

Upgrade farmakoterapie nádorové bolesti

Kateřina Jirsová

Integrované onkologické centrum, Nemocnice Na Pleši, s. r. o., Nová Ves pod Pleší

Bolest je jedním z nejčastějších a zároveň nejzávažnějších symptomů nádorového onemocnění. Dle dostupných dat trpí bolestí asi 60 % pacientů, kteří podstupují onkologickou léčbu, u pacientů s pokročilým onemocněním se vyskytuje v 70 %, v terminálním stadiu až v 90 %. Nedostatečně kontrolovaná bolest má negativní dopad na celkový komfort pacienta, ovlivňuje jeho denní aktivity a zhoršuje kvalitu života. Léčba bolesti je často součástí komplexní terapie celého souboru symptomů nádorového onemocnění a měla by být vedena tak, abychom dosáhli optimální kontroly bolesti, při zachování maximální možné aktivity pacienta a minimálních či snesitelných nežádoucích účinků takovéto léčby. Zcela zásadní postavení v léčbě nádorové bolesti má farmakoterapie, která vychází ze známého třístupňového žebříčku Světové zdravotnické organizace (*World Health Organization, WHO*). K dispozici máme celou řadu neopioidních analgetik, slabé a silné opioidy, v různých aplikačních formách. Analgetickou medikaci je v určitých případech žádoucí doplnit o koanalgetika, především ze skupiny antidepresiv a antikonvulziv.

Klíčová slova: nádorová bolest, multidisciplinární přístup, opioidy.

Upgrade pharmacotherapy for cancer pain

Pain is one of the most frequent and most serious symptoms of advanced malignancies. We know, that pain is reported by 60 % of patients undergoing oncology treatment, about 70 % with advanced cancer and up to 90 % terminally ill patients. Uncontrolled pain can have a negative impact on the whole comfort and daily activities of the patient and can lead to deterioration of quality of his/her life. Treatment of the pain is just one part of the complex therapy of the whole set of cancer symptoms. The main aim of the pain treatment is to reach optimal control of the pain, to keep the highest level of the patient's activity and to minimize the side effects of such treatment. The crucial position in the cancer pain management has pharmacotherapy which is based on the WHO three step algorithm. We have a lot of pharmacology treatment options available, such as nonopioid analgesics, weak, and strong opioid medication, in several application forms. It is useful to add coanalgesics such as antidepressants or anticonvulsants in some cases.

Key words: cancer pain, multidisciplinary care, opioids.

Bolest je jedním z nejčastějších a nejzávažnějších symptomů nádorového onemocnění, především u pacientů v pokročilém stadiu nemoci, kdy prevalence činí více než 70 % (1). Základním pilířem léčby je farmakoterapie, k dosažení maximální úlevy od bolesti je ale třeba, aby byl přístup ke každému pacientovi multidisciplinární a multimodální, a kromě správně volené farmakoterapie bylo vždy pomýšleno na možnost využití dalších modalit, jako jsou paliativní (analgetická) radioterapie, invazivní anesteziologické metody a často opomíjená psychoso-

ciální podpora s rehabilitací (2). K efektivní úlevě od bolesti je nutné správně vyhodnotit příčinu vzniku (je bolest vyvolaná nádorem, protinádorovou léčbou, má souvislost s nádorem), vzít v úvahu typ bolesti podle patofyziologického mechanismu (somatická, viscerální, neuropatická, smíšená), její časový průběh (akutní, chronická, intermitentní, průlomová) a intenzitu udávanou pacientem. Nezanedbatelný vliv na vnímání a prožívání bolesti má složka psychosociální. Bez rozpoznání a cíleného ovlivňování jednotlivých složek nedochází k dostatečné úlevě.

Dělení bolesti podle prevažujícího patofyziologického mechanismu a možnosti farmakologického ovlivnění

Bolest nocicepční somatická vzniká drážděním nociceptorů v kůži, podkožních tkáních, fasciích či periostu. Bývá ohraničená, dobře lokalizovatelná, má ostrý charakter.

