

Typy onkologických bolestí a jejich efektivní řešení

Prof.MUDr.Richard Rokyta, DrSc. FCMA

Univerzita Karlova v Praze

3. Lékařská fakulta

Ústav normální, patologické a klinické
fyziologie, Praha

8. 2. 2011 Praha Kongresový palác,



Bolest

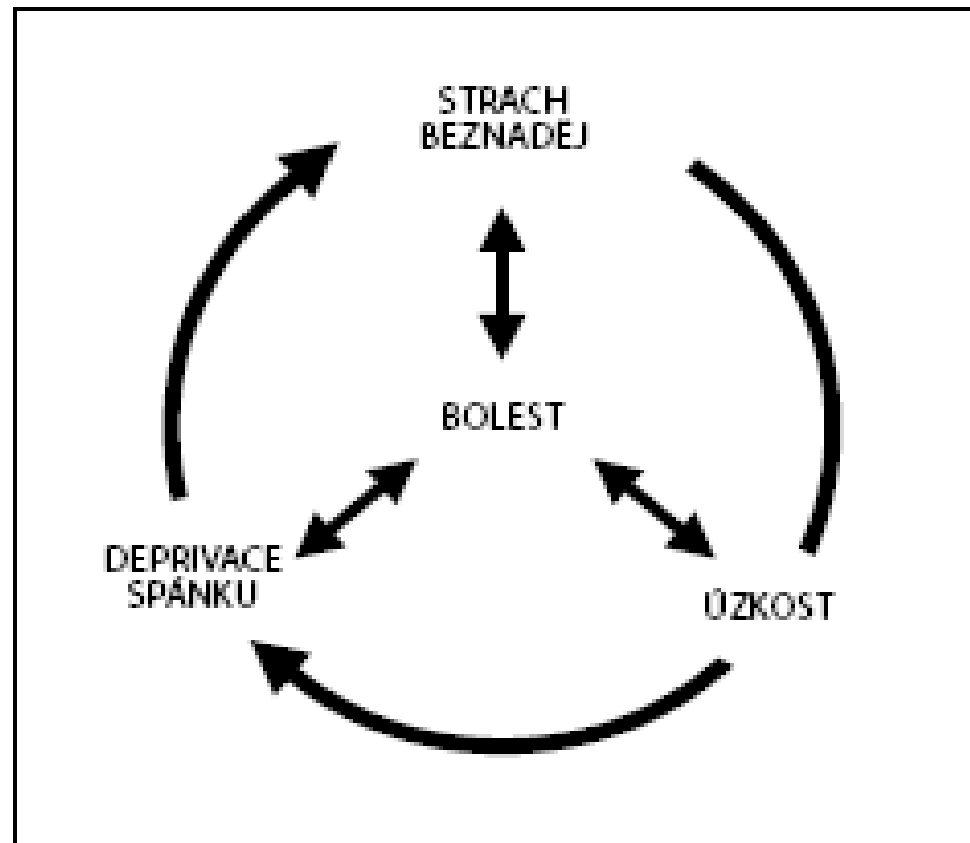
“Bolest je nepříjemná senzorická a emocionální zkušenost spojená s akutním nebo potenciálním poškozením tkání , nebo je popisována výrazy takového poškození

Bolest je vždy subjektivní”



„Uvězněný Kristus” - autor G. Gröninger
(1582-1652)

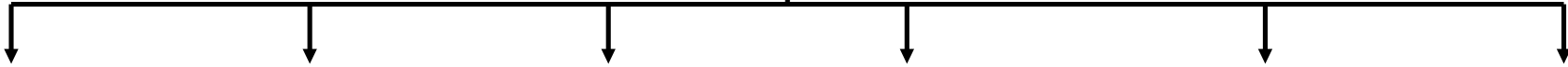
Circulus vitiosus



Stresor



Psychoneuroendokrinoimmunologie



Bolest

Deprese

Epilepsie

Schizofrenie

Alzheimer

Psychózy



Enkefaliny

Endorfiny

Substance P

ACTH

Kortizol

Aminy

Prolaktin

Akutní bolest

- je vyvolávána identifikovatelnými podněty
- je krátkodobá
- přestává, jestliže je zhojeno poranění tkáně, které ji způsobilo
- většinou se neopakuje

Tato definice není zcela obecná, protože nevysvětluje např. migrénu a koliky.

