

Farmakoterapie v léčbě bolesti

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

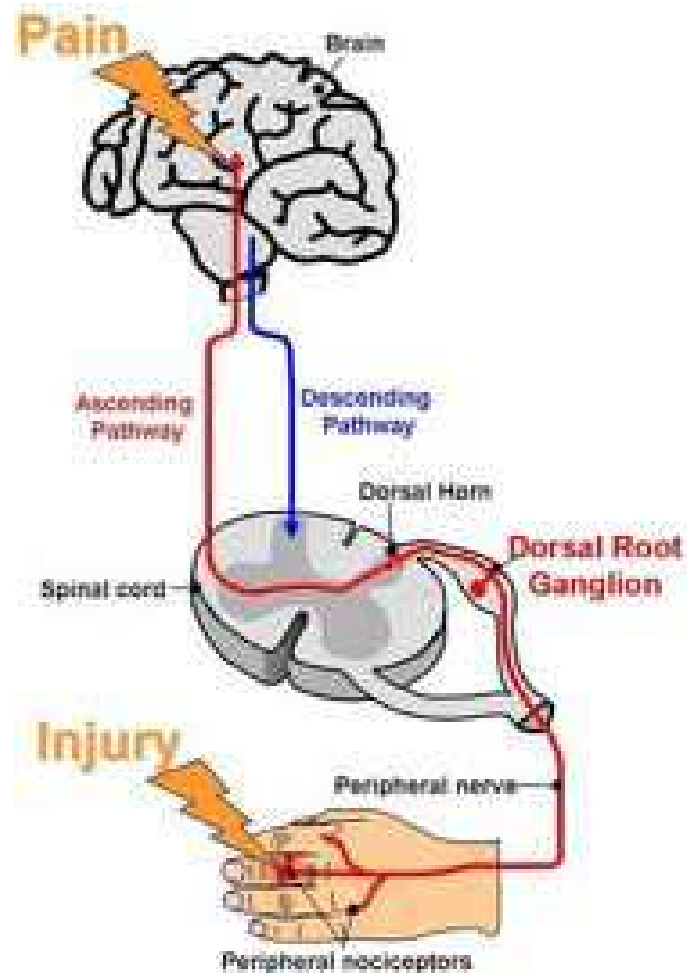
Ambulance podpůrné a paliativní onkologie

Klinika komplexní onkologické péče

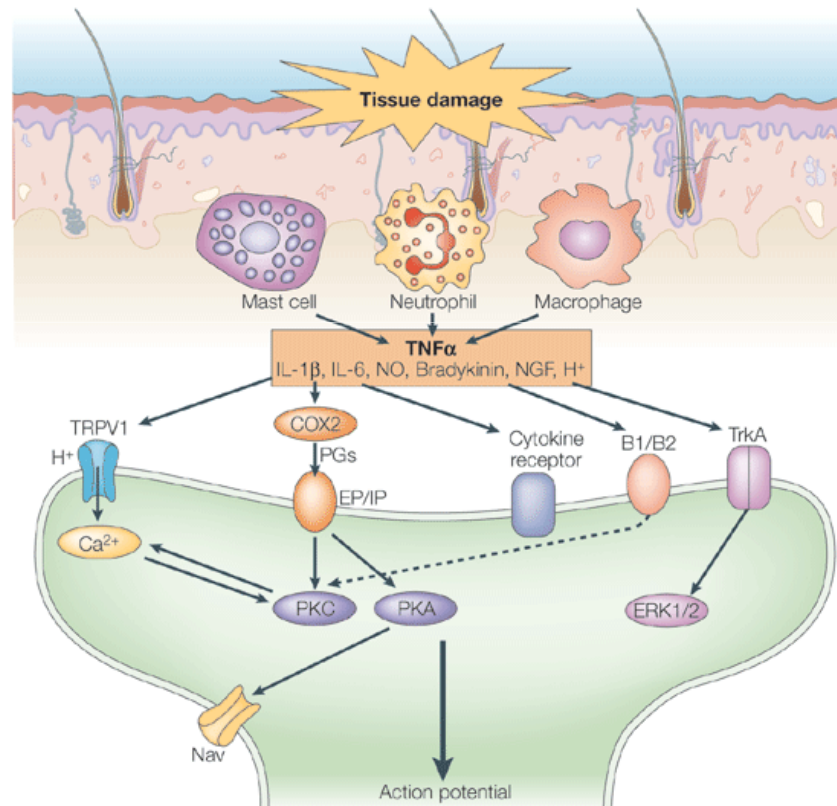
Masarykův onkologický ústav Brno

- Připomenutí patofyziologie bolesti
- Na kterých úrovních lze bolest ovlivňovat?
- Nejčastější typy bolesti a možnosti jejich léčby

