

# Farmakoterapie v léčbě bolesti

MUDr. Ondřej Sláma, Ph.D.

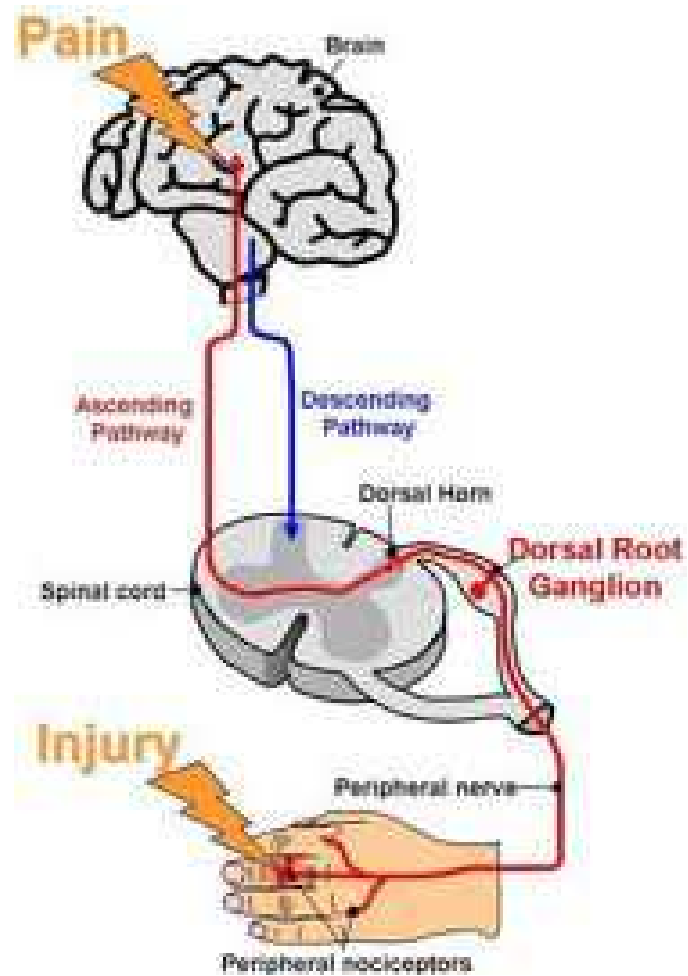
Ambulance podpůrné a paliativní onkologie