Chronická bolest

- trvá déle než 6 měsíců (anebo se pravidelně opakuje – angina pectoris, migréna)
- příčiny, které ji způsobují nejsou vždy spolehlivě identifikovatelné
- intenzita bolesti je vždy vyšší než odpovídá intenzitě stimulace
- způsobuje velké tělesné utrpení
- je doprovázená psychologickými fenomény
- závažně ovlivňuje kvalitu života zvýšenou incidencí deprese a strachu
- vyžaduje opakované a trvalé lékařské konzultace a zákroky

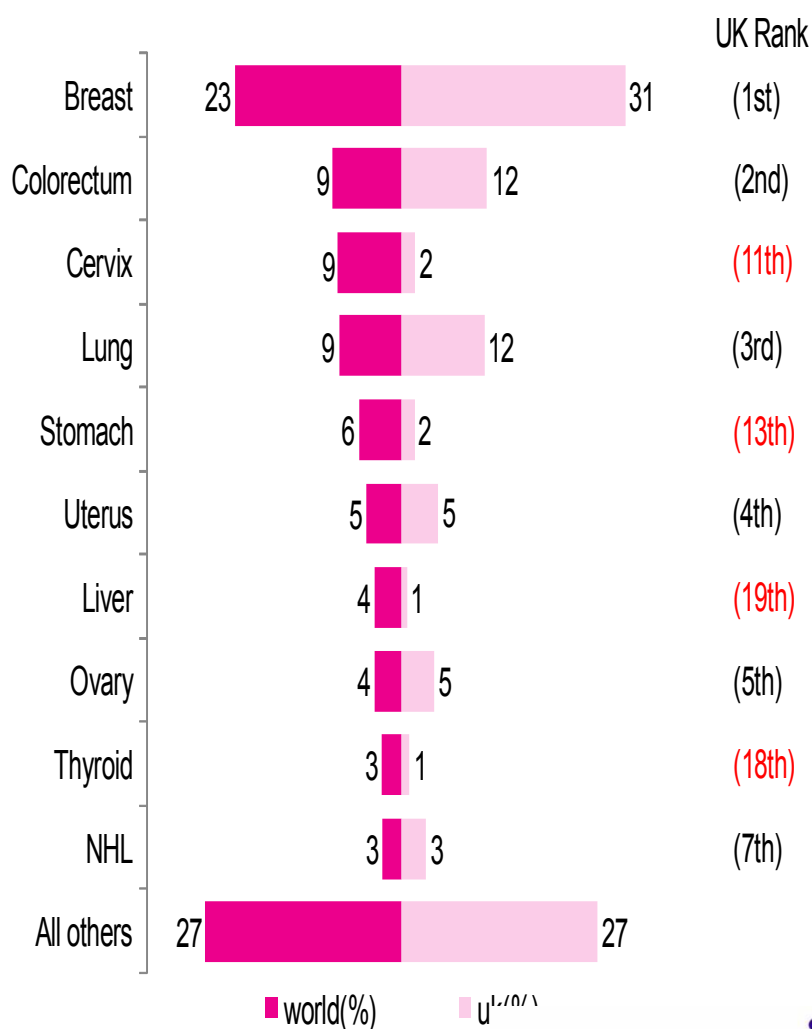
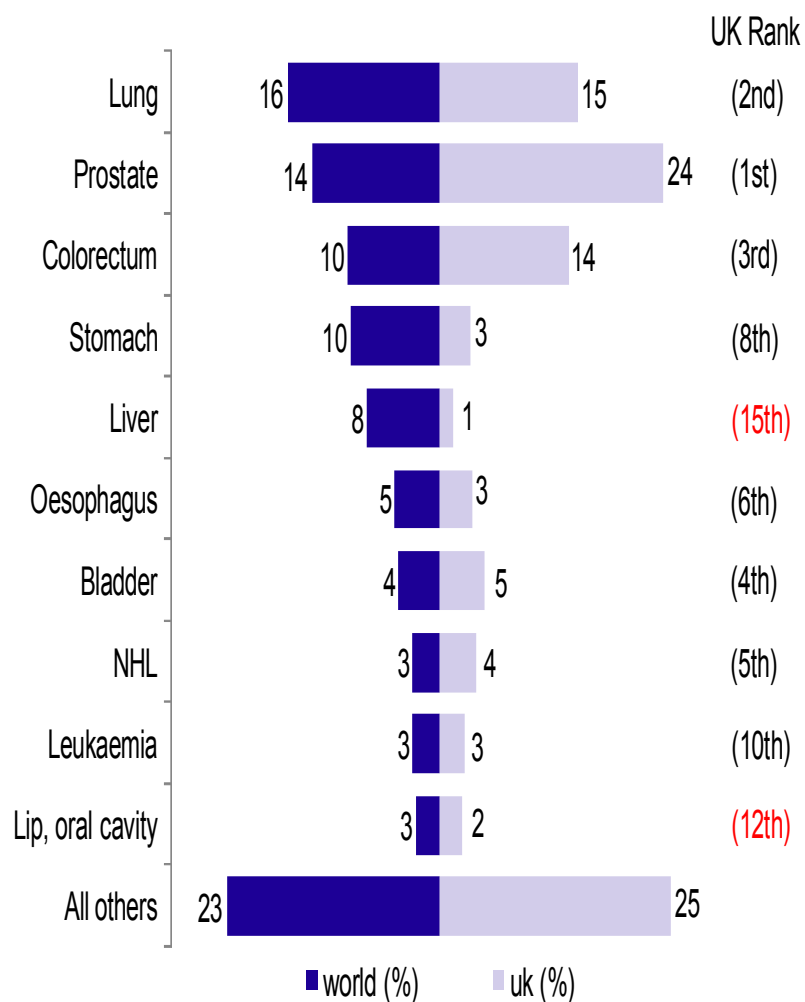
Definice