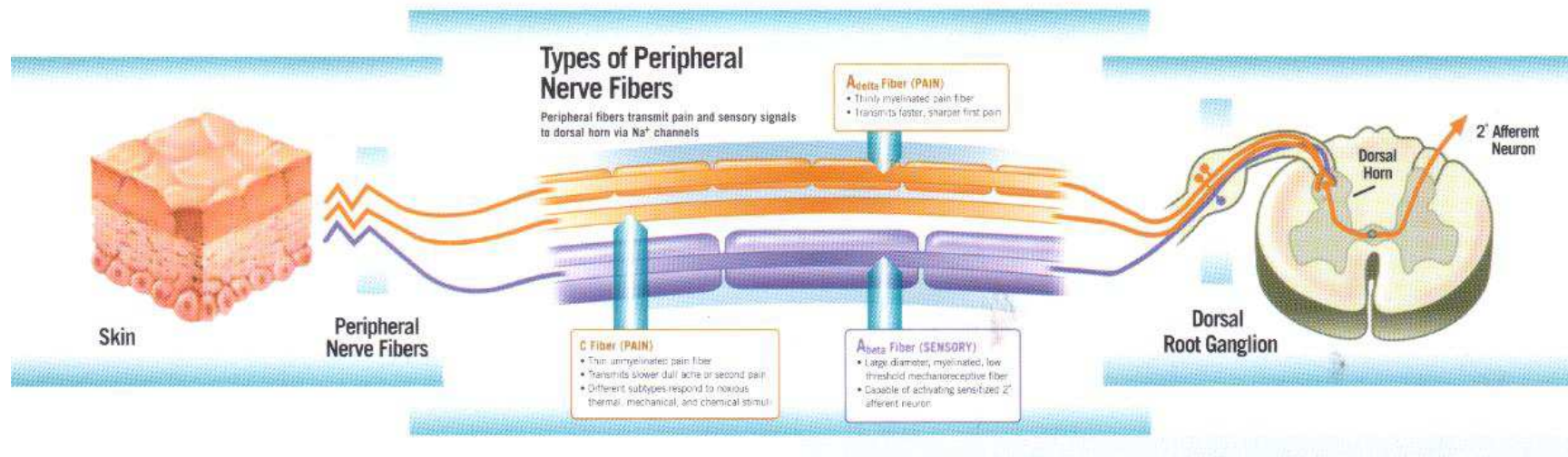
Dráha bolesti



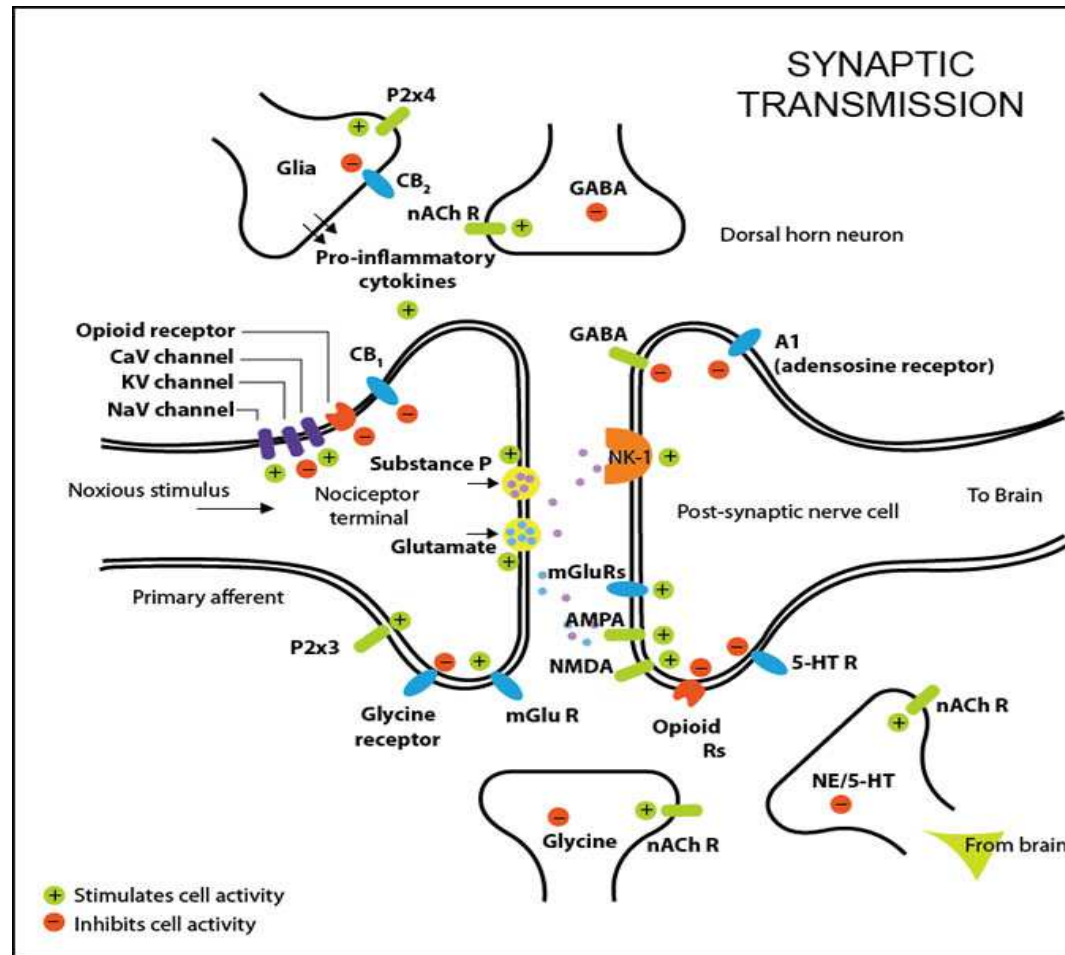
Periferní mechanismus vzniku bolesti



Periferní nervová vlákna

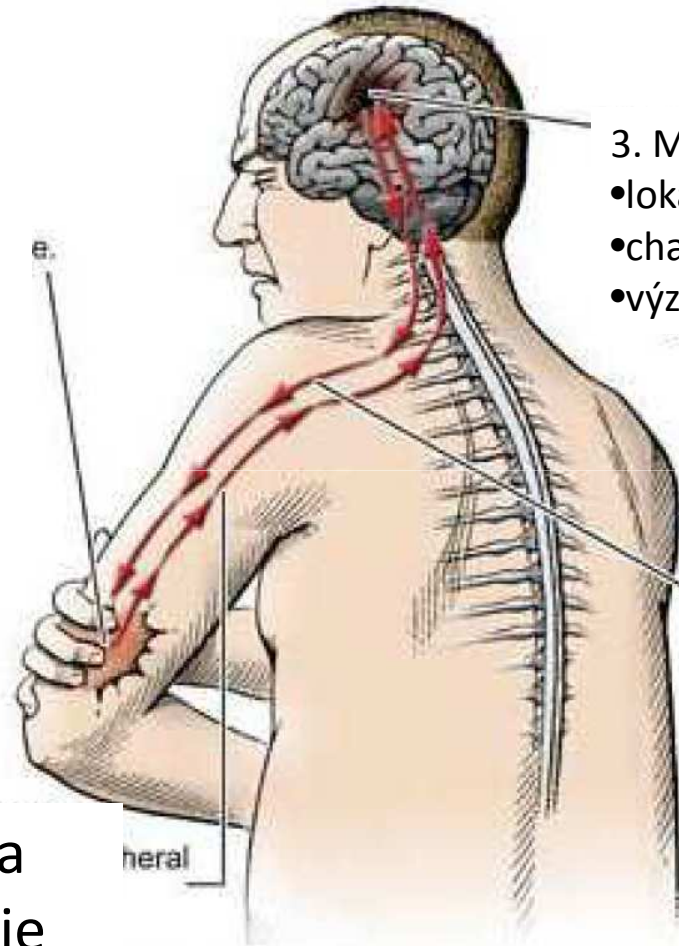


Přenos na synapsích je modulován mnoha mediátory a transmittery



Mozek (CNS) „rozhoduje“ o intenzitě bolesti

Zdroj bolesti
(úraz, zánět,
nádor)