Klinika komplexní onkologické péče

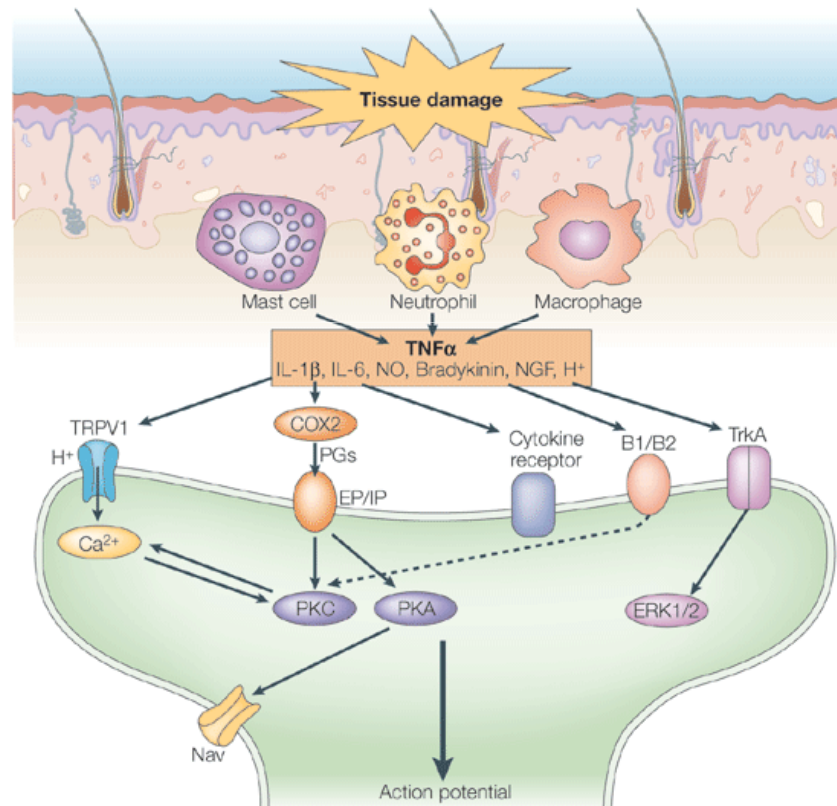
Masarykův onkologický ústav Brno

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

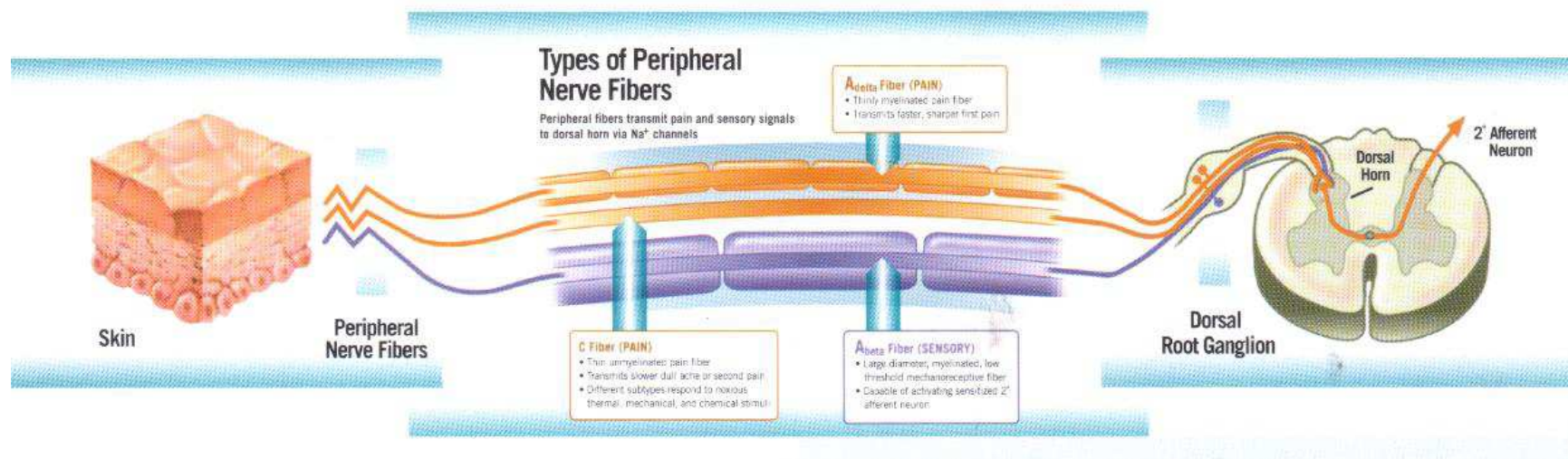
# Dráha bolesti



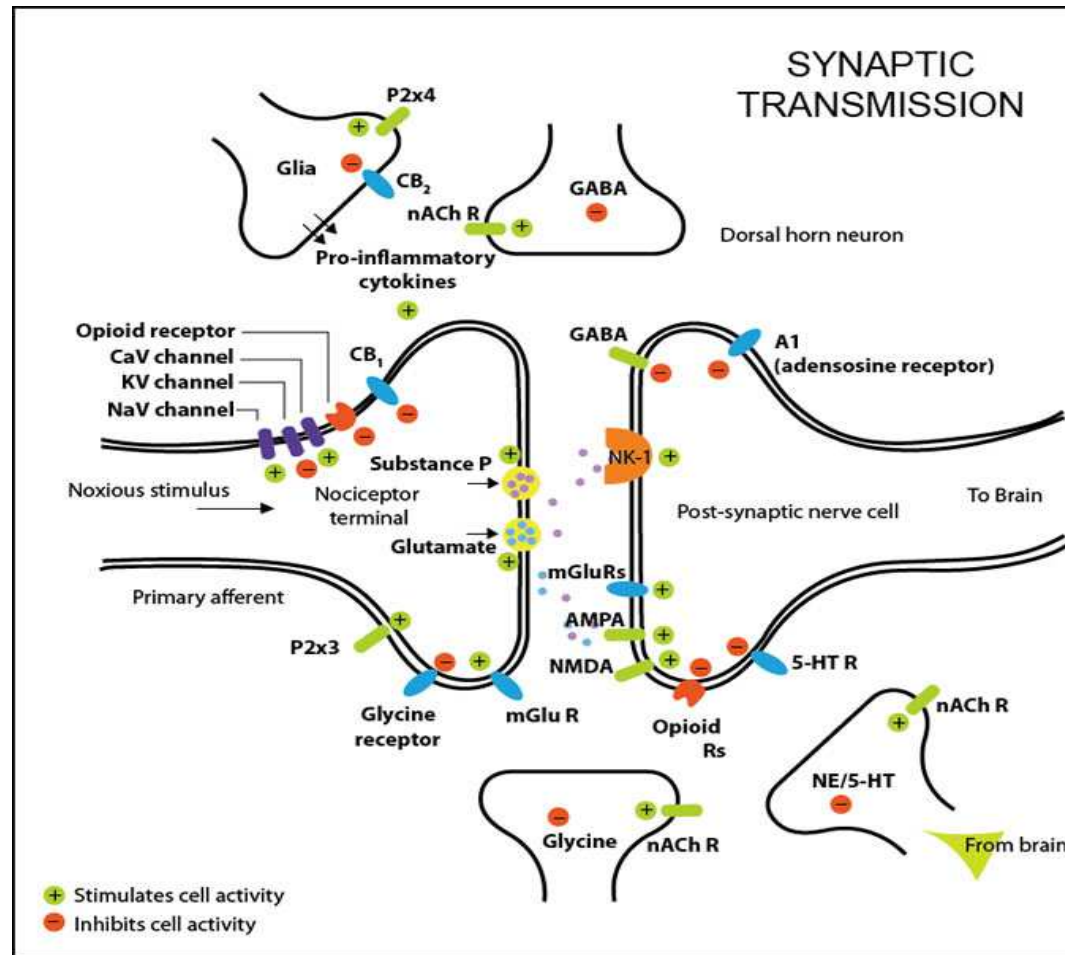
