

---

## METODICKÁ DOPORUČENÍ

---

### METODICKÉ POKYNY PRO FARMAKOTERAPII NÁDOROVÉ BOLESTI

<sup>5</sup>Tomáš DOLEŽAL, <sup>1</sup>Marek HAKL, <sup>1</sup>Jiří KOZÁK, <sup>5</sup>Miloslav KRŠIAK, <sup>1</sup>Jan LEJČKO, <sup>3,2,1</sup>Bohumil SKÁLA, <sup>2</sup>Ondřej SLÁMA,  
<sup>4</sup>Pavel ŠEVČÍK, <sup>2,1</sup>Jiří VORLÍČEK

<sup>1</sup>Společnost pro studium a léčbu bolesti ČSL JEP

<sup>2</sup>Česká onkologická společnost ČSL JEP

<sup>3</sup>Společnost všeobecného lékařství ČSL JEP

<sup>4</sup>Společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČSL JEP

<sup>5</sup>Společnost pro klinickou a experimentální farmakologii a toxikologii

#### 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. V České republice máme v současné době k dispozici prostředky k dostatečnému zmírnění bolesti u všech onkologicky nemocných.

#### Cíle léčby onkologické bolesti

Při léčbě onkologické bolesti si postupně klade me následující cíle:

1. Zajištění bezbolestného spánku (= dosažitelný cíl u všech nemocných).
2. Úleva od bolesti v klidu (= dosažitelný cíl u naprosté většiny nemocných).
3. Úleva od bolesti při pohybu (= dosažitelný cíl u většiny nemocných).

#### Předpoklady úspěšné léčby onkologické bolesti

- Systematické zhodnocení bolesti (podle charakteru, časového průběhu, vztahu k nádorovému onemocnění a jeho léčbě, účinnosti dosavadní analgetické léčby).
- Zasazení léčby bolesti do komplexního plánu léčby (optimální využití postupů protinádorové léčby, psychosociální podpora atd.).
- Praktická znalost farmakoterapie bolesti.
- Pravidelné sledování analgetického účinku,

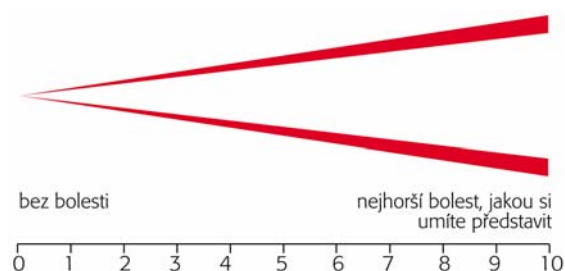
nežádoucích účinků a řešení těchto nežádoucích účinků.

- Včasně odeslání nemocného na specializované pracoviště léčby bolesti v případě nedostatečné odpovědi na systémově podávanou léčbu.

#### Hodnocení bolesti

- Má-li být léčba bolesti racionální, je nutné provést podrobnou charakteristiku bolestivého stavu:
  - Doba trvání bolesti.
  - Událost, která doprovází její vznik.
  - Lokalizace a její šíření.
  - Charakter bolesti (škubavá, pálivá, vystřelující, bodavá, křečovitá, tlaková...).
  - Faktory ovlivňující bolest (zhoršení, zmírnění).
  - Intenzita bolesti a její změny v určitém časovém období.
- Pravidelné hodnocení intenzity bolesti je jedním z předpokladů úspěšné léčby.
- 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.

Obr. 1: Vizuální analogová škála



Intenzita bolesti se může měnit během denního 24hodinového 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 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 modalitty v léčbě bolesti

- Chirurgická intervence (radikální nebo paliativní)
- Radioterapie (kurativní nebo nekurativní)
  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. V učebnicích uváděné doporučené a maximální dávky silných opioidů mají informativní charakter, často je zapotřebí dávek vyšších.
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 infuzních 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 tehdy, pokud prospěch z analgezie jasně převyšuje zátěž nežádoucích účinků.