3. Mozek bolest interpretuje:

- lokalizace, intenzita,
- charakter
- význam

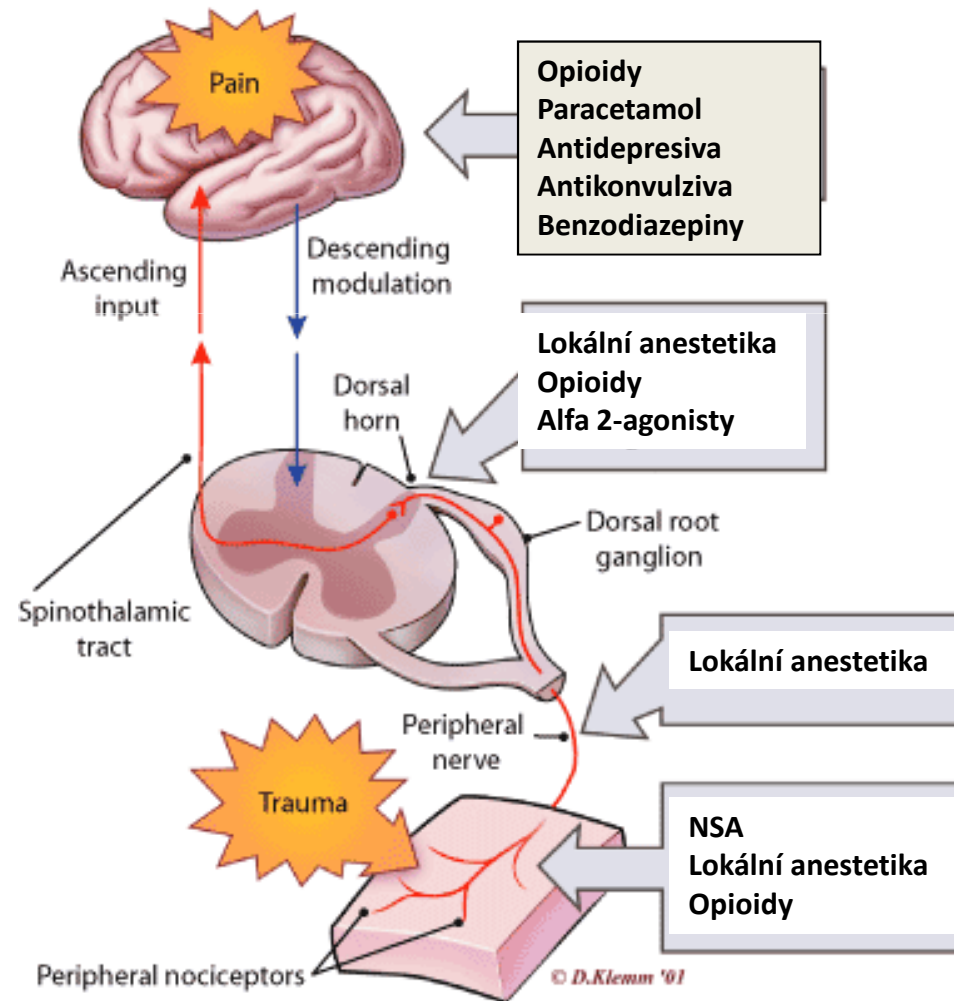
4. Mozek vysílá impulsy, které tlumí nebo zesiluje další přenos bolesti a vyvolávají další reakce

2. Bolest je přenášena nervy do míchy, kde je modulována

Rozměry bolesti

- senzoricko diskriminativní : „ Kde to bolí?“, „Jak moc to bolí?“, „Jak to bolí?“
- afektivní: „Je ohrožen můj život?“ „Co se mnou bude?“ „ Mám strach!“
- kognitivně evaluační: „ Co bolest znamená?“

Kde a jak působí analgetika



Dělení bolesti

- akutní
- chronická

Akutní bolest

- je vyvolána tkáňovým poškozením (trauma, zánět, ischemie)
- intaktní NS
- po zhojení tkáně bolest ustupuje
- lokální anestetika, neopioidní analgetika, slabé a silné opioidy

Akutní bolest –příklad č.1

Extrakce „zubu moudrosti“

1. svodná anestezie lidocainem před výkonem
2. při bolesti po extrakci

- ***Paracetamol 500-1000 mg p.o., dle potřeby, max 3g/d***
- ***Ibalgin 400 mg p.o., dle potřeby, max 4xdenně***
- ***spíše výjimečně Tramadol 50 mg p.o., 1 tbl, amx 4x denně***

Akutní bolest –příklad č.2

- Hysterektomie s adnexektomií pro tumor krčku děložního
 1. Výkon v celkové anestezii
 2. Po výkonu
 - D1-3 tramadol 100 mg s.c. á 8h +Novalgin 2,5 g i.v. 3x denně
 - D 4-10 tramadol 100 mg s.c. při bolesti, max 3xD, Novalgin 500 mg , dp., max 4xD

....příklad č.2

- pokud by 1. den nebyla úleva po tramadolu dostatečná, je indikováno podání silného opioidu , např. morfin 10 mg s.c. 4x denně +Novalgin,
- od D4 morfin 10 mg s.c., dle potřeby nebo přechod na tramadol

Akutní bolesti

- intenzivní farmakologický přístup
- začínáme velkými dávkami dostatečně účinných analgetik a dávku postupně snižujeme
- prevence chronifikace bolesti
- nutnost pravidelného hodnocení bolesti
- koncept PCA

PCA- patient controlled analgesia

- silný opioid : morfin, piritramid, fentanyl
- aplikace i.v. (spíše výjimečně s.c.)
- pacient si aplikuje dávku dle potřeby, někdy kombinace s kontinuálním podáním
- spotřeba opioidu je menší, než při aplikacích dávek „dle potřeby“
- větší spokojenost s léčbou (pocit „kontroly“ nad situací)



Chronická bolest

- trvá déle než 3 měsíce
- není „přímá úměra“ mezi intenzitou bolesti a velikostí „tkáňového“ poškození
- významné změny v NS
- periferní a centrální senzitivace
- změny ve vnímání a vyjadřování bolesti
- úzkost, deprese, dekondice