# Periferní mechanismus vzniku bolesti



# Periferní nervová vlákna



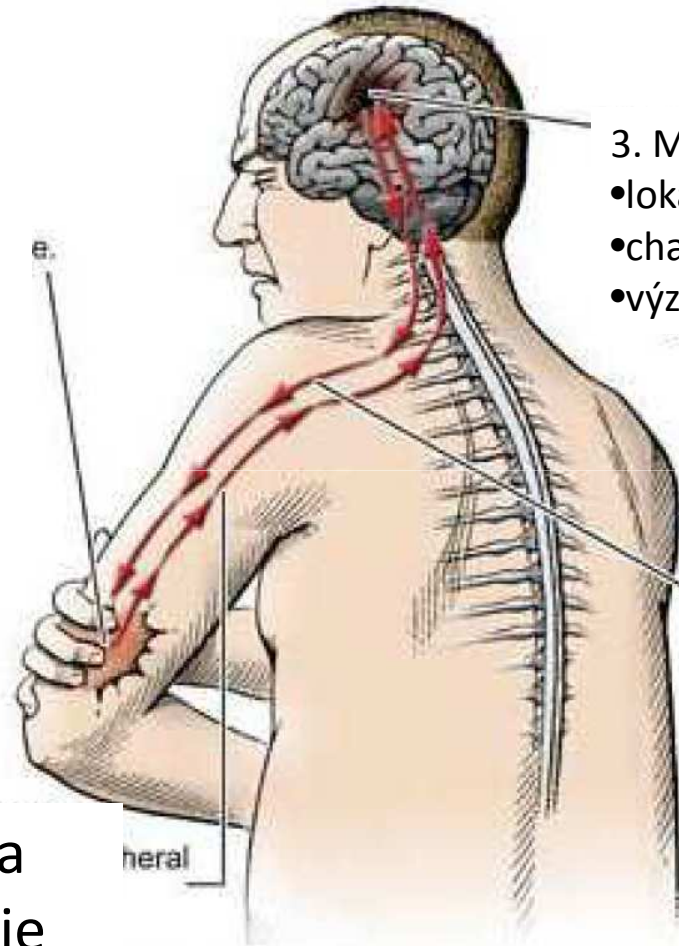
# Přenos na synapsích je modulován mnoha mediátory a transmittery



# 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

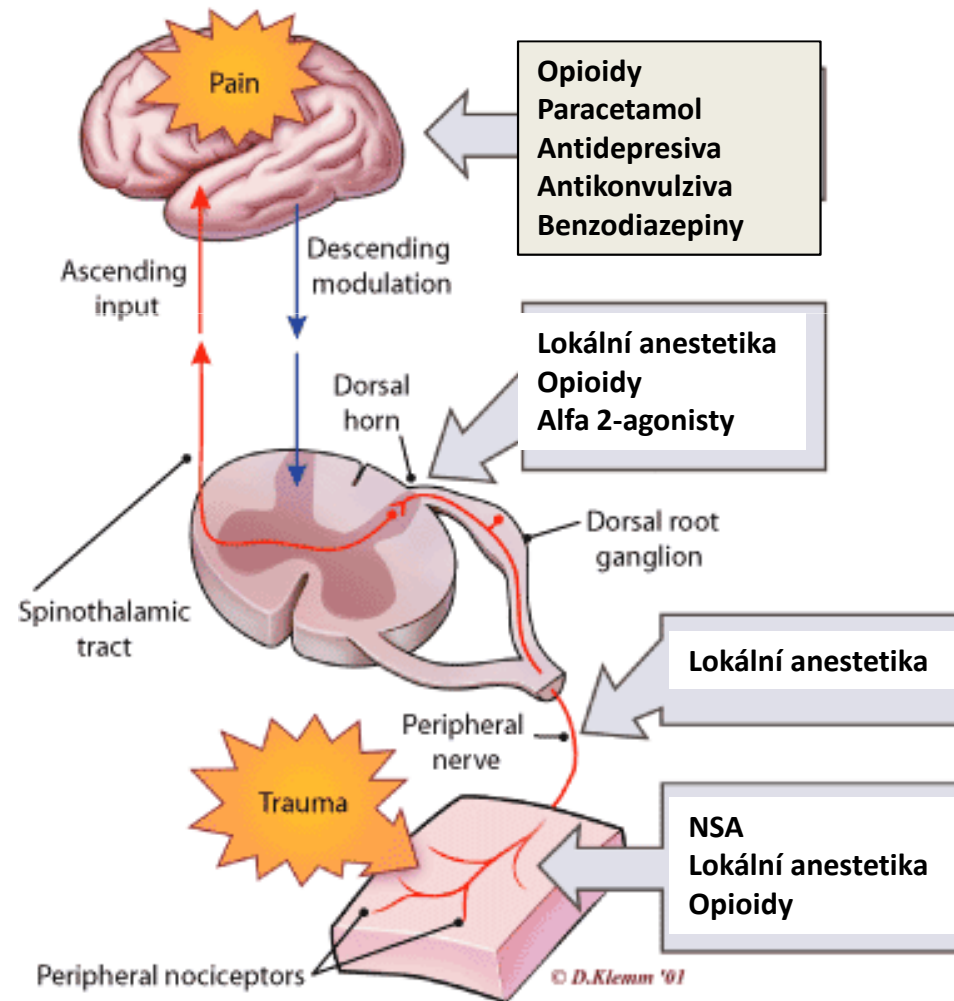
2. Bolest je přenášena nervy do míchy, kde je modulována

