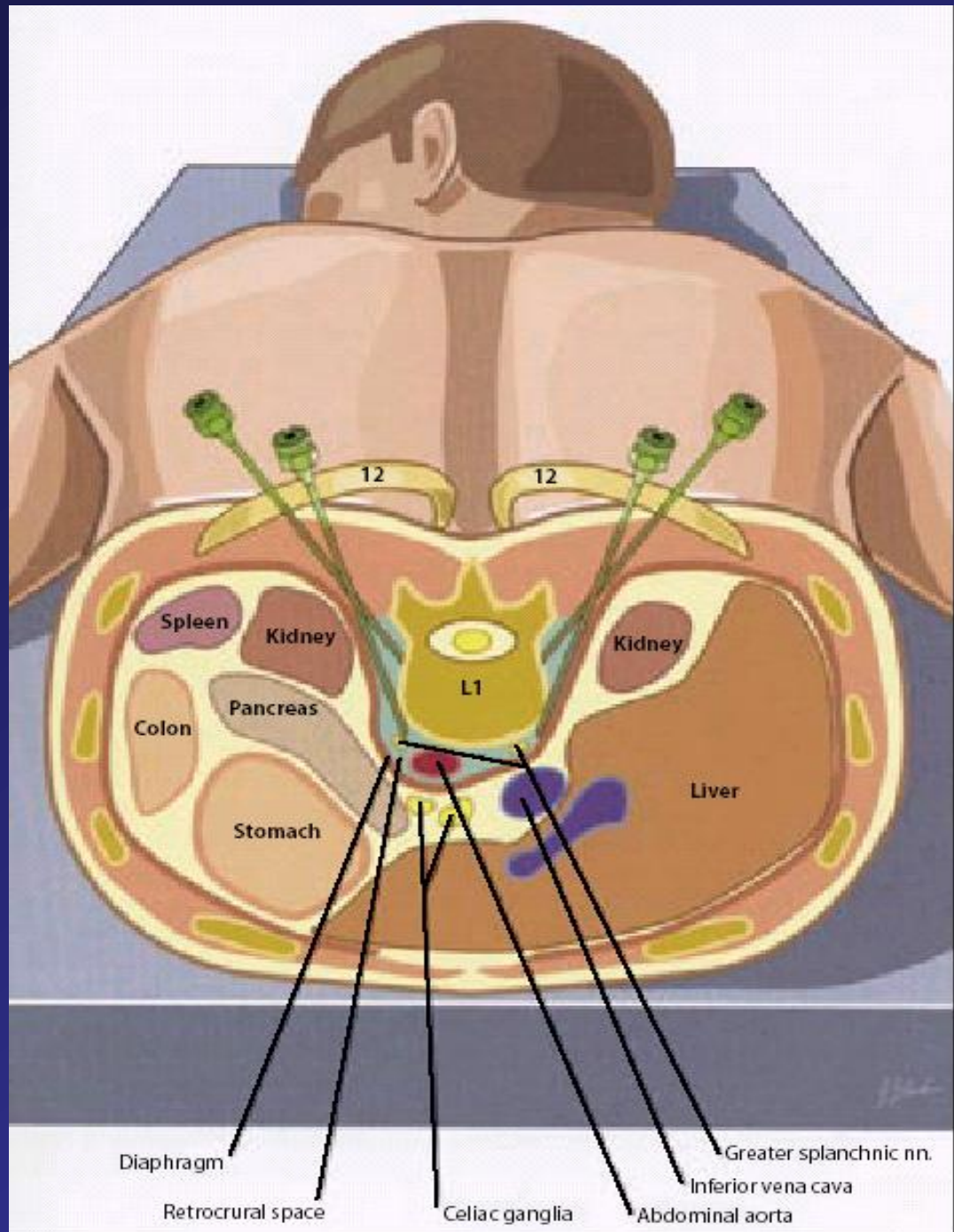
# Indikace

- Bolest lokalizovaná např. v končetině, v dolní polovině těla
- Bolest se nedaří zvládnout systémovou léčbou ( p.o., i.v., s.c)
- Rizika: infekce, krvácení, „logistické“ problémy



# Neurolyza ggl. celiacum

- bolest v epigastriu a RP při Ca pankreatu, žlučníku, jater a žaludku
- aplikace konc. alkoholu pod CT kontrolou
- možno i peroperačně
- 60-70 % efekt (významné snížení dávky systémových analgetik)



# „Úspěšná“ léčba

- Prospěch z úlevy od bolesti musí zřetelně převyšovat nad nežádoucími účinky
- Hodnocení, profylaxe a léčba nežádoucích účinků je nedílnou součástí léčby

# Pacient s maligním melanomem

- 46 letý pacient s maligním melanomem s mts do plic a do páteře, **kompresivní patologická fraktura L4**, mts v levé lopatce
- udává středně silnou až silnou bolest v levém rameni v levé dolní páteři (bolest páteře se zhoršuje při pohybu. levé rameno bolí nejvíce v poloze na zádech)