- akutní bolest je symptom
- chronická bolest je „nemoc“

Chronická bolest

- nádorová
- nenádorová (VAS, artroza, artritida, fibromyalgie, bolesti hlavy)

Léčba chronické bolesti

1. odstranění příčiny (často nelze zcela)
2. komplexní bio-psycho-socio-spirituální přístup
 - *zmírnění bolesti*
 - *efektivní coping (naučit pacienta žít s bolestí)*

Možnosti zmírnění bolesti

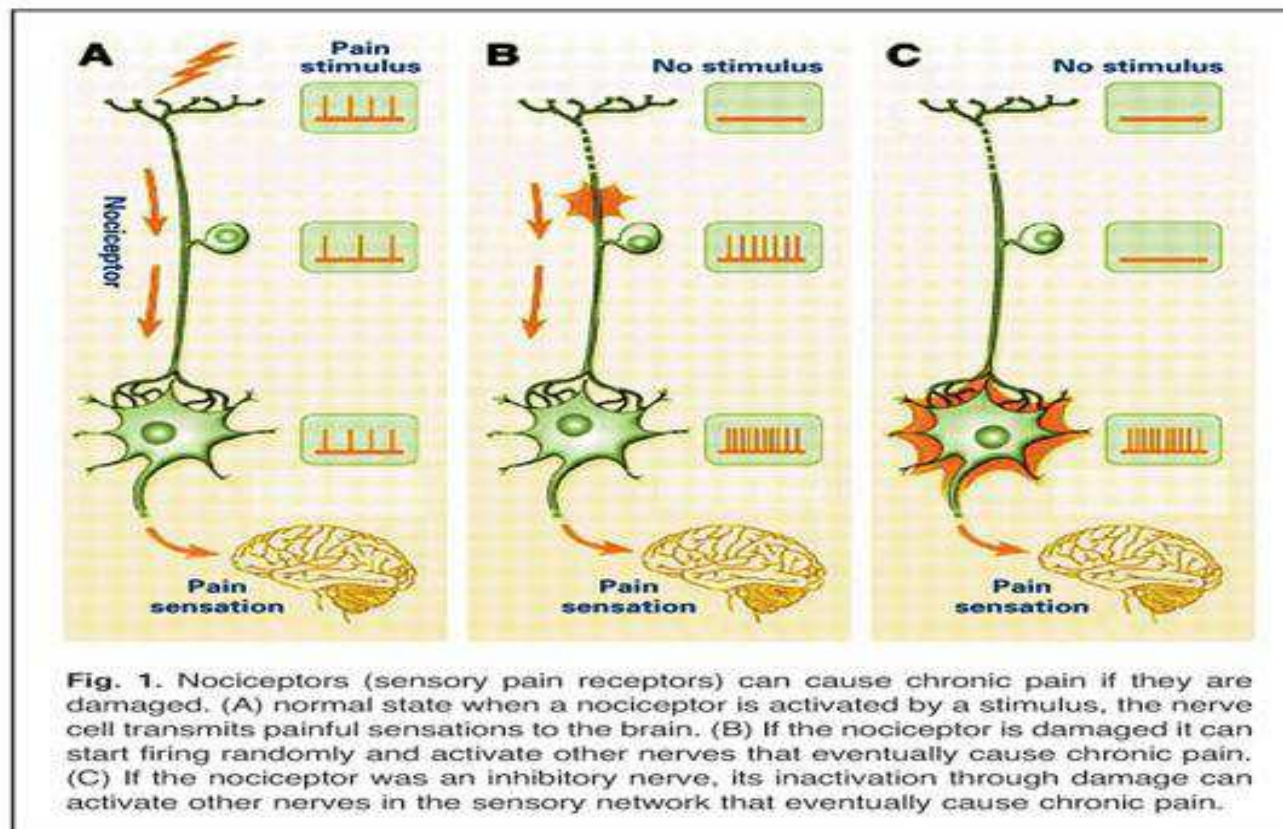
- *poradenství*
- *psychoterapie*
- *RHB a fyzikální léčba*
- *farmakoterapie*

Farmakoterapie chronické bolesti

- není zásadní rozdíl v přístupu k nádorové a nenádorové bolesti
- vycházíme z charakteru a intenzity bolesti
- Charakter (předpokládaný patofyziologický mechanismus)
- Intenzita