Bolest nocicepční viscerální vzniká v důsledku dráždění nociceptorů v orgánech dutiny břišní či hrudní, při jejich kompresi nebo při dis-

tenzi pouzdra. Tato bolest je často provázána nevolností nebo různými vegetativními příznaky. Bolest je obtížně lokalizovatelná. Kromě analgetik se dá bolest zmírnit pomocí spasmolytik. V případě bolesti z rozpínání pouzdra jater při metastatickém poškození má často promptní analgetický efekt malá dávka kortikoidu (prednison 20 mg 1× denně).

Bolest neuropatická je vyvolána útlakem či poškozením nervových struktur periferní či centrální nervové soustavy. Tato bolest je ostrá, šlehavá, pálivá či vystřelující. Neuropatická bolest je často refrakterní na běžná analgetika a je nutné použít koanalgetika: antidepresiva, kortikoidy či antikonvulziva (3). Farmakologická léčba bolesti při nitrolební hypertenzi spočívá v antiedematózní terapii (mannitol, dexametason).

Bolest smíšená má současně vlastnosti nocicepční a neuropatické bolesti.

Hodnocení intenzity bolesti

Má-li být léčba nádorové bolesti efektivní, je potřeba správně zhodnotit její příčinu, typ, časový průběh a intenzitu. Mezi nejčastěji používané dotazníky k popisu intenzity bolesti patří vizuální analogová škála, numerická škála nebo verbální zhodnocení bolesti. Numerická škála používá číslce od 0 do 10, kde nula znamená žádnou bolest a 10 tu nejhorší, jakou si nemocný umí představit. K nejznámějším podrobnějším dotazníkům patří *Brief Pain Inventory* (4), který zjišťuje kromě intenzity bolesti také dopad na fungování nemocného a ovlivnění aktivit denního života.

Strategie léčby nádorové bolesti

Základní strategie farmakologické léčby onkologické bolesti vychází z třístupňového žebříčku léčby bolesti poprvé publikovaného Světovou zdravotnickou organizací (WHO) v roce 1986 (5, 6). Podle tohoto žebříčku WHO se u mírných bolestí doporučuje začínat s neopioidními analgetiky (1. stupeň), při středně silné bolesti volíme analgetika 2. stupně (slabý opioid obvykle v kombinaci s analgetiky 1. stupně), při silné bolesti podáváme analgetika 3. stupně (silné opioidy). Koanalgetika (pomocná analgetika) obvykle podáváme současně s analgetiky podle charakteru bolesti.

Neopioidní analgetika

Používají se v případě mírné a středně silné bolesti, pro léčbu silné bolesti se mohou kom-

binovat s opioidy. Společným účinkem všech neopioidních analgetik je inhibice enzymu cyklooxygenázy (7). Neopioidní analgetika můžeme rozdělit do několika následujících skupin:

Analgetika – antipyretika

Paracetamol vykazuje velmi dobré analgetické vlastnosti, je však nutné užívat dostatečně vysokou analgetickou dávku v rozmezí 750–1 000 mg (maximální denní dávka je 4 g, pro riziko hepatotoxicity je lepší u chronické bolesti nepřekračovat dávku 2 g). Ve srovnání s nesteroidními antirevmatiky odpadá riziko gastrointestinálního krvácení. Terapeuticky výhodné jsou kombinace paracetamolu s jinými analgetiky, např. s opioidními analgetiky, nesteroidními antiflogistiky či metamizolem.

Metamizol je další oblíbené a často užívané analgetikum, které má navíc antipyretické a spasmolytické účinky. Maximální denní dávka je 4 g. Vedlejší účinky jsou raritní, ale závažné. Incidence obávané agranulocytózy je dle dostupných dat velmi nízká (1 : 1 000 000). Pro riziko anafylaktické reakce je vhodné se jeho podání vyvarovat u polyvalentních alergiků a pacientů s astma bronchiale. Stejně jako paracetamol jej lze kombinovat s opioidy. Paracetamol i metamizol mají stropový efekt, navyšování dávky nad doporučenou hodnotu nezvyšuje analgetické působení, ale potencuje možnost vzniku nežádoucích účinků.