# ...maligní melanom

1. metamizol (Novalgin) 1-1-2 -bez efektu
  2. metamizol (Novalgin) 2-2-2 + Tramadol 100-0-100 (poté tramadol 200 1-0-1) – bez efektu
  3. morfin SR 30 mg 1-0-2, Novalgin 1-0-0 (+ dle potřeby, max 4x denně)
  4. -pacient začal zvracet a netoleroval p.o. medikaci
  5. „rotace“ morfinu na buprenorfin TDS 35ug/h+ metamizol d.p.
- Následně RT na oblast lopatky a páteře (1x 6 Gy)
  - Buprenorfin 35ug/h

# Pacient s nádorem plic

Pacient s NSCLC, meta do skeletu Th páteře, Bolest zad, pálivá vystřelující bolest v 4.-8. mezižebří vlevo. Zhoršuje si při hlubokém nádechu a při kašli

- ibuprofen 400 mg 1-1-1
- oxycodon 20 mg 1-0-1 (bolest +kašel)
- gabapentin 300 mg 1-1-2 (proti neuropatické bolesti)

# Pacientka s nádorem ovaria

- Pacientka s Ca ovarii, mts do peritonea, běží 3. linie paliativní chemoterapie.
- intermit středně silná bolest břicha, občas epizody 20-30 minut velmi silných křečovitých bolestí v pravém hypochondriu
  - Fentanyl TTS 50ug/h
  - Diclofenac Do 75 mg 1-0-1
  - Při epizodách silné bolesti fentanyl TMF , max 4x denně (Instanyl, Lunaldin, Effentora)
- Bolest dobře zvládnutelná. 1-3 epizody průlomové bolesti

# Bolest u umírajícího pacienta

- Kontinuální infuze s.c. / 24 hodin
- Morfin (20-2000 mg)
- +/- midazolam(10-200 mg)
- +/- metoklopramid (30-60 mg)
- +/- haloperidol (5-15 mg)



# Nežádoucí účinky opioidních analgetik

- většina nežádoucích účinků je **předvídatelná** a mohou se vyskytnout u kohokoliv **v závislosti na podané dávce**
- výskyt nežádoucích účinků **není důvodem k přerušení léčby** opioidy, ale výzvou k aktivnímu řešení těchto nežádoucích účinků
- **nežádoucí účinky podle pravděpodobnosti výskytu !**
  - velmi časté (> 10 %): zácpa, nauzea, sedace, ospalost, sucho v ústech
  - časté (1-10 %): zvracení, pruritus, retence moči, pocení
  - méně časté (0,1-1%): zmatenost, halucinace, hypotenze
  - vzácné (< 0,1 %): myoklonus, útlum dechového centra

# Tolerance, fyzická a psychická závislost při léčbě opioidy

- **tolerance**
  - k dosažení stejného účinku je potřeba postupně stále vyšší dávky opioidu, je normální fyziologickou odpovědí
- **fyzická závislost**
  - náhlé vysazení léku vede k rozvoji abstinčních příznaků, je normální fyziologickou odpovědí
  - vzniká po 3-4 týdnech pravidelného užívání, projevuje se úzkostí, neklidem, třesavkou, horečkou, pocením, nauzeou ...
- **psychická závislost**
  - psychická porucha, charakterizovaná nutkavou snahou obstarat si drogu, s cílem dosažení psychického stavu, který droga vyvolává
  - riziko rozvoje psychické závislosti u pacientů s nádorovou bolestí je velmi nízké (kolem 1%)

# Únava

- řada různých příčin
- **Je možná kauzální léčba?**  
(transfúze, nutriční podpora, optimální interní medikace, antidepresiva, medikace, O<sub>2</sub>, substituce hormonů ŠŽ ...)
- cvičení
- režimová opatření
- pomůcky

# Anorexie -kachexie

- Řešení příčiny (bolest, dysfagie, stenozy, nevolnost, zvracení)
- Ovlivnění apetitu: kortikoidy, gestageny (megestrolacetát), kannabinoidy?
  - Nutriční poradenství
  - Sipping
  - Sondová výživa
  - Parenterální výživa

# Dušnost

- Subjektivní pocit obtížného, nedostatečného dýchání, pocit dušení
- různé příčiny
- základní principy managementu
  - korekce korigovatelného
  - symptomatický přístup

# ...dušnost...

- akutní x chronická
- trvalá x epizodická
- stacionární x progredující
- klidová x námahová ...
- 80% onkologických pacientů v závěru života trpí dušností

## ...dušnost...

- **příčiny chronické dušnosti**
  - obstrukce dýchacích cest (nádorem)
  - pleurální výpotek
  - plicní lymfostáza
  - masivní metastatické postižení plic
  - metabolická acidóza (při jaterní či ledvinném selhání)
  - anémie
  - slabost a únava dýchacích svalů při malnutrici a kachexii
- **příčiny akutní dušnosti**
  - plicní embolie
  - infekce
  - levostranné srdeční selhání, pneumothorax