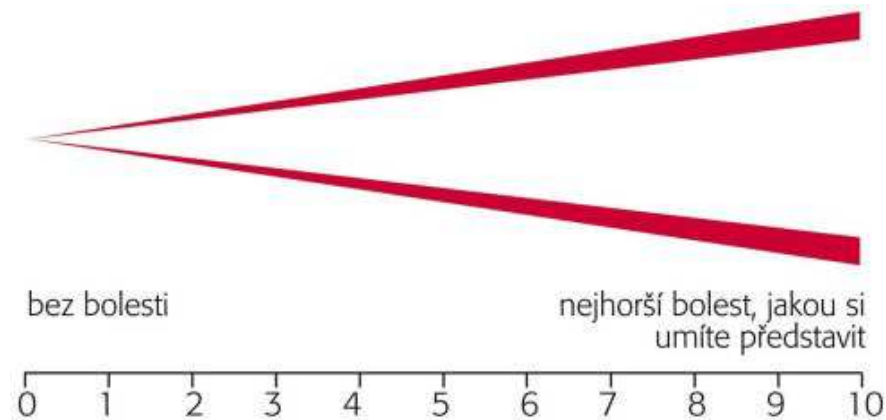
Charakter bolesti

- Nocicepční
- Periferní neuropatická
- Centrální neuropatická



Hodnocení intenzity bolesti

- **Vizuální analogová škála**



- **Melzackova škála intenzity bolesti**

1) mírná

2) nepříjemná

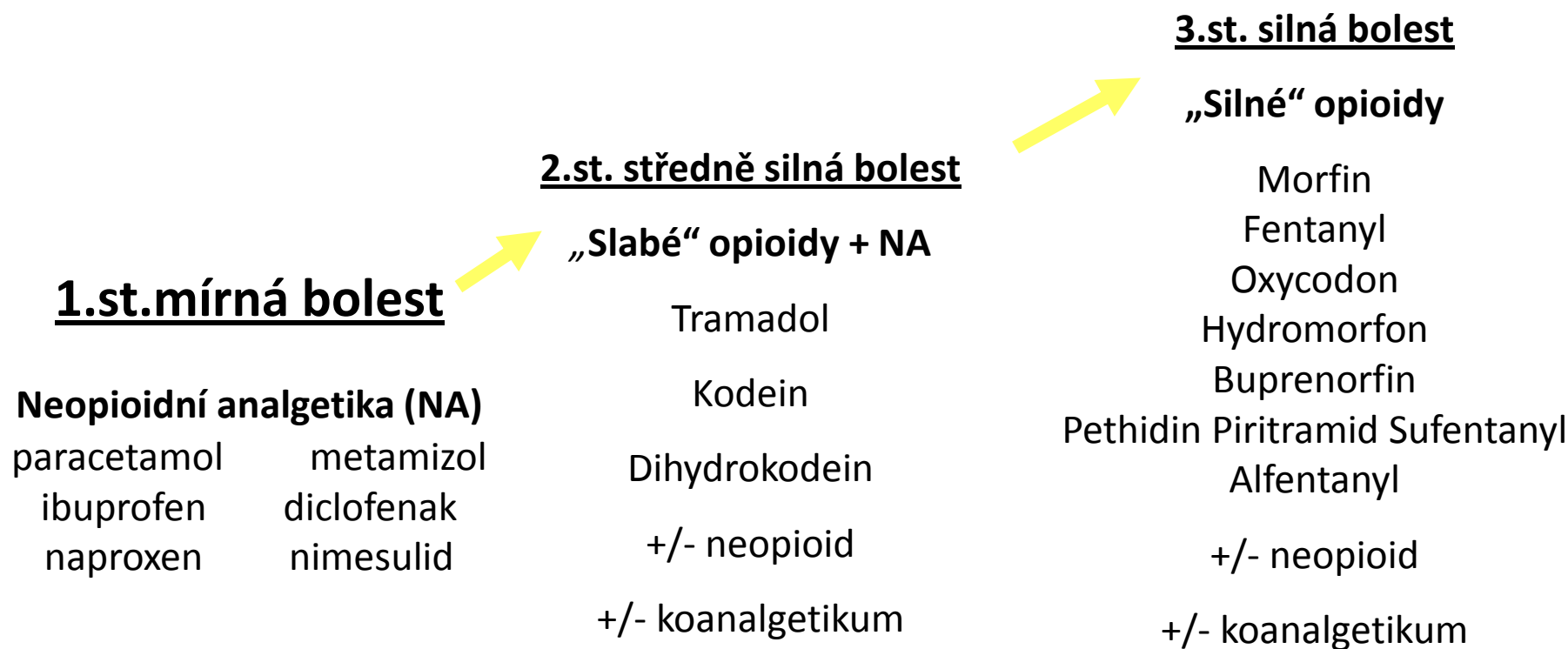
3) silná

4) krutá

5) nesnesitelná bolest

Jak postupovat prakticky

Žebříček WHO (1986)



...žebříček WHO..

- v pravidelných intervalech
- co nejméně invazivně
- Individuální titrace
- Kombinace farmakologických a nefarmakologických postupů (např. fyzikální léčba, podpůrná psychoterapie)

Neopioidní analgetika

- Velké rozdíly v účinku a NÚ mezi pacienty
- Postupovat metodou pokus-omyl
- Není vhodné je navzájem kombinovat
- Existuje „ stropová dávka“
- Nezapomínejme na paracetamol
- Ibuprofen a diclofenac mají dobrý poměr AÚ/NÚ/cena







„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 kapsuli/1 tvrdé tablete
analgetikum

Na vnútorné použitie.
K vnútornému užití.

20 kapsúl
tvrdých tabolek

 SLOVAKOFARMA HLHDOVEC

TRALGIT. SR 100

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

Na vnútorné použitie.
K vnútornému užití.

40 tabliet s predĺženým uvoľňovaním
tabliet s rýzeným uvoľňovaním

 SLOVAKOFARMA HLHDOVEC

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 rýzeným uvoľňovaním

 SLOVAKOFARMA HLHDOVEC

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 rýzeným uvoľňovaním

 SLOVAKOFARMA HLHDOVEC

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 rýzeným uvoľňovaním

 SLOVAKOFARMA HLHDOVEC

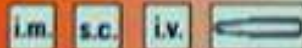
Tramabene® 100 mg injekčný roztok

Liečivo: tramadoli hydrochloridum,
analgetikum

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

ratiopharm

5, 2 ml inj. roztoku



Tramabene® 50 injekce

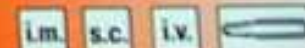
Účinná látka: tramadoli hydrochloridum.
Analgetikum, anodynum.

Tramadoli hydrochloridum 50 mg
v 1 ml injekčného roztoku.

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

ratiopharm

5 ampull



...„slabé“ opioidy

- Kodein, dihydrokodein
- Hlavní účinný metabolit je morfin (DH-morfin)
- U 15% populace tato metabolická změna neprobíhá
- Pouze p.o.(ret.formy k léčbě chron.bolesti)
- Max denní dávka 240 mg.



...slabé opioidy.

- Když tramadol nestačí, obvykle je indikován přechod na silné opioidy
- Kombinace tramadol+DHC není vhodná
- Důvod nenasazení silných opioidů často „administrativní“ nebo iracionální

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



p.o. : s.c. 2:1

p.o.: i.v. 2-3:1

p.o.: p.r. 1:1



Nástup účinku 20-30 min

Plný účinek za 1 h

Trvání účinku 4-6 h

Morfin magistaliter

Sirup

Morphini hydrochloridum 2,0 grammata duo

Sirupi aurantii 20,0

Spiritus vini 5,0

Aqae purif. Ad 100,0

M.f. solutio

D.S. morfinový sirup 2%

Při bolesti 1 ml, max. 6 x denně

- **Kapsle**

- Morphini hydrochloridum 0,02

Lactosum q.s.

D.t.d. No. XXX (triginti)

M.f.pulv.

D.ad capsulas.