# Rozměry bolesti

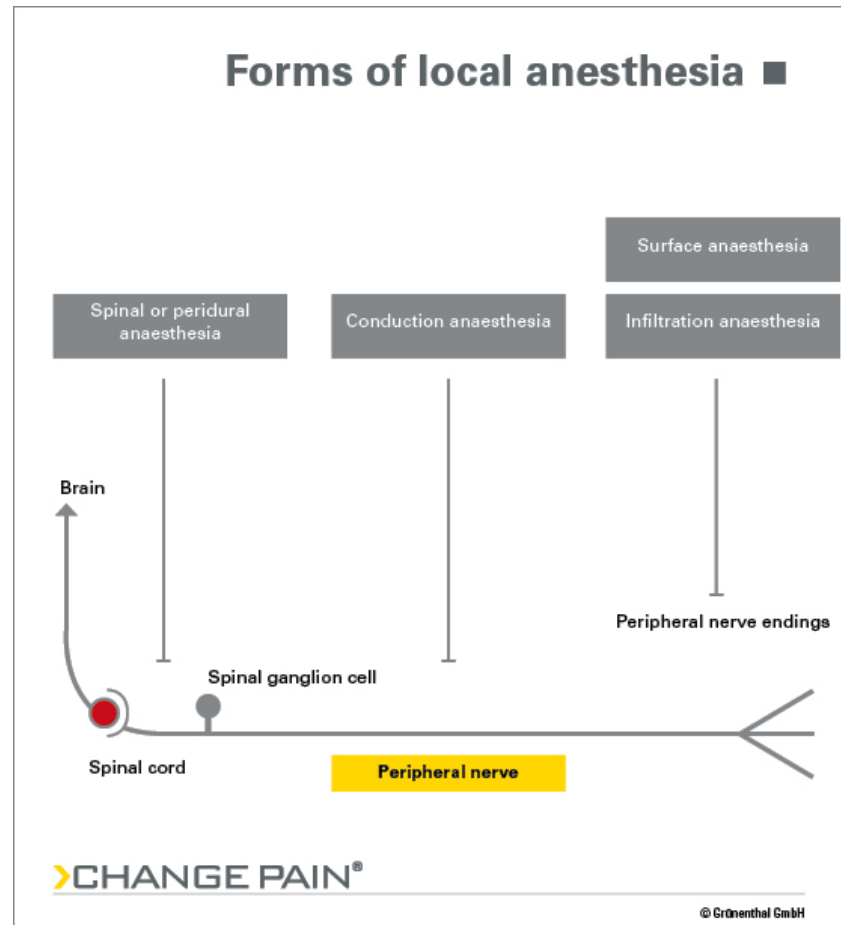
- senzoricko diskriminativní : „ Kde to bolí?“, „Jak moc to bolí?“, Jak to bolí?“
- afektivně evaluační: „ Co bolest signalizuje?“, „Je bolest snesitelná?“, „ Co se mnou bude?“



# Kde a jak působí analgetika



# Lokální anestezie



# 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

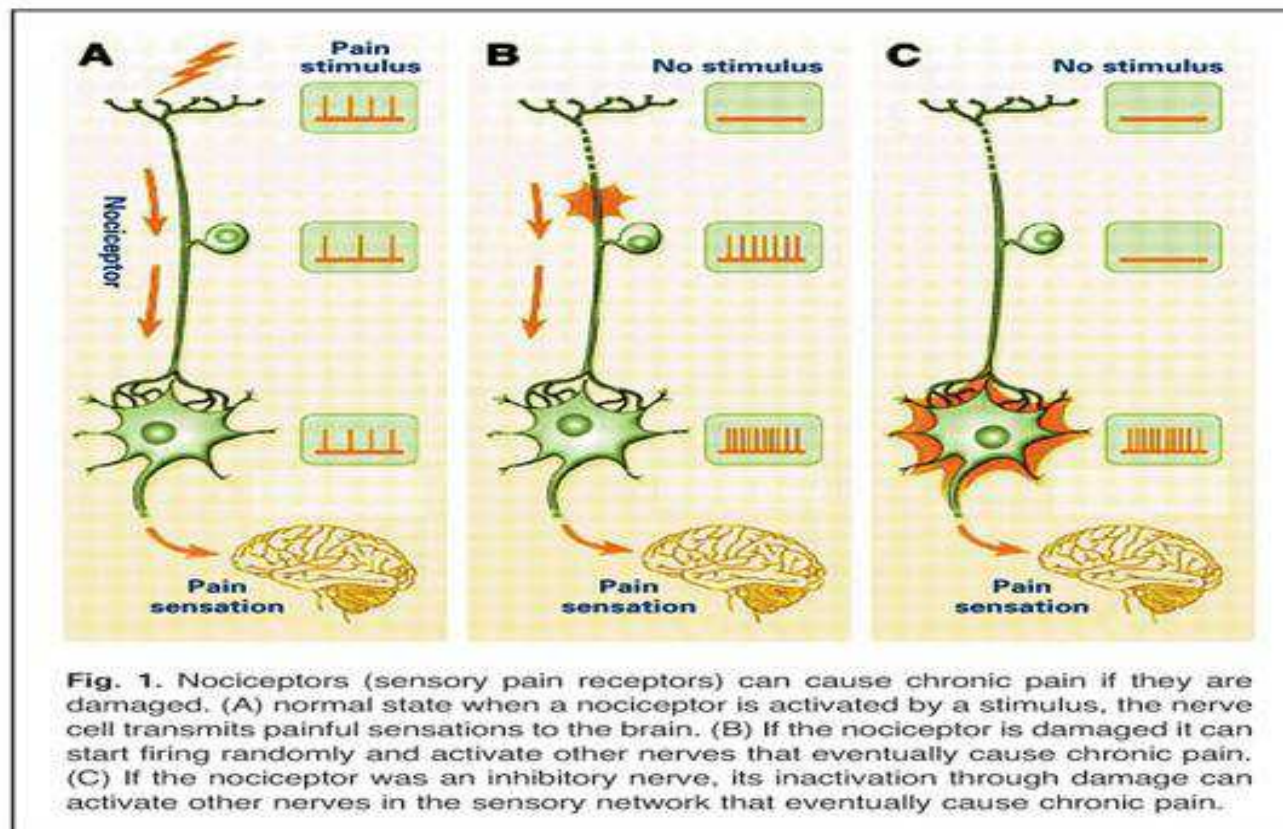
- *poradenství*
- *psychoterapie*
- *RHB a fyzikální léčba*
- *farmakoterapie*