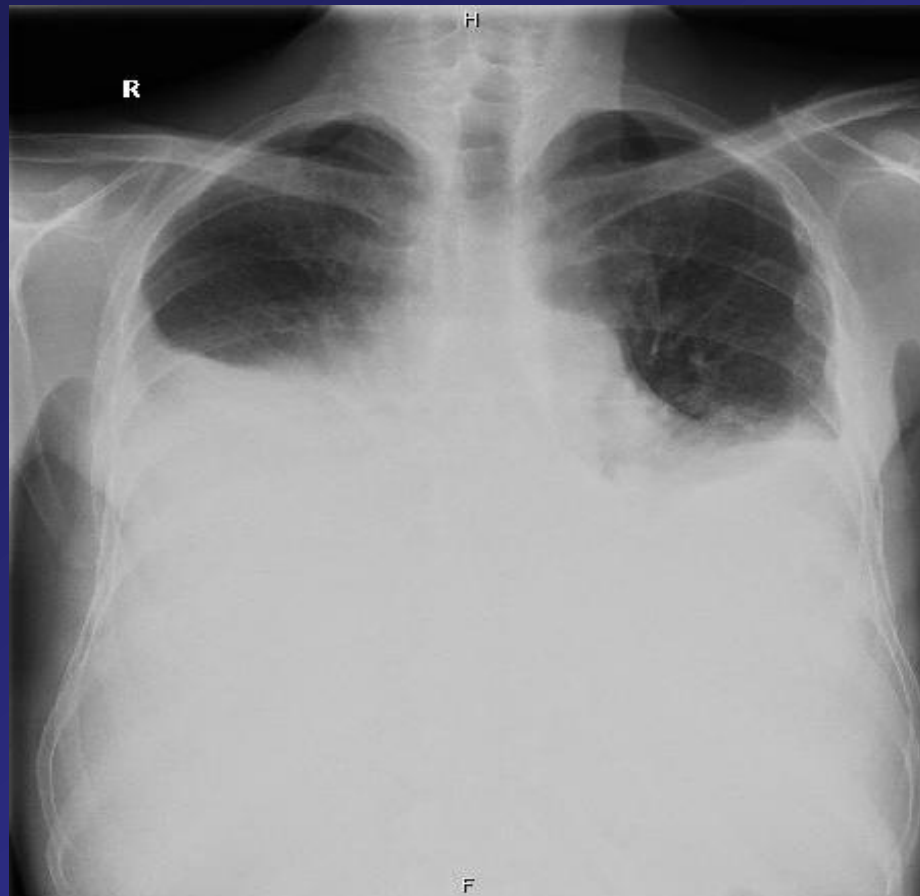
# ...dušnost ...

obstrukce dýchacích cest nádorem + infiltrace levé plíce





**..dušnost..**  
**oboustranný pleurální výpotek**



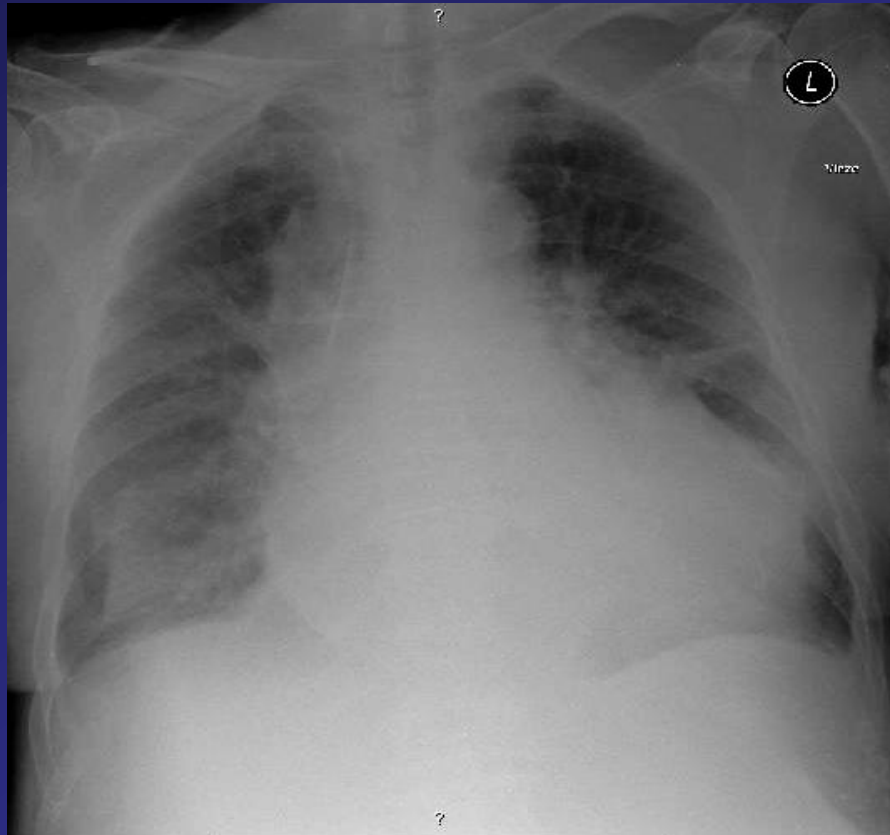
**...dušnost...**

**oboustranné metastatické postižení plic**



## ...dušnost...

levostranné srdeční selhání (dilatace srdečního stínu, městnání v malém oběhu)