Nesteroidní antiflogistika – antirevmatika (NSA)

Základní účinek NSA je dán inhibicí enzymu cyklooxygenázy, v lidském těle zastoupené ve dvou izoformách (COX1 a COX2). Nesteroidní antirevmatika mají analgetický, antipyretický, protizánětlivý a antiagregační účinek. Obávaným nežádoucím účinkem dlouhodobého užívání je NSA-indukovaná gastropatie. Mezi rizikové skupiny patří starší osoby (nad 65 let), pacienti s pozitivní rodinnou anamnézou, pacienti s nedostatečnou funkcí ledvin či užívající glukokortikoidy nebo antikoagulanty. Riziko krvácení do gastrointestinálního traktu je možné snížit současným užíváním inhibitoru protonové pumpy (např. omeprazol 20 mg 1× až 2× denně) a výběrem preparátu. Další nežádoucí účinky se týkají kardiovaskulárního systému převážně u predisponovaných osob (polymorbidní pacienti s hypertenzí či srdečním selháním), kardio-

toxický efekt mají v závislosti na dávce i klasická nesteroidní antirevmatika, nikoli jenom koxiby, v jejichž souvislosti je to všeobecně známé.

Ibuprofen je derivát kyseliny propionové, který patří v České republice k nejvíce užívaným, volně dostupným analgetikům. Tablety o síle do 400 mg se dají zakoupit v lékárně bez lékařského předpisu, síla 600 mg je vázána na lékařský předpis. Existuje ve formě tablet, sirupů a krémů pro lokální podání, není u nás dostupný ve formě k parenterálnímu podání. Maximální denní dávka je 2 400 mg.

Aceklafenac je výhodný pro své minimální riziko krvácení z GIT a rychlý nástup účinku. Maximální denní dávka je 200 mg.

Opioidní analgetika

Jsou základní lékovou skupinou pro léčbu středně silné a silné nádorové bolesti. Analgetický účinek je zprostředkován obsazením opioidních receptorů (tři základní typy receptorů μ , δ , κ , ke kterým vykazují jednotlivá analgetika rozdílnou afinitu), které jsou uloženy v centrální nervové soustavě i periferních tkáních (8).

Slabé opioidy

Pokud po nasazení slabých opioidů v maximální dávce a v kombinaci s neopioidními analgetiky není do několika dní dosaženo dostatečného efektu, je třeba přejít na silné opioidy. Při silné nádorové bolesti je obvykle indikované podání silných opioidů bez předchozí léčby slabým opiatem (tzv. systém výtahu).

Tramadol je nejčastěji užívaným slabým opioidem, k dispozici je v mnoha lékových formách. Výhodou je relativně nízké riziko zácpy, někteří pacienti ho netolerují z důvodu nausey nebo závratí. Analgetický účinek tramadolu se dá zvýšit současným podáváním paracetamolu, na trhu existují kombinované přípravky obsahující obě dvě účinné látky. Účinná denní dávka tramadolu je 400 mg, maximálně se uvádí 600 mg. Vyšší dávky jsou analgeticky neúčinné, protože má stropový efekt.

Kodein je slabé analgetikum, používá se v kombinacích, nejlépe s paracetamolem. V těle je metabolizován na aktivní metabolit morfin a kodein-6-glukuronid.

Dihydrokodein existuje v ČR pouze ve formě perorálních tablet s prodlouženým uvolňováním. Na rozdíl od kodeinu je v základní formě

Tab. 1. Ekvianalgetické dávky opioidů

Tabulka porovnává ekvianalgetické denní dávky opioidů; celkovou denní dávku je třeba přepočítat na jednotlivou dávku s ohledem na lékovou formu a její poločas účinku (např. 60 mg morfinu/24 h. kontinuálně s.c. odpovídá 24 mg hydromorfonu p.o./24 h., tj. hydromorfon SR 12 mg à 12 h)