- Nádorové bolesti bývají obvykle **chronické** a trvalé, jejich signální význam (informace o tkáňovém poškození) je však typickou vlastností bolesti **akutní**.
- Proto není **bolest u onkologických onemocnění definována** jako typická chronická bolest,
- ale jako **sled bolestivých syndromů, které se mění v závislosti na progresi onemocnění a které se v průběhu času stávají chronickými.**

Bolest u onkologických pacientů

- Akutní (patologické fraktury)
- Chronická (přímé poškození nervů)
- Průlomová
 1. Idiopatická
 2. Incidentální
 3. Bolest vznikající po odeznění účinku léků
- Prevalence průlomové bolesti u onkol.pacientů
 - 65% - 85%

muži Top 10 ženy



**Cancer cases and deaths across the world and in the UK :
August 2010**

Příčiny bolesti

1. Bolesti způsobené vlastním nádorem
Nociceptivní, neuropatické, centrální.
2. Bolesti v souvislosti s léčbou a diagnostikou nádorové choroby.
3. Bolesti způsobené celkovým oslabením nemocného.

Patofyziologická klasifikace bolesti

- nociceptorová (nociceptivní)
- periferní neurogenní (+ neuropatická)
- centrální neurogenní
- bolest dysautonomní (z dysfunkce sympatiku)
- viscerální
- psychogenní
- nespecifikovatelná

Neurotoxické účinky chemoterapie

- strukturální poruchy periferních nervů
- hypoteticky se jedná o kanálopatie nebo indukci apoptózy v zadních kořenech míšních
- somatosenzorické deficity
- postihují tenká (teplo) a tlustá vlákna (vibrace)
- klinicky typická distribuce proximálně
- „rukavicového a ponožkovitého charakteru“

Polyneuropatie indukované chemoterapií

- Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN)
- Incidence: 30-40 % pacientů podstupující chemoterapii
- CIPN přímo závisí - intenzifikaci režimu
 - kumulativní dávce
 - věku
 - celkové délce terapie
 - koexistence diabetu, abúzu alkoholu
 - užívání dalších neurotoxických agens

Polyneuropatie- patofyziologie

- různé typy polyneuropatií se liší postižením axonu a myelinu
- postižení axonu i myelinu současně
- Cisplatinou indukovaná polyneuropatie - převážně je postižení axonální
- Bortezomid- indukovaná polyneuropatie- - převážně je postižení axonální
- **Imunologické koreláty**
- polyneuropatie postihující myelin - jsou prokazovány protilátky proti glykoproteinu
- u polyneuropatií postihující axon se objevují protilátky proti sulfatidům