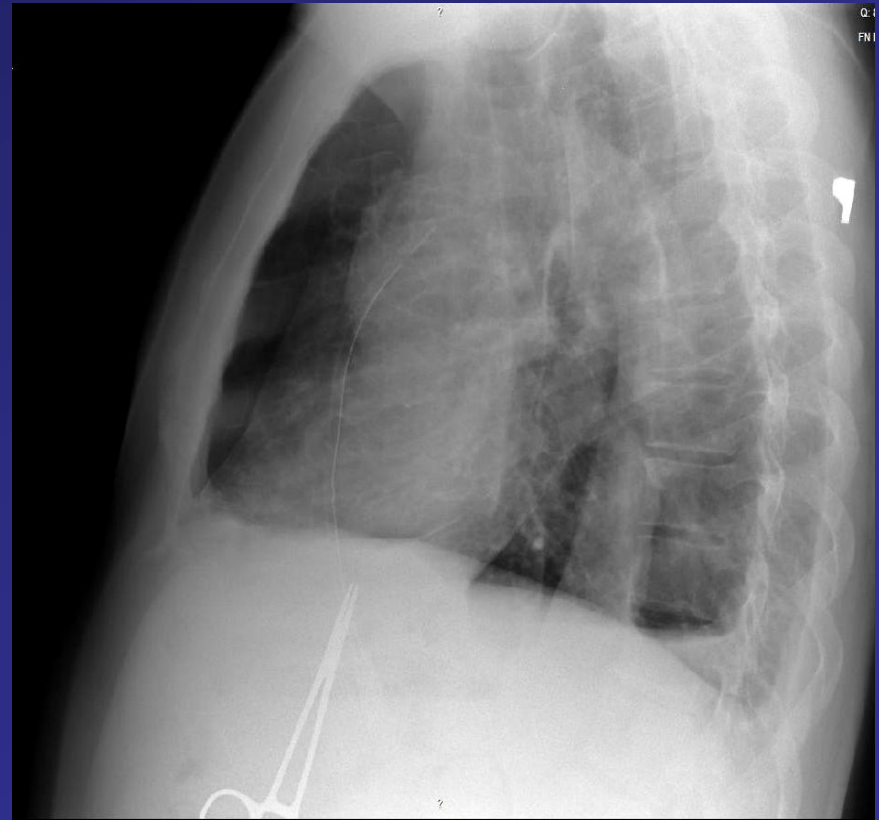
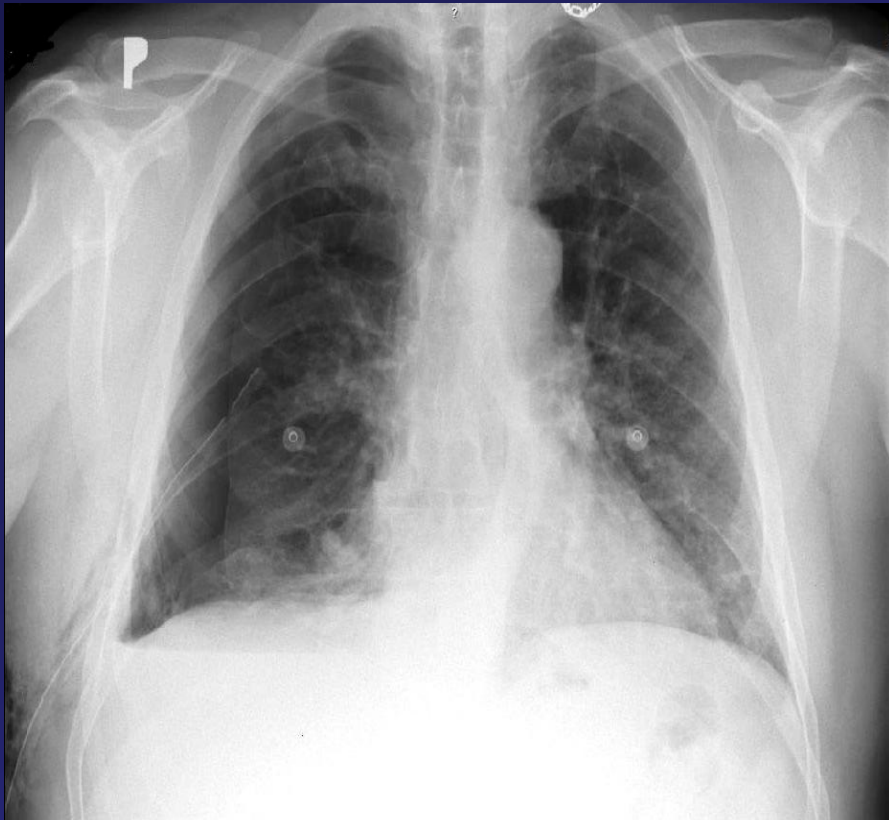
**...dušnost...**

**pravostranná (lobární) bronchopneumonie**



# ..dušnost..

pravostranný pneumothorax (předozadní a boční snímek)



## ...dušnost...

- **základní přístupy:**
  - zjistit a kauzálně léčit odstranitelné příčiny dušnosti (infekce, aspirace, plicní embolie, akutní srdeční selhání...)
  - pokud kauzální léčba není možná nebo reálná vzhledem k předpokládané délce života, volíme symptomatický přístup
  - vždy zvažovat, zda míra zátěže a riziko závažných nežádoucích účinků léčby nepřeváží její předpokládaný prospěch pro nemocného

# Fluidothorax

- Punkce
- Drenáž
- Pleurodéza
- Dekortikace (pleurektomie)