# 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

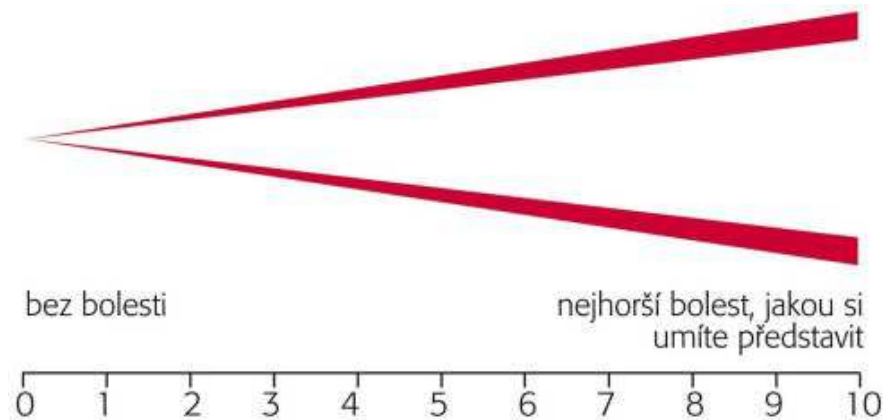
- Nocicepční
- Periferní neuropatická
- Centrální neuropatická





# Hodnocení intenzity bolesti

- **Vizuální analogová škála**



- **Melzackova škála intenzity bolesti**

1) mírná

2) nepříjemná

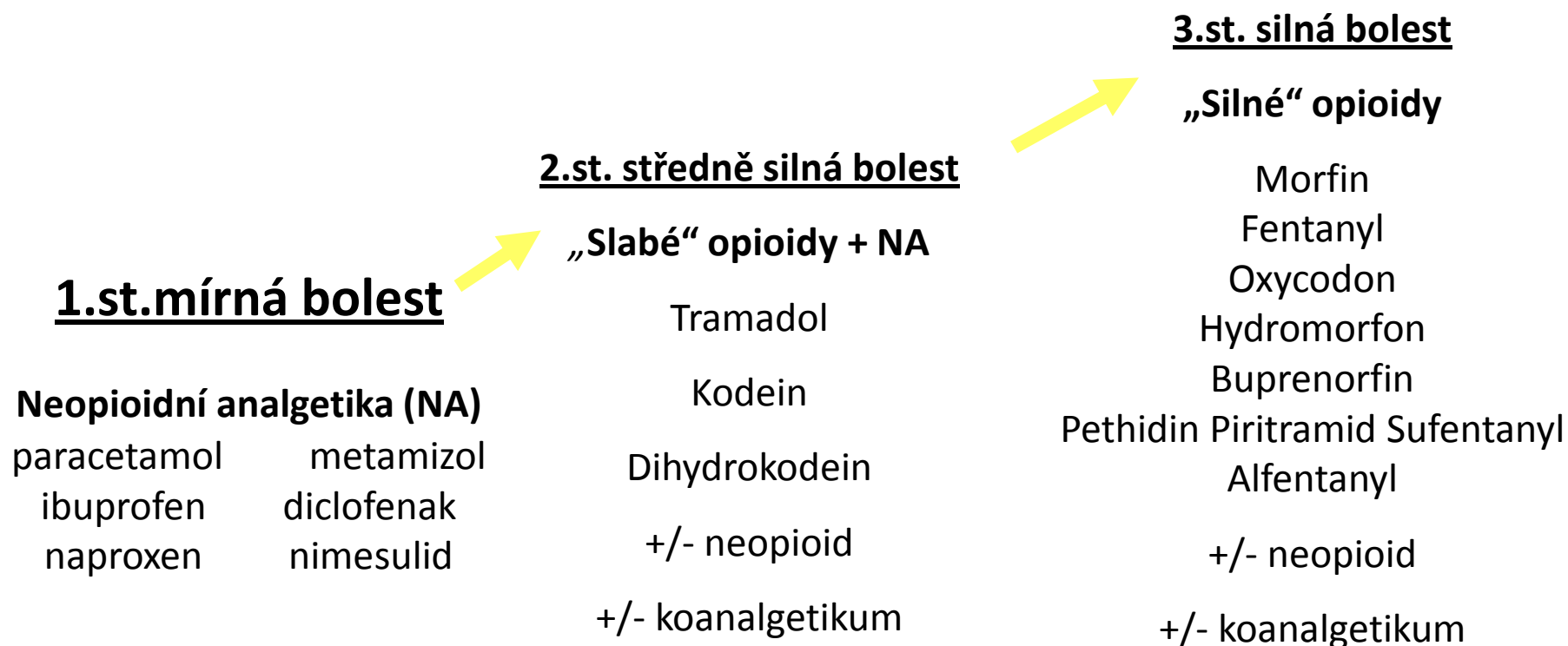
3) silná

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



# Novalgin® 500mg

Metamizolum natriicum monohydricum

K vnějšímú užiti

20 potahovaných tablet Hoechst Marion Roussel

**ALGIFEN®**  
Metamizolum natriicum monohydricum 500 mg (p. 1)  
Přírodním hydrochloridum 5,25 mg. Farmaceutická  
Distribuční společnost, s.r.l. (p. 2)