Morfin ¹ s.c. (i.m., i.v.) d	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p.o. mg	20–30	40–60	90	120	150	180	240	300	600
Fentanyl TTS µg/hod.	12	25		50		75	100	125	250
Oxykodon mg p.o.	20	40	60	80	100	120	160	200	400
Buprenorfin TDS µg/h	17,5	35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon mg p.o.	4	8	12	16	20	24	32	40	80
Tapentadol p.o.	100	150–200	300	400					
Petidin mg i.m.	100 (75)								
Piritramid mg i.m.	15	30	45						

¹ – u morfinu při převodu z parenterálního na perorální podání vycházíme z poměru 1:3, tj. 10 mg morfinu s.c. odpovídá 20–30 mg morfinu p.o. s rychlým uvolňováním

analgeticky účinný. Analgetická účinnost roste při podání s paracetamolem nebo jinými ne-opioidními analgetiky. Maximální denní dávka je 240 mg.

Silné opioidy

Základní skupina léků pro léčbu středně silné a silné nádorové bolesti. Při výběru opioidu je potřeba individuálně zvážit aktuální pacientům stav, charakter bolesti a spektrum nejčastějších nežádoucích účinků. Dávku titrujeme postupně podle dosaženého analgetického účinku. Transdermální forma je vhodná u pacientů s poruchami pasáže gastrointestinálním traktem, na druhou stranu není vhodná u pacientů s akutní a obtížně kontrolovatelnou bolestí. K posouzení účinnosti lékových forem s řízeným uvolňováním (SR) je potřeba vyčkat dosažení vyrovnané hladiny plazmatické koncentrace, u perorálních forem to jsou 2–3 dny, u transdermálních forem 3–5 dní. U pacientů s habituální zácpou jsou preferenčně doporučovány antagonisté opioidních receptorů (naloxon).

Duální opioidní léčba je úmyslné použití dvou a více opioidů v léčbě bolesti pro rozdílný účinek na subtypech receptorů. Kombinace dvou opioidů přináší unikátní farmakologický profil a nejčastější indikací je prodloužení a optimalizace analgetického účinku. Jako jednoznačně synergická se ukazuje kombinace fentanyl + tramadol. Rotace z 300 µg TTS fentanylu na 150 µg TTS fentanylu + 360 mg morfinu přinesla onkologicky nemocným zlepšení analgetického efektu a redukci nežádoucích neurotoxicity. V kombinaci morfinu a fentanylu v nižších dávkách morfin funguje jako agonista a analgetický efekt potencuje, ve vyšších dávkách může vykazovat antagonistický efekt (8).

Rotace opioidů je změna druhu podávaného opioidu z důvodu nedostatečného analge-

tického efektu přes zvyšování dávky. Rotace je indikována i tehdy, pokud při zvyšování dávky dochází k akcentaci nežádoucích účinků (předešlým sedace, zácpy). Individuální vnímavost na jednotlivé opioidy je pravděpodobně zapříčiněna jejich působením na různých typech receptorů. Terapeutická úprava dávek vychází z ekvianalgetické tabulky (tabulka 1) (9), převod dávky je orientační, nová ekvianalgetická dávka by měla být redukována přibližně o 25 %.

Morfin je klasickým standardním lékem v léčbě silné bolesti, jeho výhodou je dostupnost v různých lékových formách. Parenterální bolusová aplikace (s.c. či i.v.) je nejrychlejší možností, jak zvládnout akutní silnou bolest. Morfin je v kombinaci s krátkodobě působícím benzodiazepinem midazolamem používán k paliativní farmakologické analgosedaci.

Morfin IR (immediate release), preparát s rychlým uvolňováním v dávce 10 a 20 mg je výhodné použít k prevenci tzv. incidentální předvídatelné ataky průlomové bolesti (převaz, transport na ozařovnu), protože analgetický efekt p.o. morfinu IR nastupuje po 20–40 minutách a maximálního účinku je dosaženo po 60 minutách.