D.S. při bolesti 1 tobolka, max 6xD

- **Čípky**
- Morphini hydrochloridum 0,02
- Oleum cacao q.s.
- Fiat supposit.
- D.t.d. No XXX (triginta)
- D.S. při bolesti 1 čípek rektálně, max 6xD

MORFIN s řízeným uvolňováním

Nástup účinku 6-12 h, vyrovnaná hladina za 48 h

Obvyklý dávkový interval 8-12 h



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



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

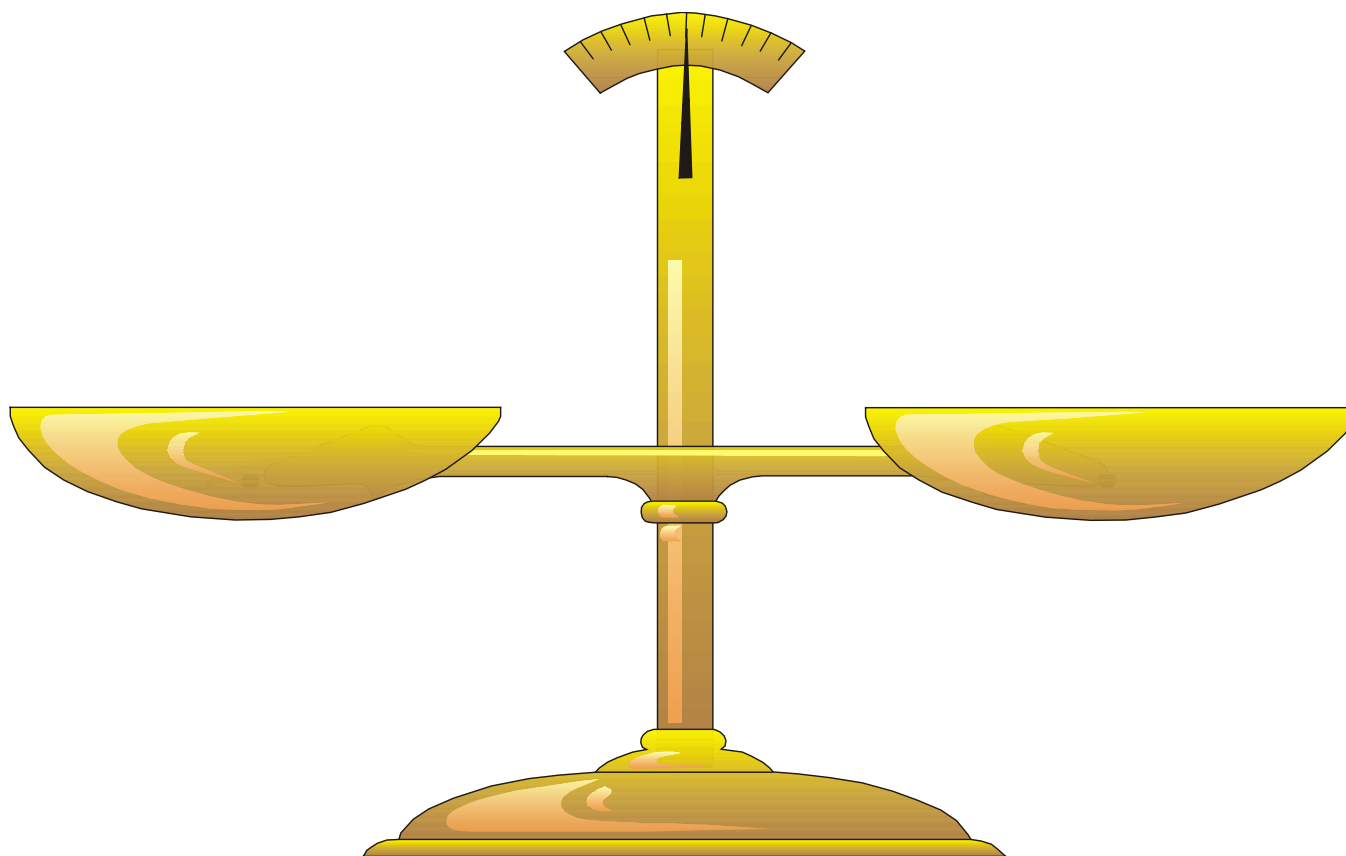
- Intenzita bolesti kolísá
- Kromě bazální dávky je někdy třeba podávat krátkodobě působící analgetika: tzv. záchranné dávky
 - *Sevredol*
 - *Morfin*
 - *Tramal*
 - *Algifen*

Transmukozní fentanyl

- nosná 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

Vliv opioidních analgetik na kvalitu života



...NÚ..

- S výskytem NÚ je třeba počítat
- Objevení NÚ by nemělo být důvodem k přerušení léčby, ale k aktivnímu řešení těchto NÚ
- O „úspěšné léčbě“ můžeme hovořit pouze, pokud prospěch z úlevy od bolesti převažuje nad zátěží nežádoucích účinků (= zlepšení kvality života)

Nevolnost a zvracení

Jsou časté na začátku léčby (1 - 2 týdny).
Rychlý rozvoj tolerance.
Výraznější u mobilních pacientů.

Léčba:

- *Metoclopramid 30 - 90 mg /den (Degan)*
- *Thiethylperazin 1 - 3 x denně (Torecan)*

Pacinenta je nutné předem poučit a vybavit antiemetiky

Pokud nevolnost trvá: rotace opioidu

Zácpa

- Mnoho možných příčin zácpy
- Nedochází k rozvoji tolerance
- Výraznější při imobilitě
- Prakticky vždy nutnost profylaxe
- Významné rozdíly mezi opioidy!

Profylaxe a léčba zácpy

- Dostatečná hydratace
- Laxativa osmotická (*lactulosa*, *MgSO₄*)
- Laxativa stimulační (*senna*, *bisacodyl*)- - lze podávat dlouhodobě (= měsíce)
- Yal rektální nálev
- Někdy nutná kombinovaná léčba

Celkový útlum (sedace)

Častý na počátku léčby a při vysokých dávkách.
Významný rozvoj tolerance.
Výrazný vliv na kvality života

Léčba:

- Snížení dávky opioidu (např.přidání koanalgetika)
- Rotace opioidů
- Invazivní postupy
- u onkologických pacientů se zkouší *Methylfenidát 10 - 30 mg/den (Ritalin)*

Delirium

- Kolísavý stav vědomí, porucha pozornosti, agitovanost, halucinace
- Častější na začátku léčby a při použití vysokých dávek a v rámci abstinčního syndromu při náhlém vysazení
- Vyloučení ostatní příčiny: *např infekce, dehydratace, renální insuficience atd.*
- Přehodnocení pacientovu medikaci : *zmatenost je častěji při současném užívání TCA, NSA, benzodiazepinů, neuroleptik.*

..delirium (léčba)

- Kauzální léčba (hydratace, ATB,....)
- Snížení dávky opioidů
- Vysazení „postradatelných“ léků (např. TCA, NSA)
- Rotace opioidu
- Invazivní metody
- Neuroleptika (při halucinacích a agitovanosti)
(např. Haloperidol 3 - 30 mg/den, Tiaprid 100 - 600 mg/den, Risperidon 1-8 mg/d)

Svědění (pruritus)

- Častější při spinálním podání opioidů
- Etiologie není jasná (uvolnění histaminu?)