ALGIFEN®  
1886708 000297

PC: 41,00 Kč  
Dof: 0,00 Kč  
S: 2000204

4,00 kusů / balení

SPASMOLYTIKUM, ANALGETIKUM  
SPAZMOLYTIKUM, ANALGETIKUM

K vnějšímú užiti  
Na vnějšímú užiti

# Novalgin® injekce

metamizolum natriicum monohydricum

Pro intramuskulární a intravenózní injekční aplikaci.

5 ampulí po 5 ml

Aventis

# Novalgin® 2ml

Metamizolum natriicum monohydricum

Pro intramuskulární a intravenózní injekční aplikaci

10 ampulí

Hoechst Marion Roussel

IVAX

# Algifen® Neo

10 ml

Metamizolum natriicum monohydricum 500 mg (p. 1)  
Přírodním hydrochloridum 5,25 mg. Farmaceutická  
Distribuční společnost, s.r.l. (p. 2)

PC: 41,00 Kč  
Dof: 0,00 Kč  
S: 2000204

SPASMOLYTIKUM, ANALGETIKUM  
SPAZMOLYTIKUM, ANALGETIKUM

K vnějšímú užiti  
Na vnějšímú užiti

**Ibalgin® 600**

Ibuprofenum  LEENA

Ibuprofenum 600 mg v 1 potahované tablete  
ANTIREVMATIKUM, ANTI-FLOGISTIKUM, ANALGETIKUM

K vnějšnímu užití

**30** POTÁHOVANÝCH TABLET

**Ibalgin® 400**

Ibuprofenum  LEENA

Potlačuje bolest  
Tlumí zánět  
Zmírňuje projevy revmatizmu  
Snižuje horečku

**100** POTÁHOVANÝCH TABLET

Ibuprofenum 400 mg v 1 potahované tablete

**Ibalgin® 200**

Ibuprofenum  LEENA

Potlačuje bolest • Snižuje horečku • Tlumí zánět  
Ibuprofenum 200 mg  
v 1 potahované tablete

**30** POTÁHOVANÝCH TABLET





# „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





## Tramabene® 100 mg injekčný roztok

Liečivo: tramadol hydrochloridum,  
analgetikum

Zloženie: 100 mg tramadol hydrochloridum,  
aqua pro injectione ad 2 ml v 1 ampulke.

Na parenterálne použitie.

**ratiopharm**

5, 2 ml inj. roztoku

i.m.

s.c.

i.v.



## Tramabene® 50 injekce

Účinná látka: tramadol hydrochloridum,  
Analgetikum, anodynum.

Tramadol hydrochloridum 50 mg  
v 1 ml injekčného roztoku.

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

**ratiopharm**

5 ampull

i.m.

s.c.

i.v.