# Hrudní drén





# Endobronchiální léčba

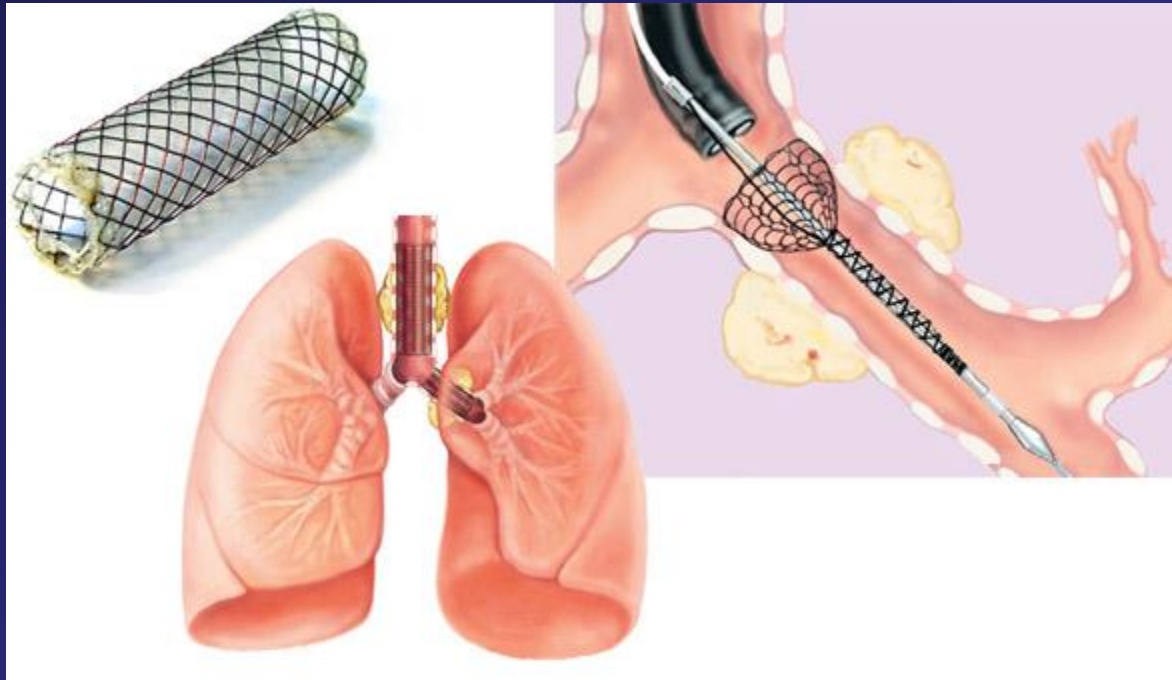
## S okamžitým efektem:

- Laser (koagulace a evaporizace tkáně)
- Stenty

## S pozdějším nástupem účinku:

- Brachyterapie
- Kryoterapie
- Fotodynamická terapie

# Endobronchiální stenty



# ...dušnost...

- **opioidy**

- u akutní nebo záchvatovité dušnosti **morphin 5-10 mg s.c., p.o.**
- u chronické dušnosti **retardované preparáty (dávky nižší než analgetické)**

- **anxiolytika**

- **alprazolam 0,25-1 mg 3x denně, bromazepam 1,5-3 mg 3x denně, midazolam**

- **kortikosteoidy**

- v léčbě edému kolem tumorózních ložisek nebo při bronchokonstrikci
- úvodní dávka vyšší **prednison 20-60 mg p.o., methylprednisolon 40-250 mg i.v., dexamethazon 8-32 mg i.v. nebo p.o.**
- pokračujeme pouze při dosažení úlevy, jinak po několika dnech vysazujeme!

# ...dušnost..

- **bronchodilatancia**

- u dušnosti s výrazným podílem generalizované obstrukce dýchacích cest
- **methyloxantiny (aminophylin, theophylin)**
- **beta<sub>2</sub>-sympatomimetika (fenoterol, salbutamol, terbutalin)**
- **anticholinergika (ipratropium)**
- volba aplikační formy (p.o., i.v., inhalační) závisí na stavu pacienta a zkušenostech

- **mukolytika, expektorancia**

- při nadměrné tvorbě hlenu s obtížným vykašláváním

- **antibiotika**

- **diuretika**

# ..dušnost

- Oxygenoterapie
- Neinvazivní umělá plicní ventilace
- Umělá plicní ventilace s intubací **obvykle není u onkologických pacientů s pokročilým onemocněním indikována**

# Jaterní metastázy

- Jaterní selhávání
- Obstrukční ikterus

# Jaterní selhávání

- až při masivním postižení (méně než 20% funkčního parenchymu)
- často současně hepatopatie jiné etiologie (cirhoza, hepatotoxicita onkolog.léčby)
- elevace JT, hypalbuniemie, koagulopathie
- celková slabost, encefalopatie, nechutenství, nevolnost, zvracení

# Jaterní selhávání -léčba

Léčba - dle klinického kontextu:

- antiemetika
- substituce vitamínu K
- lactulosa (individuálně)
- kortikoidy (DXM 4-8 mg/d)
- dietní omezení velmi uvážlivě
- hepatoprotektiva nemají efekt