Léčba:

- antihistaminika
(experimentálně : setrony , naloxon)
- rotace opioidů

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)

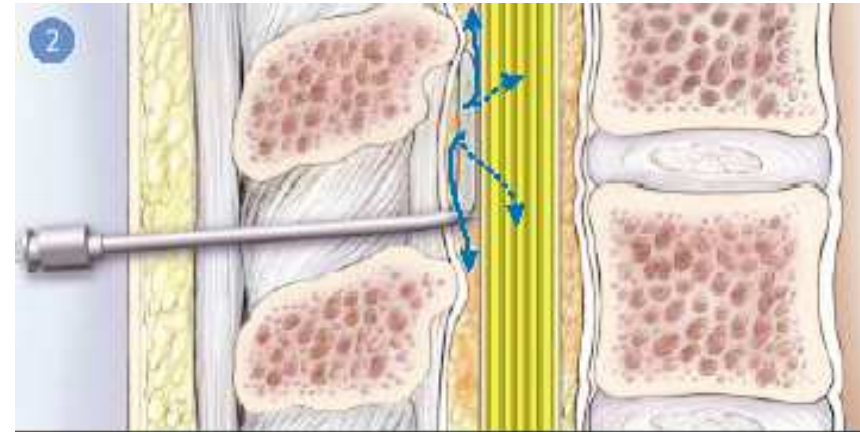
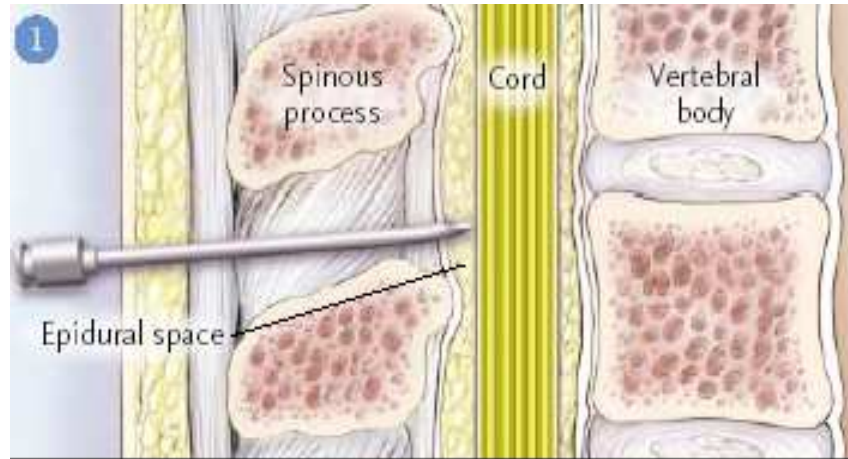
Invazivní postupy

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

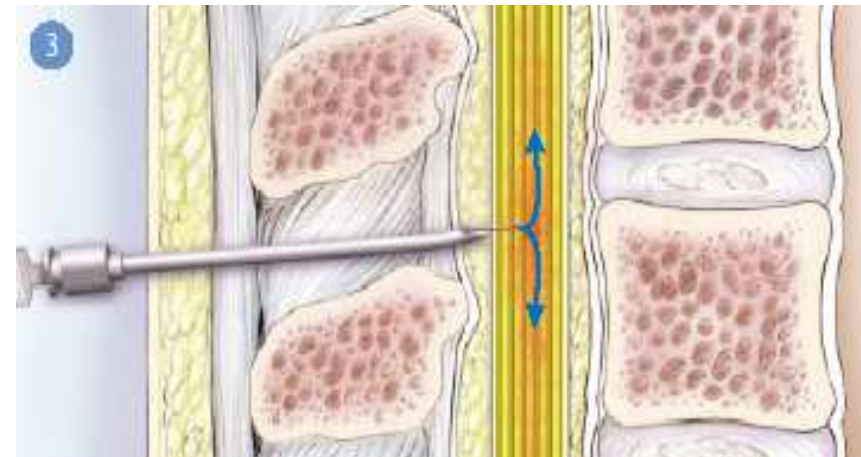
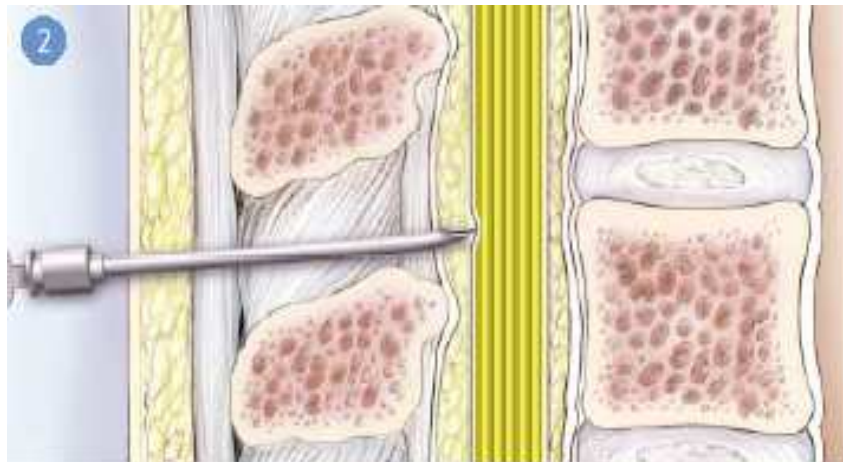
Invazivní postupy