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

Schéma 1: Analgetický žebříček WHO

### 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 podle 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.

### 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 (tab. 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 podle WHO.*

### Analgetika III. stupně analgetického žebříčku WHO (silné opioidy)

- Silné opioidy jsou základní lékovou skupinou pro léčbu silné nádorové bolesti. Šedesát až devadesát procent 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. slabšími 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 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 „podle 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 nevýhodném poměru analgezie a nežádoucích účinků je výhodné zkusit jiný opioid (tzv. „rotace opioidů“).
- Při rotaci opioidů musíme na základě denní dávky původního opioidu stanovit ekvivalentní dávku nového opioidu (tj. dávku se stejným analgetickým účinkem, viz tab. 4).

Tabulka 1

## Přehled nejčastěji užívaných neopioindních analgetik

<i>Analgetika–antipyretika</i>					
<i>Látka</i>	<i>Aplikace</i>	<i>Nástup účinku</i>	<i>Obvyklá dávka (mg)</i>	<i>Max. denní dávka (mg)</i>	<i>Poznámka</i>
Paracetamol	p. o., p. r.	30 min	4x500–1000	4x1000	
Metamizol	p. o., i. v.	30 min	4x500	6x1000	Není vhodný k dlouhodobé léčbě – riziko závažné agranulocytózy
<i>COX 2 neselektivní NSA</i>					
Ibuprofen	p. o.	15–20 min	4x400	4x600	
Diclofenac	p. o., p. r., i. m., i. v.	30 min	3x50	3x50	
Naproxen	p. o.	2 h	2x250	2x500	
Indometacin	p. o., p. r.	60 min	2x50	2x100	
<i>COX 2 preferenční NSA</i>					
Nimesulid	p. o.	60 min	2x100	2x100	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.
<i>COX 2 selektivní NSA</i>					
Celecoxib	p. o.	45 min	2x100	2x200	Nižší riziko gastrotoxicity a krvácení než neselektivní NSA. V ČR zatím registrován pouze pro léčbu revmatologické bolesti.
Rofecoxib	p. o.	30–60 min	1x25–50	1x50	Viz celecoxib

Tabulka 2

## Přehled slabých opioidů

<i>Látka</i>	<i>Aplikace</i>	<i>Nástup účinku</i>	<i>Obvyklá počáteční dávka (mg)</i>	<i>Max. denní dávka (mg)</i>
Kodein	p. o.	30–60 min	4x30	4x60
Dihydrokodein	p. o.	2–3 h	2x60	3x120
Tramadol	p. o., p. r., i. v., i. m., s. c.	20–30 min	4x50	3x200
Tilidin	p. o.	15–30 min	4x50	4x100

Tabulka 3

## Přehled silných opioidů

<i>Látka</i>	<i>Aplikace</i>	<i>Nástup účinku</i>	<i>Trvání účinku</i>	<i>Obvyklá počáteční dávka</i>	<i>Max. denní dávka</i>	<i>Poznámka</i>
Morfín s rychlým uvolňováním	p. o., p. r., s. c., i. m., i. v.	20–30 min	4–6 h	10 mg po 4 h	Není stanovena	Ekvianalgetické poměrné dávky: p. o. : p. r. = 1:1 p. o. : s. c. = 2–3:1 p. o. : i. v. = 3:1
Morfín s řízeným uvolňováním	p. o., p. r.	3–5 h	12 h	30 mg po 12 h	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 po 12 h	Není stanovena	
Buprenorfin s rychlým uvolňováním	sublingv.	0,5–1 h	6 h	0,2 mg po 6 h	0,4 mg po 6 h	
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 po 12 h	Není stanovena	V ČR proběhla registrace. V době vydání Doporučených postupů nebyl na trhu.
<b><i>Silné opiody, které nejsou vhodné k léčbě chronické nádorové bolesti, nebo s jejich užitím v této indikaci nejsou dostatečné zkušenosti</i></b>						
Pethidin Piritramid Sufentanil Remifentanil						