## ...„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



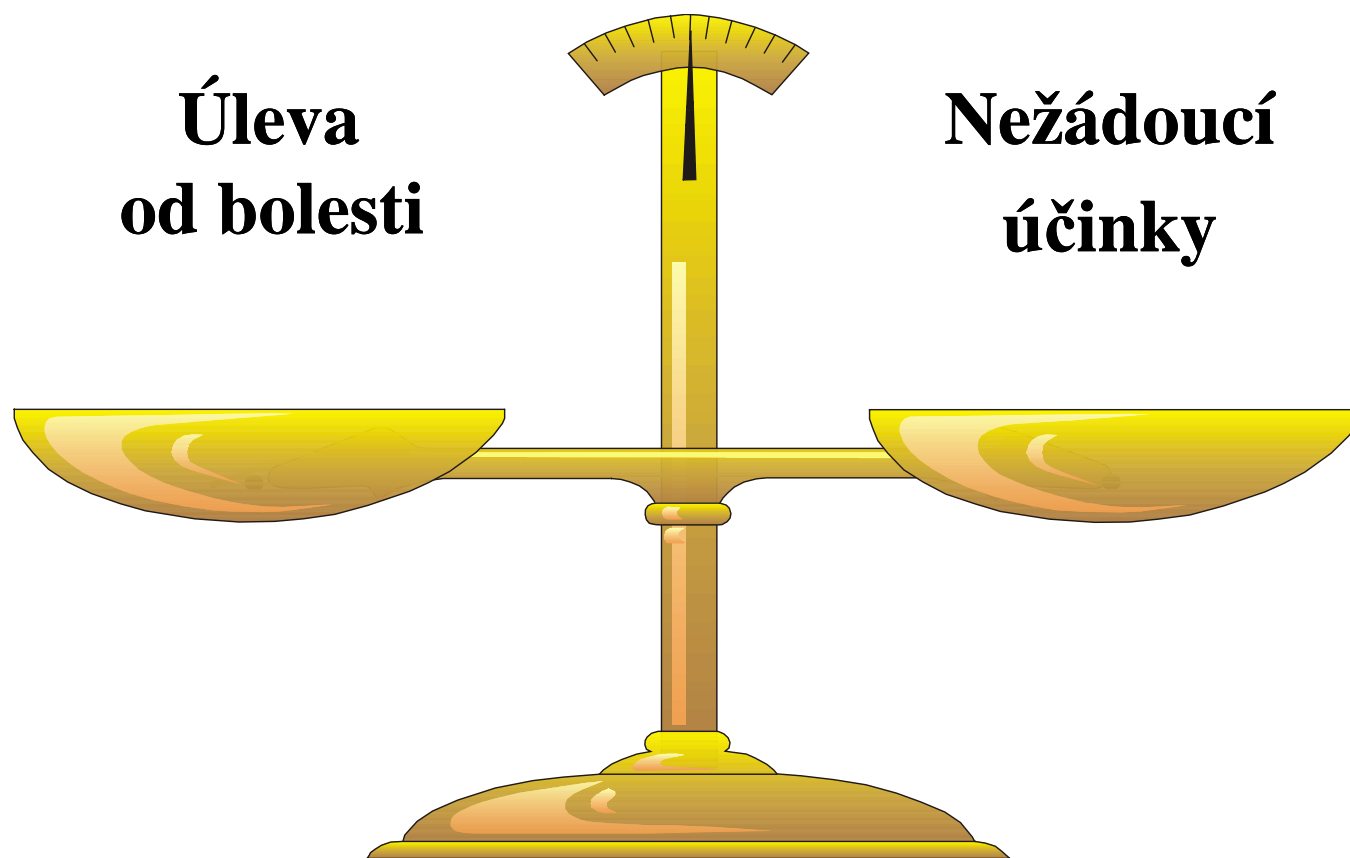
# Bazální a záchranná dávka

- 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*, *MgSO<sub>4</sub>*)
- 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 abstinenčního 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 ( *l*éčba)

- 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)

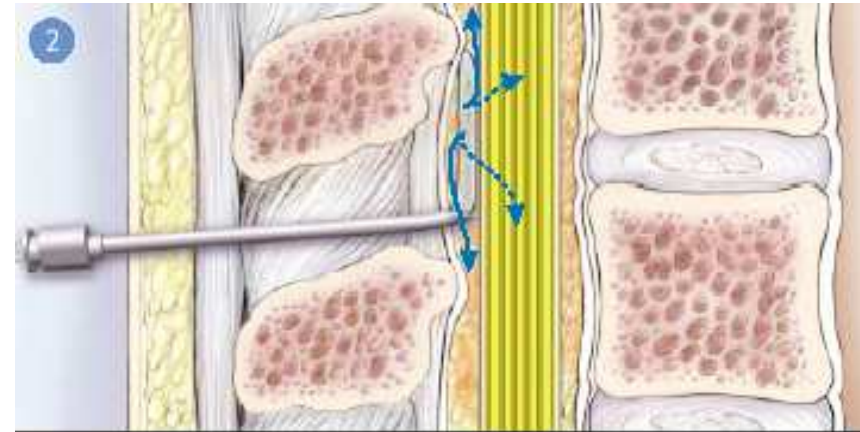
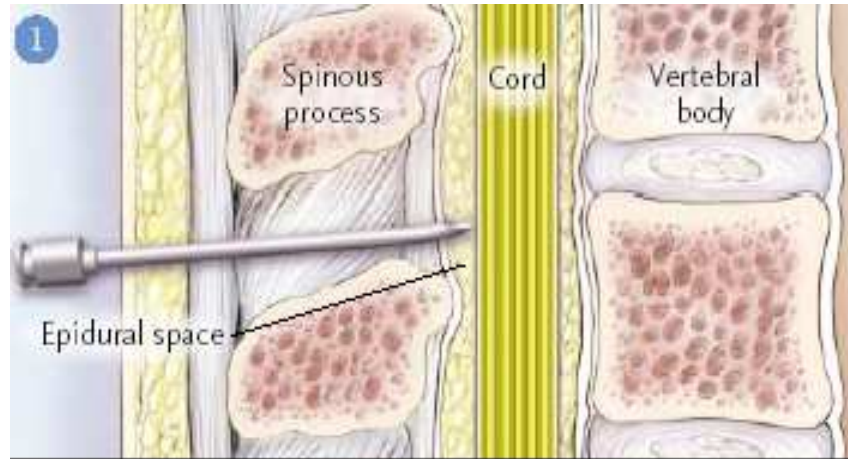
# Invazivní postupy