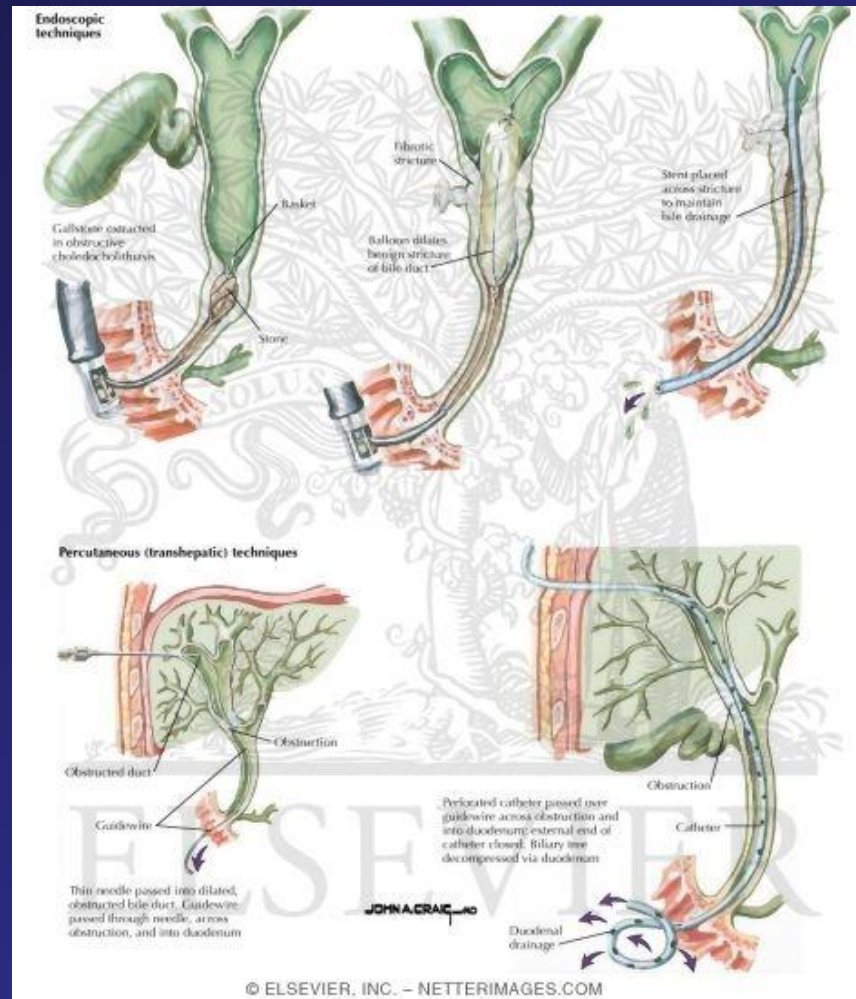
# Obstrukční ikterus

- Klinicky: ikterus, „ tmavá“ moč,; „světlá“ stolice
- v první fázi elevace bili, GMT, ALP, normální hodnoty ALT,AST
- Dg. sonografie a CT (dilatace intra- nebo extrahepatálních žlučovodů)
- bez zajištění biliární drenáže dochází k jaternímu selhávání + riziko cholangitidy

# obstrukční ikterus – biliární drenáž

- Operace  
(choledochoduodenoanastomoza)
- Drenáž +/-stent via ERCP (nízká obstrukce)
- Drenáž +/- stent přes PTD (vysoká obstrukce nebo se nezdařilo ERCP)

# ERCP a PTD



# PTD

- Zevní systém (sběrný sáček)
- Zevně vnitřní systém (sběrný sáček)
- Vnitřní systém (proplachy)
  
- výměna drénu á 3 měsíce (relativní)
- riziko infekce, obtékání
- přes PTD lze zavést stent

# Ascites



# Ascites - symptomy

- napnuté břicho, dyskomfort, bolest,
- dyspesie, reflux, pyroza, nauzea a zvracení,
- otoky DKK
- dušnost

# Ascites

Různé mechanismy vzniku:

- portální hypertenze - *transudát*
- postižení peritonea (zvýš.kapilární propustnost, snížená resorpce, vážne drenáž lymfy, lokální zánět) – *exsudát*
- někdy kombinovaný mechanismus
- *Gradient albuminu serum-ascites*
- $\geq 11$  g/l - *transudát*
- $\leq 11$ g/l - *exsudát*

# Ascites -léčba

- Protinádorová léčba (systémově nebo intrapertoneálně)
- Diuretika
- Punkce (nebo zavedení periton. drénu)
- PV-shunt



# Ascites -léčba

## Diuretika:

Spironolakton 100-200 mg/d ( nejlépe ráno)

Furon 20-120 mg/d

- Dieta s omezením soli??