Fentanyl v parenterální (s.c. a i.v.) se používá k sedaci a celkové anestezii, v léčbě nádorové bolesti se užívá zejména v transdermální a trans mukózní formě. Je asi 100krát účinnější než morfin, ovšem s podstatně kratším účinkem (účinek sice nastupuje rychle, ovšem i rychle odeznívá). *Transdermální fentanyl TDS* zajišťuje stabilní plasmatickou hladinu po dobu tří dnů. Tato forma ve srovnání s p.o. morfinem vykazuje výrazně nižší výskyt opioidy indukované zácpy. Další výhodou je odstranění efektu prvního průchodu játry. *Trans mukózní fentanyl* je díky svým lipofilním vlastnostem a tedy rychlému

nástupu účinku v řádu minut velmi výhodný v léčbě průlomové bolesti.

Buprenorfin je v ČR dostupný v transdermální formě pro léčbu chronické bolesti, v perorální formě k substituční terapii pacientů se závislostí na opioidech (Subutex). Z farmakologického hlediska se jedná o parciálního agonistu na μ receptorech a antagonistu na κ receptorech a do skupiny silných opioidů je zařazen z důvodu, že jeho vyšší dávky jsou ekvianalgetické jiným silným opioidům. Buprenorfin ani jeho aktivní metabolity se neakumulují v případě ledvinového selhání, je proto preferovaný u pacientům s renální insuficiencí.

Oxykodon je k dispozici v tabletách s postupným uvolňováním, kromě monokomponentního léčiva existuje na trhu i ve fixní kombinaci oxykodon/naloxon. Je použití vhodné i v léčbě neuropatické bolesti.

Oxykodon s rychlým uvolňováním od ledna 2019 jsou dostupné na našem trhu tablety v síle 5, 10 a 20 mg, které jsou určeny zejména jako rescue medikace při atace průlomové bolesti.

Oxykodon + naloxon v kombinaci 2 :1 v perorální formě je využíván u pacientů s habituální zácpou a u pacientů s opioidy indukovanou zácpou jako preferenční silné opioidní analgetikum, protože při této fixní kombinaci je zachována normální funkce střev.

Hydromorfon v ČR je dostupný pouze ve formě tobolek s prodlouženým uvolňováním.

Tapentadol je silný opioid s duálním analgetickým účinkem, s agonistickým aktivací μ -opioidních receptorů a inhibicí zpětného vychytávání noradrenalinu. Výhodný je zejména pro léčbu neuropatické bolesti, ve srovnání s oxycontinem vykazuje lepší profil gastrointestinální toxicity.

Nežádoucí účinky opioidů a jejich management

Nejčastější nežádoucí účinky při léčbě opioidy jsou zácpa, nevolnost až zvracení a únava. Kromě zácpy je většina nežádoucích účinků pouze přechodného trvání. Nežádoucí účinky v průběhu léčby opioidy nejsou většinou důvodem k jejímu ukončení, ale vyžadují správnou terapeutickou intervenci.

Opioidy indukovaná zácpa (OBD-opioid induced bowel dysfunction) je jeden z nejčastějších nežádoucích účinků pravidelného užívání sil-

ných opioidů při léčbě nádorové bolesti. Opioidy indukovaná zácpa je způsobena lokální vazbou opioidu na opioidní receptor uložený ve sliznici střeva, zejména v oblasti plexus myentericus. Symptomatickým řešením je dodržování antiobstipčního režimu a užívání laxativ. Částečnou pomoc přineslo zavedení transdermálních forem fentanyl. U pacientů s habituální obstipací či zácpou vzniklou před nasazením opioidů je výhodné nasadit kombinovaný preparát, který kromě oxycodonu obsahuje i naloxon. Naloxon při prostupu střevní sliznicí antagonizuje lokální vazbu opioidu na receptory a tím odstraňuje projevy OBD.

Nauzea a zvracení patří k reverzibilním nežádoucím účinkům, jejichž intenzita klesá s dobou užívání. Při zahájení terapie v případě výskytu nežádoucích účinků je vhodné krátkodobě (3–5 dní) užívání perorálních antiemetik (metoclopramid, thiethylperazin, haloperidol event. setrony). Při dlouhodobějším přetrvávání je nutné provést rotaci opioidu.