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

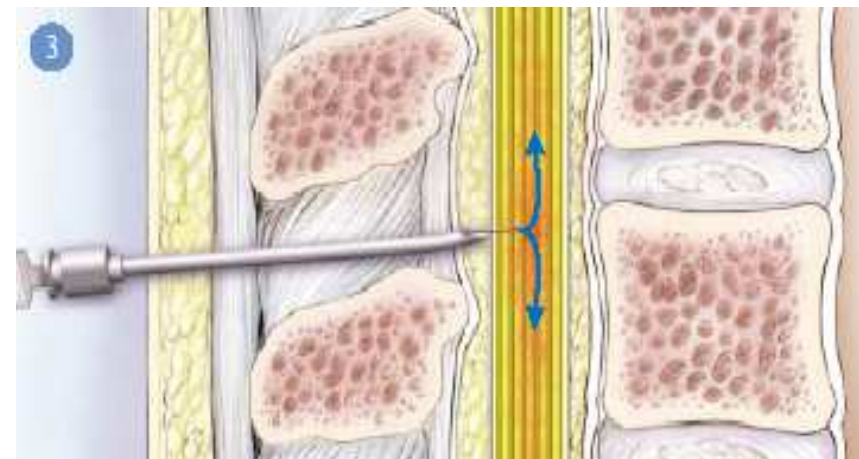
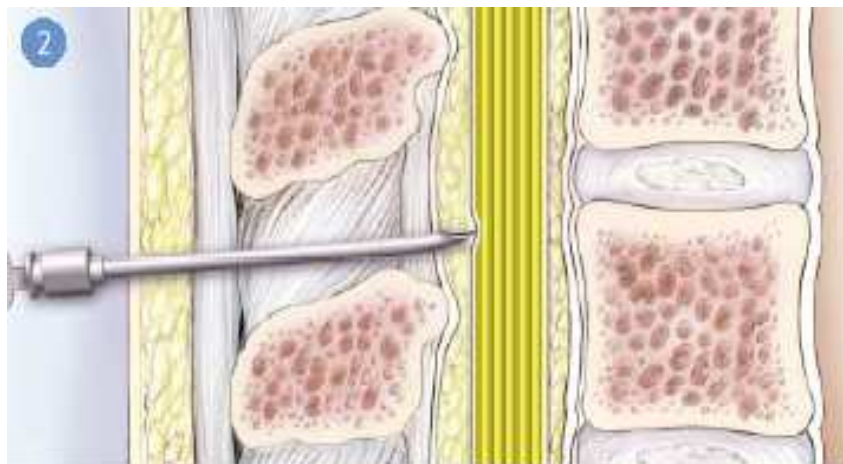
# Invazivní postupy

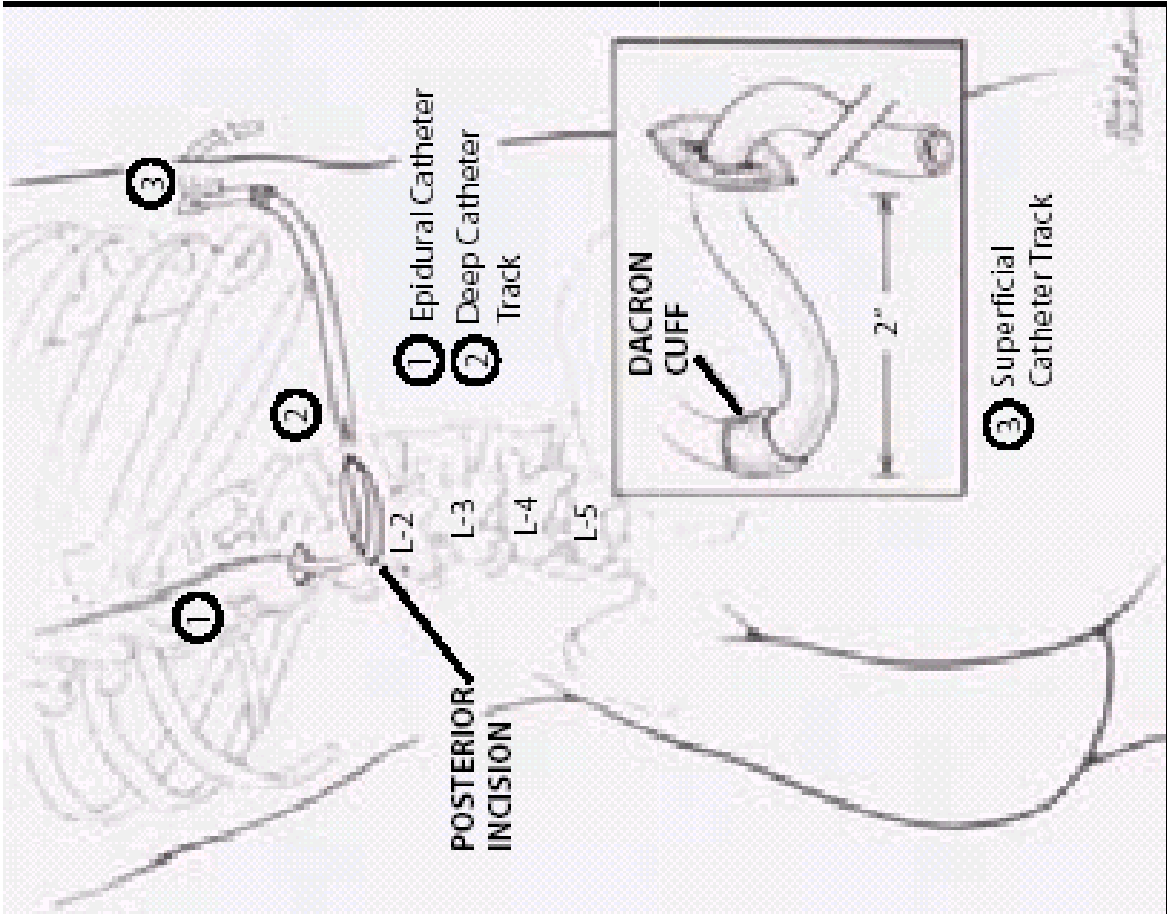
- Spinální aplikace analgetik +/- lokálních anestetik
- Epidurální nebo subarachnoidální
- *Tunelizovaný zevní katetr*
- *Tunelizovaný katetr s portem*
- *Podkožní pumpy*
- Podávaná farmaka: morfin, bupivacain (MARCAINE), Clonidin

# 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 l.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