Tabulka 4

## Ekvianalgetické 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 vhodné vypočtenou dávku ještě přizpůsobit.

Morfin s. c. (i. m.)	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p. o. <sup>1</sup>	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 h	0,3	0,6		1,2		1,8	2,4	3,0	6,0
TTS fentanyl µg/h (Durogesic)		25		50		75	100	125	250
Oxycodon p. o. (Oxycontin)	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 h (Temgesic)	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,2		
TDS buprenorfin v mg/24 h (Transec)		0,84	1,26	1,68	2,10	2,52	3,36		
TDS Buprenorfin µg/hod (Transec)		35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon i. m. (Dilaudid)	1,5								
Hydromorfon p. o. (Paladon)	7,5								
Petidin – meperidin (Dolsin) i. m.	100 (75)								
Petidin p. o.	300								
Piritramid i. m. (Dipidolor)	15	30	45						
Nalbufin (Nubain)	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					

<sup>1</sup>Platí pro chronické p. o. dávkování morfinu (poměr 1:3). Pro jednorázové podání je poměr 1:3–6 (10 mg morfinu s. c. odpovídá spíše 60 mg morfinu).

Tabulka 5

## Nejčastěji používaná koanalgetika

<i>Typ bolesti</i>	<i>Koanalgetika</i>	<i>Obvyklá denní dávka v mg</i>
Neuropatické bolesti	Gabapentin	900–1800
	Clonazepam	1,5–4
	Carbamazepin	600–1600
	Fenytoin	300–500
	Amitriptylin	25–75
	Clomipramin	25–75
	Baclofen	20–100
Centrální bolesti, intrakraniální hypertenze, viscerální bolesti	Dexametazon	8–96
Bolesti kostních metastáz	Clodronát	1600
	Pamidronát	60–90 mg/3 týdny
	Calcitonin	100–200j.
Viscerální bolesti	Butylscopolamin	60–120

**Pomocná analgetika (koanalgetika) (tab. 5)**

- Jejich užití je výhodné u některých bolestivých stavů (neuropatické bolesti, kostní bolesti atd.).
- Koanalgetika podáváme, pokud přes optimální nastavení dávky analgetik není dosaženo dobrého poměru analgetické účinnosti a nežádoucích účinků.
- Před nasazením dalšího koanalgetika je třeba optimalizovat dávku předchozího koanalgetika. Obvykle není výhodné současně užívat nízké dávky více různých koanalgetik.

**Příloha****Nejčastější nežádoucí účinky opioidů a jejich řešení**

- Klinicky nejvýznamnější nežádoucí účinky při dlouhodobé léčbě opioidy jsou zácpa, nevolnost až zvracení a celkový utlum.
- Pacienta 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 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. laktulóza 1–6 polévkových lžic, MgSO<sub>4</sub> 10–30 g ve vodném roztoku). Pokud není efekt dostatečný, přidáme kontaktní laxativa (např. vývar z 1,5–3 g listu senny v 250 ml vody, bisacodyl 5–15 mg per os). Často je třeba užívat kombinovanou laxativní léčbu.
- Předpokladem účinku laxativ je dobrá hydratace (alespoň 2 litry 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 ně vzniká tolerance.
- Během prvního týdne léčby silnými opioidy je výhodné podávat profylakticky antieme-

tika (např. metoklopramid 10 mg po 6–8 h, popř. thiethylperazin 6,5 mg po 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 s nemocným stanovit, jak je pro nemocného tento nežádoucí účinek významný.
- Při významné přetrvávající sedaci je vhodné zvážit změnu druhu opioidu.

Korespondence: MUDr. Bohumil Skála, Ph.D.  
Na Valech 216  
563 01 Lanškroun  
e-mail: bohumil.skala@tiscali.cz

Do redakce došlo 19. 3. 2004