Únava a snížení kognitivních funkcí na počátku užívání opioidní medikace je velmi častý nežádoucí účinek, který většinou nevyžaduje specifickou léčbu. Pokud sedativní vliv neodezní v řádu dní s rozvojem tolerance může být známkou neadekvátní dávky opioidu.

Opioidy indukovaná hyperalgezie (OIH) představuje vzácný syndrom, kdy dochází podáváním opioidů k nociceptivní senzitivizaci, která je charakterizovaná paradoxní odpovědí a zvýšenou bolestí po podání opioidů. Odstranění OIH lze dosáhnout redukcí dávky, rotací opioidu či použitím některých modulátorů NMDA (N-methyl D-aspartát), např. ketamin či methadon.

Útlum dechového centra je raritní nežádoucí účinek, který ruší podání antidota naloxonu. Je potřeba pamatovat na to, že polčas naloxonu je ve srovnání s ostatními opioidy kratší (30 minut), proto hrozí opakování deprese dechového centra. Samozřejmostí je do odeznění pobyt na monitorovaném lůžku.

Retence moči se vyskytuje hlavně u starších mužů s hypertrofií prostaty, nemocní mají narušený subjektivní pocit náplně močového měchýře.

Pruritus se objevuje během několika hodin po aplikaci, intenzita je závislá na velikosti dávky a snižuje se s délkou léčby. Je dobře ovlivnitelný antihistaminiky.

Koanalgetika (pomocná analgetika) v léčbě neuropatické bolesti

Jedná se o skupinu léků, primárně indikovaných pro jiný typ onemocnění než léčba bolesti, ale pro svůj specifický efekt mají v léčbě nádorové bolesti své pevné místo.

V léčbě neuropatické bolesti se do první linie řadí gabapentin, pregabalin a tricyklická antidepresiva, k lékům druhé volby patří opioidy (oxycodon, tramadol, buprenorphin a tapentadol).

Amitriptylin je tricyklické antidepresivum, optimální dávka se postupně titruje, maximálně do 100 mg denně. K nežádoucím účinkům patří anticholinergní příznaky (tachykardie, zvýšená teplota, rozšířené zornice). Pro svůj sedativní účinek je vhodné dávkování na noc.

Gabapentin inhibuje napětově řízené vápníkové kanály a zesiluje GABAergní tlumivé účinky. Iničiální dávka je 300 mg na noc a podle tolerance se postupně titruje v řádu několika týdnů do účinné analgetické dávky, která je v rozmezí 900–3 600 mg rozdělené do třech dávek. K nejčastějším nežádoucím účinkům patří somnolence a závratě.

Pregabalin k dosažení dostatečného účinku je nutné dávku také titrovat s ohledem na nežádoucí účinky, počáteční dávka je 2× 75 mg, maximální účinná dávka je 600 mg denně. Obvykle je léčba pregabalinem lépe snášena než léčba gabapentinem. Nově od roku 2018 je hrazen gabapentin a pregabalin v indikaci léčba periferní neuropatické bez preskripčního omezení odbornosti.

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy mají v léčbě nádorové bolesti široké uplatnění. Zmírňují bolest při napínání jaterního pouzdra u metastatického postižení, jsou metodou první volby u pacientů s cefaleou při nitrolební hypertenzi s mozkovými metastázami a primárními mozkovými nádory s edémem. U počínající transversální léze míšní jsou klíčové před uskutečněním spondylochirurgického zákroku či radioterapie. Dobrý koanalgetický efekt mají u pacientů při infiltraci nervů, nervových plexů a u bolesti způsobené prorůstáním nádoru do dutých orgánů. V ekvivalenčních dávkách nejčastěji používáme dexamethason 8–16 mg, methylprednison 40 mg a prednison 20–40 mg. K vedlejším efektům kortikoidní terapie patří rozvoj steroidního

diabetu, imunosuprese, hypertenze, cushingoidního facies a habitu, myopatie, hypokalemie a hypernatremie. Vzhledem k závažným nežádoucím účinkům je nutné po iničiální léčbě dávky redukovat na nejnižší možnou efektivní dávku účinnou ke kontrole symptomů.