Typické projevy neuropatií

- 1. Iritační senzitivní projevy-** dysestezie (mravenčení, brnění nebo pálení)
- 2. Zánikové senzitivní příznaky-** hypestézie ,
pallhypestézie (snížení hluboké citlivosti) až
pallanestézie (vymizení hluboké citlivosti)
- 3. Iritační motorické příznaky-** spazmus svalů až
bolestivé křeče zvláště na dolních končetinách
- 4. Zánikové motorické příznaky**
šlachookosticová hypo nebo areflexie zvláště na
akrálních partiích ,
chabé parézy distálních svalů zvláště na dolních
končetinách

Vyšetření onkologické bolesti

- Anamnéza
- Při jejím odběru se zaměřujeme především:
 - na údaje o průběhu a léčbě nádorového onemocnění,
 - na vlastní anamnézu bolesti.
- Počet onkologických pacientů předstírajících bolest je mizivý.
- Orientujeme se podle toho, jak bolest pacienta omezuje v jeho běžných činnostech.
- Fyzikální vyšetření
- Je potřeba zaměřit se na vyšetření celého těla. Nádorová choroba je **onemocněním celého organismu**.
- Ke klinickému vyšetření patří **vyšetření neurologické**.
- Důležité je vyšetření **místa bolesti**.

Příznaky bolestí souvisejících s nádorovou chorobou

- Kostní a periostální bolesti
- Viscerální bolesti břicha
- Bolesti měkkých tkání
- Ischemické bolesti
- Povrchové bolesti
- Zánět sliznice dutiny ústní
- Periferní neurogenní a dysautonomní bolesti
- Neuropatické nebo neuralgiformní.
- Postižení sympatické inervace - dysautonomní bolesti.
- Postiradiační neurogenní bolesti.
- Postmastektomický syndrom

Obecná pravidla léčby bolesti

- Bolesti u onkologických nemocných lze nejméně v 90% případů úspěšně zvládat. Léčbu bolesti **individuálně přizpůsobujeme** každému nemocnému.
- Úplné bezbolestnosti lze bohužel docílit pouze v necelé polovině případů. Proto bývá reálným cílem **zmírnění bolesti na úroveň přijatelnou pro pacienta**.
- Musíme zvažovat přínos, rizika i vedlejší účinky analgetické léčby. Účinná kontrola bolesti by měla být součástí celkové snahy o **zlepšení kvality života**.
- Léčba bolesti by měla **být jednoduchá**, pro pacienta přijatelná, nepříliš nákladná, s minimem vedlejších účinků.

Analgetický žebříček dle WHO

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

+/- koanalgetika

Neopioidní analgetika, antipyretická analgetika

- Kyselina acetylosalicylová. Obchodní názvy: Acylpyrin, Anopyrin, Aspirin
- Dávkování je zpravidla po 4-6 hodinách 250-1000 mg, maximálně 6 g denně.
- Doporučuje se současně podávat antagonisty H₂-receptorů nebo antacida.
- Paracetamol (acetaminofen) působí analgeticky a antipyreticky, ale jen minimálně antiflogisticky. Je podáván po 4-6 hodinách v dávce 500-1000 mg, maximálně 4 g denně. Obchodní názvy: Paralen, Panadol, Paracetamol. Důležitý zejména u starších lidí

Neopioidní analgetika

- NSA tlumí především zánětlivou bolest, bolest při postižení kostí a pouzder viscerálních orgánů. Některé z nich jsou v současnosti k dispozici i v retardované formě, takže je možné jejich podávání i ve dvanáctihodinových intervalech.
- Pokud aplikace některého z NSA nezpůsobuje výraznou úlevu, lze je po 2-3 dnech vyměnit za jiné.
- Mezi NSA tohoto typu metamizol (Novalgin), diclofenac (APO-Diclo, Olfen, Rewodina, Veral, Voltaren aj.), indometacin (Indobene.), ibuprofen (Brufen, Irfen, Nurofen aj.), flurbiprofen (Ansaid, Flugalin), ketoprofen (Ketonal, Profenid), naproxen (Naprosyn aj.), kyselina tiaprofenová (Surgam aj.), piroxicam (Arthremin, Roxikam aj.)
- Preferenční NSA-meloxicam (Movalis), nimesulid (Aulin, Mesulid)
- Selektivně inhibující cyklooxygenázu 2-parecoxib(Dynastat),celecoxib (Celebrex)