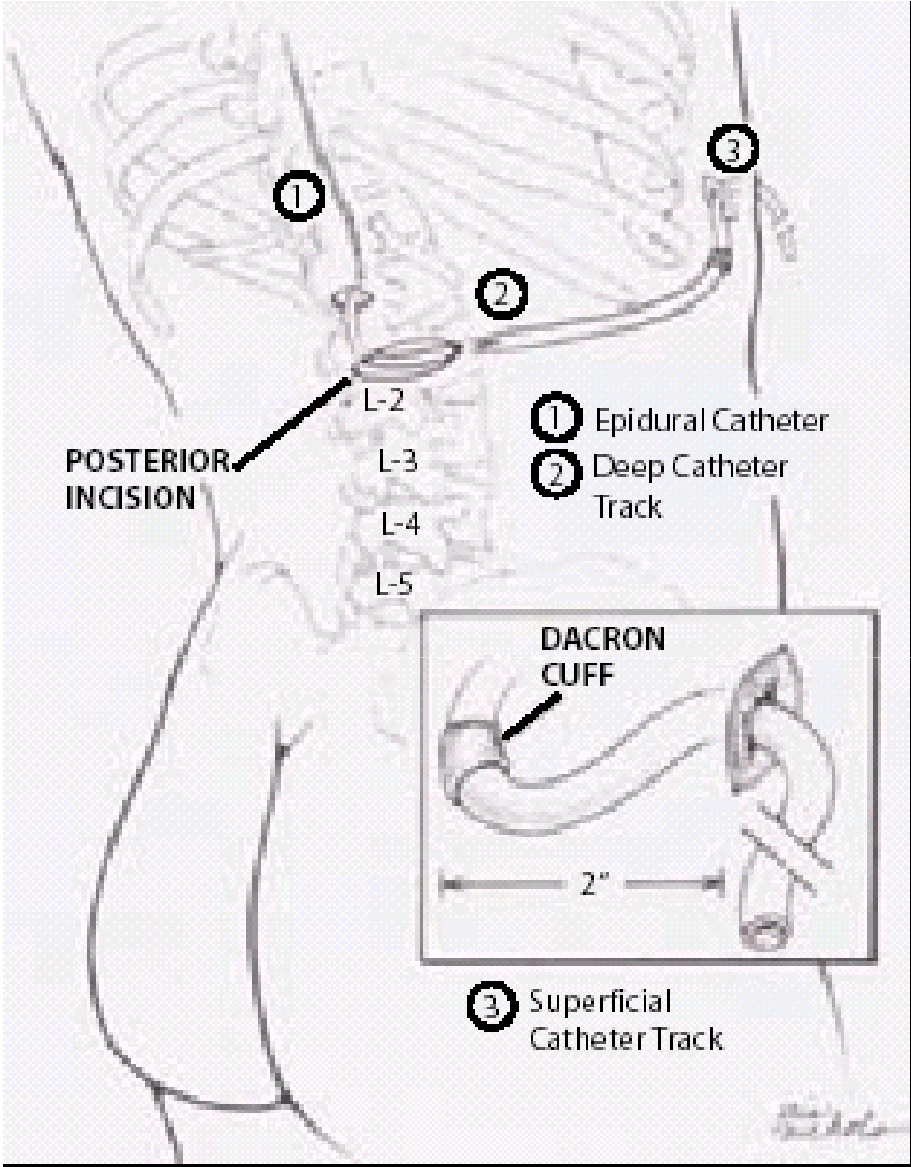
- Spinální aplikace analgetik +/- lokálních anestetik
- Epidurální nebo subarachnoidální
- *Tunelizovaný zevní katetr*
- *Tunelizovaný katetr s portem*
- *Podkožní pumpy*
- Podávaná farmaka: morfin, bupivacain (MARCAINE), Clonidin

Epidurální anestezie



Subarachnoidální anestezie





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

Kazuistika č.1

76 letá pacientka s pokročilou osteoporozou s kompresivními frakturami L1, L4

Interkurence: CHSS při ICHS, DM na PAD

- chronická bolest dolní páteře, bez iradiace
- intenzita se zhoršuje při předklonu, a změně polohy
- závislost bolesti na počasí

Jak byste léčili bolest této pacientky?

...kazuistika č.1

- léčba osteoporózy
- bederní pás
- analgetika (která?)

Kazuistika č.2

- M., 63 let, NSCLC I.dx., klin.st.IV (plíce, skelet, pleura), in cursu paliativní CHT 1. linie

Bolest

- Bolesti páteře mezi lopatkami s propagací do pravého ramene a hemithoraxu. Zavedenou medikací zmírněno na (2-3/10)
- několikrát (3-5) denně (ve vazbě na kašel) výrazné zhoršení intenzity bolesti (8/10), které trvá 10-20 minut a je velmi stresující.

...kazuistika č.2

Pravidelná medikace

- *Vendal 2x30...2x60...100-0-60mg*
- *Diclofenac 75 mg 1-0-0*
- *Stoptussin 3x denně*

Medikace „podle potřeby“

1. *Algifen 30..40 kapek (bez efektu)*
2. *Sevredol 20mg ..30mg (bez efektu, nepříjemná utlumenost)*
3. *Lunaldin 100..200ug (dobrý efekt, pacient spokojen)*

Kazuistika č.3

- Ž., 59 let, Ca ovaria, klin. st. IV., diseminace do peritonea, syndrom maligní střevní obstrukce (intermit. nauzea, zvracení, porucha pasáže), in cursu 3. linie paliativní CHT

Bolest

- chronické bolesti břicha a maximem v pravém mezogastriu (kde hmatná resistence)– tlakové, někdy ostré, trvalý algický břišní dyskomfort
- epizody křečovitých bolestí (koliky), které se šíří z pr.mezogastria k pupku a do levého hypogastria, trvají 40-60 minut, nejsou vázané na jídlo, frekvence 2x týdně -3x denně

kazuistika č.3

Pravidelná medikace

1. *Oxycontin 2x20..2x40..20x60 mg (zácpa, zhoršení pasážových potíží)*
2. *Transtec 35...52,5ug/h*
Novalgin 500 mg 1-1-1

Medikace „dle potřeby“

v nemocnici: Novalgin 2,5 g i.v., pokud nebyl efekt morfin 10 mg..20 mg s.c.

doma: podle intenzity bolesti Algifen 30 kapek nebo Sevredol 20mg (pacientka spokojená, má bolest „ pod kontrolou“)

Závěry

- u většiny pacientů s chronickou bolestí lze bolest dobře zmírnit relativně jednoduchým způsobem
- cílem léčby bolesti není pouze zmírnit bolest, ale zlepšit kvalitu života a zlepšit funkční zdatnost
- opiody jsou účinné a bezpečné léky v léčbě chronické bolesti
- součástí léčby bolesti je profylaxe a léčba nežádoucích účinků analgetik