## Punkce:

- bezpečný ambulantní výkon
- při frekvenci častěji než 1x za týden doporučujeme peritoneální drén

# Břišní (peritoneální) drén



# Obstrukce jícnu

- Tu jícnu nebo zevní útlak nebo prorůstání z mediastina, trachey a plic
- dysfagie, odynofagie, afagie, zvracení

## Management:

- Operace
- RT-CHT
- NGS
- Stent (výhody a nevýhody)
- PEG (výhody a nevýhody)

# Obstrukce žaludku a duodena

- Operace, CHT-RT
- Duodenální stent
- Dvoucestná NG-J sonda (zavádí se endoskopicky)
- NJ sonda
- Jejunostomie

# Kostní metastázy

- časté u nádoru plic, prsu, prostaty, ledviny
- pouze asi 1/3 metastáz „bolí“
- riziko patologické fraktury – imobility
- riziko hyperkalcemie
  
- Klasické dělení na osteolytické, osteoplastické a smíšené není v praxi příliš významné

# Kostní metastázy

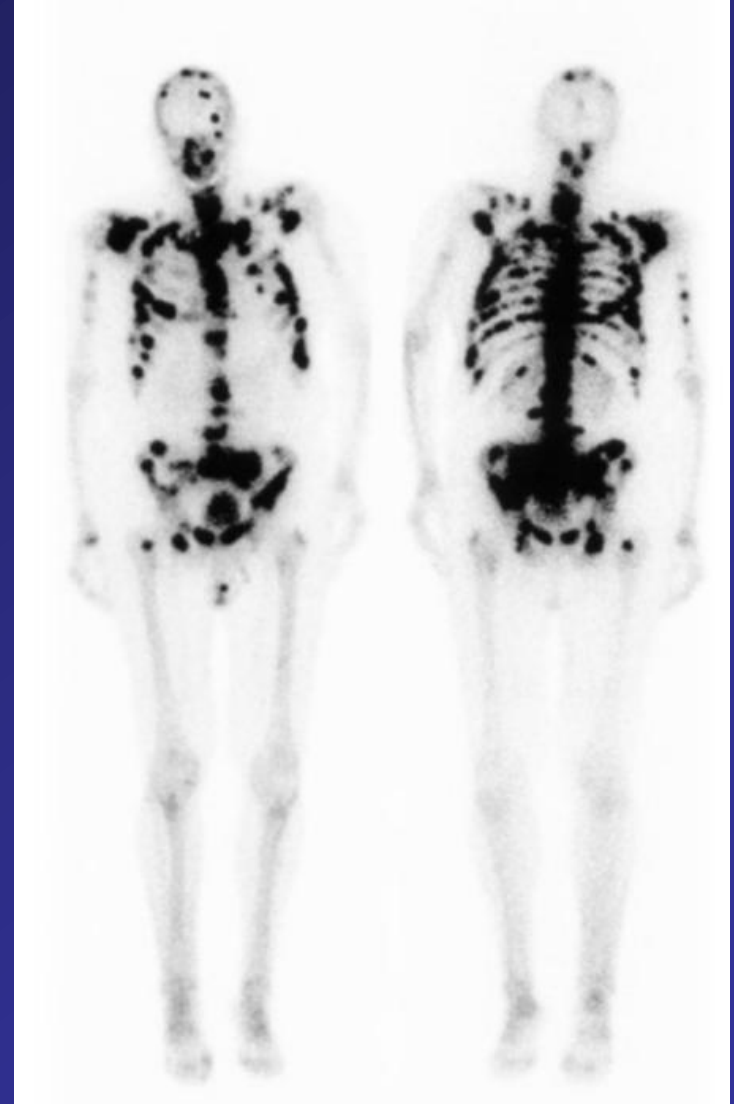
Diagnostika:

- RTG
- Scinti
- CT
- MRI

# RTG

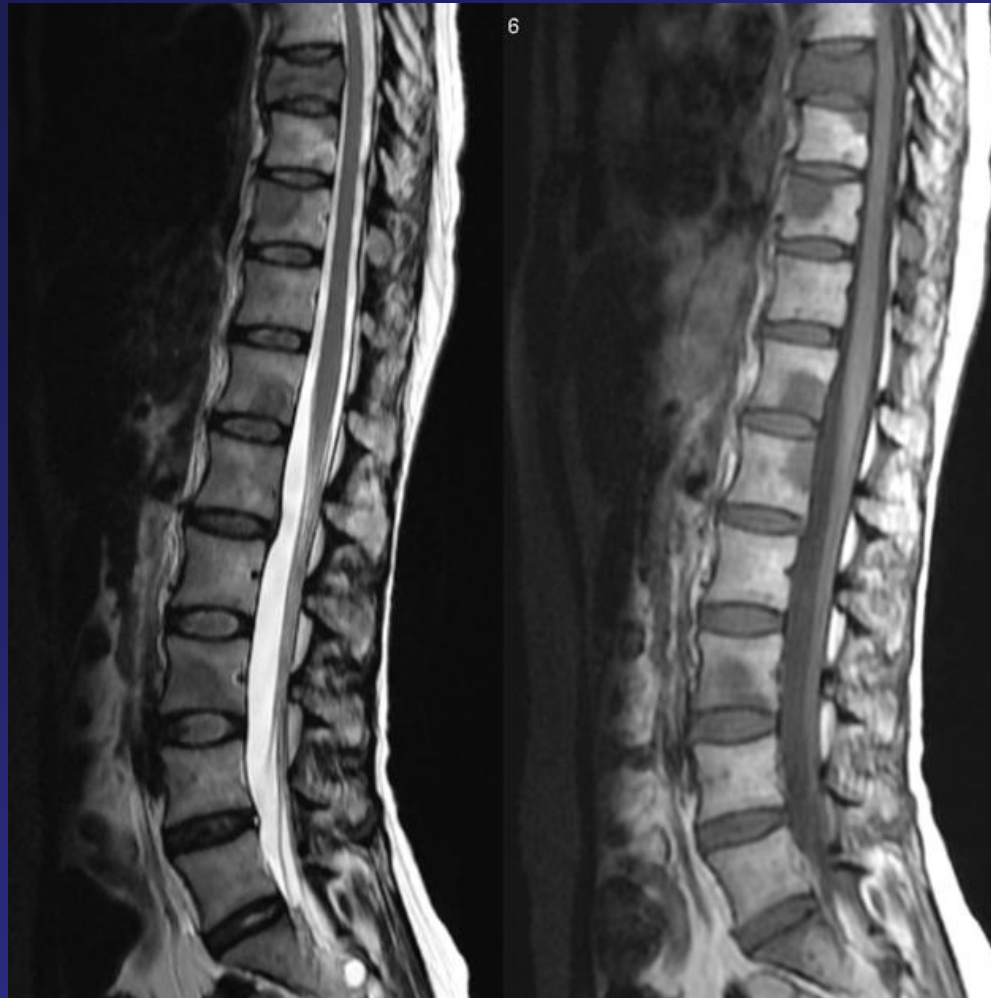


# Scintigrafie skeletu





# Kostní metastázy -MRI



# Kostní metastázy

Léčba:

- podle celkového klinického kontextu využívat protinádorovu léčbu
- paliativní **RT** (jednorázové ozáření má stejné výsledky jako standardní frakcionace)
- preventivní a léčebné stabilizační **operační výkony** na dlouhých kostech a páteři (hrozící patolog. fraktura)

# Paliativní analgetická RT

- Částečná úleva 60-80%
- Kompletní úleva 20-25%
  
- Nástup účinku 2 týdny
- Plný účinek 4 týdny
- Trvání účinku 4-6 měsíců

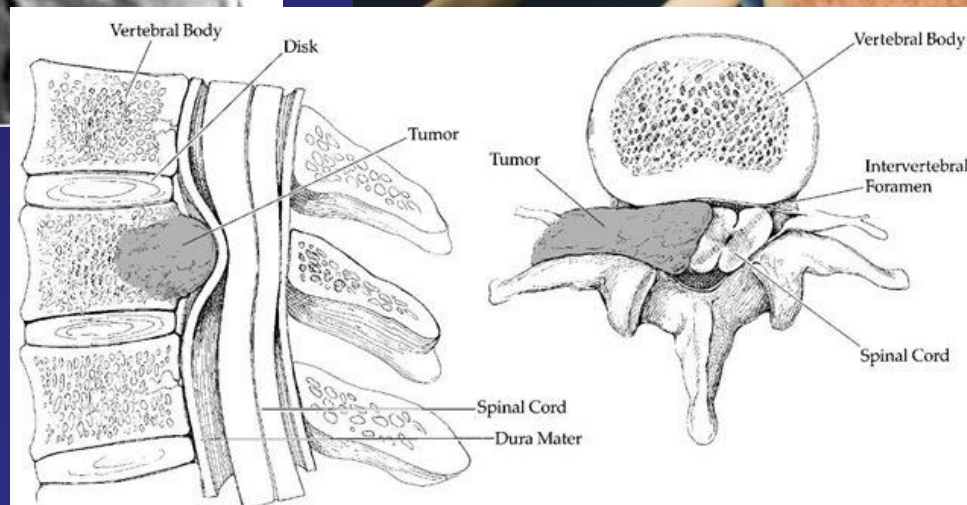
# Kostní metastázy - léčba

- Ovlivnění kostního metabolismu (bisfosfonáty, denosumab)
- Radionuklidy (Stroncium, Samarium)
- Analgetika (+/- antineuropatické léky)
- Protetické pomůcky

# Míšní komprese

- 2,5 – 5% pacientů s nádory
- nejčastěji **ca prostaty, prsu, ledvin a plic**
- dále **myelom, lymfom a sarkom**
  
- nejčastěji postiženým místem je **Th páteř** (70%,  
L páteř 20%)
- 1/3 vícečetné postižení

# ...komprese



# ...komprese

- maligní míšňní komprese obvykle znamená špatnou prognózu
- medián přežití 5 měsíců, roční mortalita 50%
- hl. prediktorem je Karnofského skóre a rychlost dekomprese

# Klinický obraz

- varovné příznaky – změna charakteru bolesti, nově vzniklá bolest, změna intenzity bolesti
- rozvoj svalové slabosti
- sfinkterové potíže
- na možnost míšní komprese je třeba myslet !!!



# Vyšetření

- Neurologické vyšetření (stanovení etáže)
- RTG
- CT
- MR

# Management

- Operační řešení (dekomprese, stabilizace, někdy vertebroplastika)
- RT
- Farmakoterapie:
  - kortikoidy (3 x 8mg)
  - opioidy + neopioidní analgetika

# Podpůrná a paliativní péče

- Komplexní péče zaměřená na udržení přijatelné kvality života i v situaci nevléčitelného onemocnění
- Týká se oblasti tělesné, psychické, sociální i spirituální
- Předpokládá týmovou spolupráci