Opioidní analgetika

- **slabé opioidy** - dihydrokodein, kodein, tramadol (Tramal, Mabron aj.), tilidin (Valoron).
- **silné opioidy** - morfin, fentanyl, oxykodon, buprenorfin, piritramid, sufentanil, a další.
- Dělení opioidů na slabé a silné je používáno v praxi v rámci analgetického žebříčku WHO. Z farmakologického hlediska však patří všechny opioidy do jedné skupiny.
- Kodein je slabým μ -agonistou a je dílem biotransformován na morfin. Obvyklá analgetická dávka je 30-120 mg po 4-6 hodinách. Maximální dávka je 300 mg za den. Často se používá v kombinaci s kyselinou acetylosalicylovou nebo paracetamolem.
- Dihydrokodein je semisyntetický analog kodeinu. K dispozici je retardovaný dihydrokodein, který lze podávat v dávkách 60-120 (180) mg po 12, případně i 8 hodinách.
- Tramadol jednak působí jako slabý μ -agonista, jednak působí inhibičně na absorpci aminů a tím na aktivaci monoaminergních spinálních mechanismů tlumení bolesti. Obvyklá perorální dávka je 50-100 mg po 4-6 hodinách.
- Kombinace: Zaldiar

Vedlejší účinky opioidů

- **Zácpa** je nejčastější, proto je nutné hned od začátku léčby opioidy věnovat maximální pozornost péči o pravidelnou stolici.
- **Nauzea a zvracení** se vyskytuje na začátku léčby, u většiny nemocných po čase vymizí. Část pacientů zpočátku vyžaduje antiemetika. Vyskytne-li se nauzea nebo zvracení za týdny až měsíce po nasazení morfinu, nelze je připisovat léčbě opioidy.
- **Ospalost, závratě, otupení mysli** se často vyskytují zejména v prvních dnech léčby opioidy. Současné údaje svědčí pro to, že schopnost řídit motorová vozidla není u onkologických nemocných dlouhodobě léčených morfinem významně ovlivněna.
- **Halucinace a zmatenost** nebývají obvyklé, ale ve vyšším věku se mohou vyskytnout. Tyto příznaky mohou vést k nutnosti změny analgetika nebo cesty podání.
- **Dechový útlum** může být problémem při léčbě akutní bolesti, při kontrole chronické bolesti se vyskytuje velmi zřídka, je-li morfin pečlivě titrován. V případě, že deprese dechového centra vznikne, je účinným protipatřením aplikace čistého antagonisty opioidních receptorů - naloxonu.
- **Fyzická závislost** je charakterizována rozvojem abstinenčních příznaků po vysazení opioidů nebo podání antagonistů. Vzniká po tří- až čtyřtýdenním podávání opioidů.
- Bylo opakovaně prokázáno, že u nemocných s chronickou onkologickou bolestí **psychická závislost** nevzniká.
- **Tolerance** je stav, kdy jsou k dosažení analgetické účinnosti potřebné zvyšující se dávky analgetik. U pacientů s chronickou bolestí je však nejčastějším důvodem pro zvyšování dávek opioidů progresse nádorového onemocnění s narůstajícími bolestmi.
- Bolest, která je nedostatečně tlumena opioidy v dávkách způsobujících nesnesitelné vedlejší účinky, se nazývá **bolest špatně ovlivnitelná opioidy**.

Koanalgetika

- **Antidepressiva** mají i vlastní nevelký analgetický účinek, který obvykle nastupuje po 4-7 dnech po dosažení účinné denní dávky. Antidepressivní účinek nastupuje později - přibližně po 2 týdnech od nasazení. Největší klinické zkušenosti jsou s tricyklickými antidepressivy (TCA), jmenovitě s amitriptylinem (Amitriptylin), klomipraminem (Anafranil, Hydiphen), imipraminem (Melipramin), dosulepinem (Prothiaden). Počáteční dávky TCA by měly být nízké. Po každých několika dnech by měla být dávka zvýšena o velikost iniciální dávky. Analgetický účinek je nově udáván i u některých antidepressiv II. a III. generace (SNRI – duloxetin, venlafaxin)
- **Antiarytmika – lokální anestetika**
- Antiarytmika lze podávat v případě periferních neurogenních bolestí jak neuralgiformního, tak stálého typu. Pro relativně nižší výskyt nežádoucích kardiálních účinků je v této indikaci používán mexiletin (Katen, Mexiletin).