Kanabinoidy

Kanabinoidy jsou přírodní léky vyrobené z léčebného konopí, které mají analgetický potenciál jako adjuvantní analgetika k základní farmakoterapii s opioidy, tzv. opioid sparing efekt. Pro léčebné použití se používají usušené rostliny *Cannabis sativa* L. (konopí seté) a *Cannabis indica* L. (konopí indické). Hlavními účinnými látkami jsou delta-9-trans-tetrahydrokanabinol (THC) a kanabidiol (CBD). Obsah účinných látek se může pohybovat od 0,3 % do 21 % u THC a od 0,1 % do 19 % u CBD. K dalším pozitivním účinkům kanabinoidů výhodných u onkologických pacientů patří anxiolytický a antiemetický, zlepšení kvality spánku či chuti k jídlu. Na našem trhu je pro léčebné použití konopí legálně dostupné pro pacienty v podobě individuálně připraveného léčivého přípravku (IPLP) vydávaného v lékárnách. Konopí lze užívat perorálně v tobolkách, lokálně v mastech či pomocí vaporizéru.

Bone modifying agents při léčbě kostních metastáz

Kostní metastázy jsou u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním častou komplikací, která se podílí na vyšší morbiditě i mortalitě, zhoršují kvalitu života, způsobují bolest – jedná se převážně o nociceptivní somatickou bolest, často je přítomná i neuropatická složka. Kostní metastázy vedou k hyperkalcemii, omezují hybnost a snižují kvalitu života. Systémová terapie kostních metastáz zahrnuje léky ovlivňující metabolismus kostí – tzv. *bone modifying agents* (BMA), mezi které patří bisfosfonáty (ibandronát, pamidronát, klodronát a zoledronát) a monoklonální protilátka denosumab. Tato léčiva redukuje komplikace nádorového postižení skeletu (tzv. *skeletal related events* – SRE), mezi které se řadí vznik patologické fraktury, míšní komprese, nutnost paliativní radioterapie či operačního řešení kostní metastázy.

Bisfosfonáty jsou syntetické látky strukturně příbuzné pyrofosfátům. Nejdůležitějším účinkem bisfosfonátů je inhibice aktivovaných osteoklastů, kvantitativní pokles osteoklastů

přímým cytotoxickým účinkem a také inhibicí dozrávání prekurzoru osteoklastu. Bisfosfonáty jsou dostupné ve dvou aplikačních formách, parenterální (klodronát, pamidronát, ibandronát, zoledronát) i perorální (klodronát, ibandronát). Compliance pacientů s perorálním užíváním je komplikována dalšími aspekty (velikost tablet, užívání nalačno, povinný třicetiminutový interval do dalšího jídla, dyspepsie), proto je i dle mezinárodních doporučení preferováno parenterální podání. Kromě gastrointestinální toxicity je u intravenózního podání bisfosfonátu (u perorálního podání nebylo dokumentováno) nutné monitorovat renální funkce před každou aplikací. Snížení dávky a zpomalení rychlosti aplikace snižuje akutní toxicitu, prodloužení intervalu mezi jednotlivými aplikacemi snižuje chronickou toxicitu. Optimální frekvence dávkování zoledronátu je často diskutována, dle posledních randomizovaných studií byla potvrzena srovnatelná účinnost a nižší toxicita v intervalu á 12 týdnů ve srovnání s všeobecně žitým intervalem á 4 týdny (10).

Denosumab je plně humánní monoklonální protilátka, která vazbou na RANKL (ligand pro receptor aktivátoru nukleárního faktoru kB) zabraňuje aktivaci receptoru RANK na osteoklastech a jejich prekurzorech a tlumí tak osteoklastickou osteoresorpci. Denosumab je dostupný v lékové formě pro podkožní podání (120 mg á 4 týdny). Před zahájením léčby je nutné upravit existující hypokalcemii a během léčby udržovat normokalcemii dostatečným příjmem vápníku a vitamínu D (1 200 mg a 800 IU). Denosumab není vylučován ledvinami, takže při jeho aplikaci není nutné kontrolovat renální funkce či

upravovat dávku dle clearance kreatininu. Osteonekróza čelisti (Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw) je vzácná komplikace užívání BMA, která dle epidemiologických studií nepřesahuje řád jednotek procent v závislosti na zvoleném bisfosfonátu a délce užívání. Tato komplikace je definována *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* jako nekrotická kost vzniklá při nebo po používání bisfosfonátů/denosumabu, bez předchozího ozáření čelistí nebo bez dřívější přítomnosti kostní metastázy, přičemž se kostní defekt nehojí déle než 8 týdnů. Vzhledem k obtížnosti léčby osteonekrózy čelisti je zásadní preventivní přístup a před zahájením léčby pomocí BMA je indikované odeslat pacienta ke stomatologovi k provedení sanace chrupu a zároveň ho informovat o plánovaném zahájení léčby BMA. Všechny invazivní stomatologické zákroky musí být prováděny pod clonou antibiotik.

Průlomová bolest (epizodická bolest)

Průlomová bolest je definovaná jako přechodné vzplanutí bolesti silné intenzity, která přichází spontánně nebo je vyvolána působením specifického předvídatelného (pohyb, převaz) nebo nepředvídatelného faktoru (kýchnutí), při dobře zavedené analgetické terapii základní bolesti. Má náhlý začátek, vyšší intenzitu a krátkou dobu trvání (většinou do 30 minut). Frekvence výskytu je různá, při čtyřech a více atakách za den je indikováno navýšení základní analgetické medikace. K neefektivnější záchranné (rescue) medikaci s rychlým nástupem patří transkukózní formy fentanylu.

K dispozici jsou na trhu v různých aplikačních formách: nosní sprej, tablety k sublingvální aplikaci, efervescentní tablety k bukalní aplikaci nebo bukalní film. Optimální dávku k léčbě bolestivé ataky je nutné u každého pacienta individuálně titrovat.

Invazivní anesteziologická léčba nádorové bolesti

Má své místo u pacientů s refrakterní bolestí lokalizované do jedné oblasti, které se nedaří zvládnout systémově podávanými silnými opioidy a koanalgetiky. V praxi se užívají katetrové techniky s aplikací léků (nejčastěji opioidy v kombinaci s lokálními anestetiky) do epidurálního či subarachnoidálního prostoru.

Závěr

Bolest je jedním z nejzávažnějších symptomů onkologického onemocnění, který významně ovlivňuje denní aktivity a kvalitu života pacienta. Přístup k léčbě bolesti by měl být multimodální a multidisciplinární, vždy se snahou bolest dobře „zmapovat“ v kontextu nádorového onemocnění konkrétního pacienta, ostatních symptomů jeho nemoci i další léčby. Jedině tak může být léčba vedena účelně a efektivně. K dosažení účinné analgetapie je nutná pravidelná reevaluace efektu léčby, spolu s prevencí a aktivním řešením nežádoucích účinků této terapie. Základní principy léčby bolesti by měl znát každý lékař, který se setkává s onkologicky nemocnými pacienty. V případě refrakterní a obtížně kontrolovatelné bolesti je na místě kontaktovat specialistu algeziologa.

LITERATURA

- Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet* 2011; 377: 2236–2247.
- Syrjala KL, Jensen MP, Mendoza ME, et al. Psychological and behavioral approaches to cancer pain management. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1703–1711.
- Hakl M. Léčba bolesti (Současné přístupy k léčbě bolesti a bolestivých syndromů). Praha: Mladá fronta, 2013: 237 s.
- Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, et al. Pain Measurement Tools and Methods in Clinical Research in Palliative Care: Recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002; 23: 239–255.
- Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *Jama* 1995; 274: 1870–1873.
- Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician* 2010; 56: 514–517, e202–515.
- Vardy J, Agar M. Nonopioid Drugs in the Treatment of Cancer Pain. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32: 1677–1690.
- Kozák J, Lejčko J, Vrba I a kol. Opioidy. Praha: Mladá fronta, 2018: 464 s.
- Farmakoterapie nádorové bolesti. Linkos [online] Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/24-32-farmakoterapie-nadorove-bolesti/>
- Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 317(1): 48–58.