Koanalgetika

- **Antiepileptika** jsou indikována u záchvatovitých neurogenních bolestí s vyzařujícím a elektrizujícím charakterem (neuralgiformní bolesti). Používají se preparáty karbamazepinu (Tegretol, Biston, Neurotop aj.), klonazepamu (Rivotril, Anteplepsin), fenytoinu (Sodanton, Phenytoin AWD, Epanutin), kyseliny valproové (Everiden, Convulex aj.), v poslední době i gabapentinu (Neurontin) a pregabalínu (Lyrica). Při obtížně zvladatelných neurogenních bolestech lze kombinovat antidepresiva a antiepileptika, případně podat i místní anestetika – antiarytmika. Užitečnou alternativou k antiepileptikům může být baklofen (GABA_B).
- **Místně aplikovaná léčba**
- U neuropatických bolestí při postižení periferních nervů se může uplatnit cílená aplikace kapsaicinu nebo lokálních anestetik.
- **Neuroleptika**
- Neuroleptika působí antiemeticky, antipsychoticky, sedativně, anxiolyticky.
- **Benzodiazepiny**
- Indikací pro jejich aplikaci jsou stavy strachu, nespavost, pohotovost ke křečím, nadměrné svalové napětí. Mezi nejpoužívanější patří diazepam, alprazolam, bromazepam, chlordiazepoxid, oxazepam a další. Jako hypnotika se uplatňují flunitrazepam, midazolam a další. Během léčby benzodiazepiny je nutné sledovat úroveň somnolence a možné kognitivní poruchy.

Pravidla medikamentózní léčby

- Podávání analgetik v pevných časových intervalech - **aplikace podle hodin**. Vycházíme ze známé doby účinku příslušného analgetika. Další dávka je podána dříve, než odezněl účinek předchozí dávky.
- Novým aspektem v podávání léků je i **chronofarmakologický přístup – podle potřeby**, kdy dávka je pružně přizpůsobována denní křivce intenzity potíží nemocného a farmakokinetiky daného preparátu.
- Analgetika jsou nasazována postupně podle síly jejich účinku. Světová zdravotnická organizace (WHO) vypracovala pro tyto účely **třístupňový medikamentózní žebříček**
- **Dávkování** analgetika je stanoveno podle **individuální** reakce nemocného. Doporučené a maximální dávky uváděné v učebnicích mají informativní charakter. Při nedostatečném účinku analgetik nemocní zpravidla popisují omezení doby jejich působení. V této situaci není správné zkracovat intervaly, ale zvýšit dávky.
- Dáváme přednost **perorálnímu** podáváníí. Pohodlná je rovněž **transdermální** aplikace. Lze podávat analgetika rovněž **rektálně**.
- Nejnověji se používají opioidy i transmukosně (transbukálně – Lunaldin, intranasálně – Instanyl).
- Jen malý počet nemocných potřebuje k tlumení bolesti injekční analgetika. V tom případě lze s výhodou použít v nemocnici i doma **kontinuálního podkožního podáváníí**.
- Méně často se pro injekční podávání volí dlouhodobý intravenózní přístup.

Pravidla medikamentózní léčby

- Pacientovi je nutné vystavit **písemný časový plán** užívání léků s informací o důvodu jejich nasazení.
- **Nepodávat nesmyslné kombinace.**
- **Sledování pacienta.** Kontrolujeme účinnost léčby i výskyt nežádoucích účinků.
- Léčba bolesti nesmí odvrátit pozornost od nutnosti **léčby primárního onemocnění.**
- Intenzivně bojujeme s **nespavostí.** Na noc obvykle podáváme vyšší dávky analgetik.
- Cílem léčby nemusí být vždy úplná bezbolestnost, je však nutné dosáhnout **subjektivně dobře snesitelnou úroveň bolesti.**