

1 Úvod

Bolest představuje jeden z nejzávažnějších projevů nádorového onemocnění. Zásadním způsobem ovlivňuje kvalitu života onkologicky nemocných. Je odpovědností lékaře, který o onkologicky nemocného pečuje, bolesti věnovat pozornost a účinně ji tišit.

2 Cíle léčby onkologické bolesti

Při léčbě onkologické bolesti si klademe následující cíle

- Zajištění bezbolestného spánku (dosažitelný cíl u všech nemocných)
- Úleva od bolesti v klidu (dosažitelný cíl u naprosté většiny nemocných)
- Úleva od bolesti při pohybu (dosažitelný cíl u většiny nemocných)

Úleva od bolesti obvykle neznamená úplnou bezbolestnost, ale zmírnění bolesti na dobře snesitelnou míru. Cílem je, aby bolest pacienta výrazně neomezovala v jeho aktivitách a negativně neovlivňovala jeho prožívání.

3 Předpoklady úspěšné léčby onkologické bolesti

- Systematické a komplexní zhodnocení bolestivého stavu (podle charakteru, časového průběhu, vztahu k nádorovému onemocnění a jeho léčbě, účinnosti dosavadní analgetické léčby)
- Zasazení léčby bolesti do komplexního plánu onkologické léčby (s optimálním využitím postupů protinádorové léčby)
- Podpůrná komunikace a psychologická a sociální podpora, která zohledňuje, v jaké fázi nemoci se pacient nachází a jak se na svou situaci adaptoval.
- Využití farmakologických a nefarmakologických postupů v léčbě bolesti
- Pravidelné sledování analgetického účinku, nežádoucích účinků a řešení těchto nežádoucích účinků.
- Včasné odeslání nemocného na specializované pracoviště léčby bolesti v případě nedostatečné odpovědi na analgetickou léčbu

4 Hodnocení bolesti

- Bolest onkologických pacientů má obvykle charakter chronické bolesti, kde kromě přetrvávajícího tkáňového poškození hrají významnou roli psychické, sociální a spirituální aspekty.
- Má-li být léčba bolesti racionální, je nutné provést podrobnou charakteristiku bolestivého stavu:
- Příčina bolesti (je bolest vyvolána nádorem? protinádorovou léčbou? nemá souvislost s nádorem?)
- Typ bolesti: somatická, viscerální, neuropatická, smíšená
- Časový průběh bolesti: trvalá stabilní, trvalá s kolísavou intenzitou, intermitentní bolest
- Intenzita bolesti
- Pro hodnocení intenzity bolesti se v MOÚ Brno používá slovní hodnocení pomocí kategorií: „žádná – mírná – středně silná – silná – nesnesitelná“.
- U každého pacienta je třeba ověřit, zda je schopen intenzitu své bolesti navrženým způsobem vyjádřit a zda je při hodnocení schopen odlišit intenzitu bolesti (nocicepce) od celkového diskomfortu a frustrace.
- Intenzita bolesti se může během dne měnit, nejčastěji v návaznosti na pohyb a denní aktivity. Specifický problém, který je potřeba zohlednit při hodnocení intenzity bolesti představuje fenomén průlomové bolesti (viz Management průlomové bolesti).

5 Základní typy nádorové bolesti

Z hlediska volby léčebného postupu je klinicky významné dělení bolesti podle převažujícího patofyziologického mechanismu.

- **Bolest nocicepční somatická:** vyvolaná drážděním nervových zakončení (nociceptorů) v místě tkáňového poškození. Je obvykle dobře lokalizovaná v místě poškození. Příklady: kostní bolest, nádory prorůstající do měkkých tkání, exulcerované kožní nádory)
- **Bolest nocicepční viscerální:** Bolest vyvolaná infiltrací, útlakem, zúžením distenzí v orgánech dutiny břišní a malé pánve. Bolest je obvykle neostře lokalizovaná, někdy pacientem udávaná na jiném místě na povrchu

těla jako tzv. „přenesená“ bolest. Příklady: nádorové postižení slinivky břišní, střev, jater, močových a močového měchýře

- **Bolest neuropatická:** vzniká v důsledku poškození periferního nebo centrálního nervového systému. Často současně nacházíme i jiné senzomotorické poruchy. Příklady: útlak nebo infiltrace nervových kořenů, plexů, míchy, axonální poškození po chemoterapii a radioterapii, například polyneuropatie indukovaná chemoterapií.
- **Bolest smíšená:** má současně vlastnosti nociceptorové i neuropatické bolesti. Příklady: nádor v oblasti malé pánve, který prorůstá do kostí a svalů pánevní stěny a současně destruuje nervové pleteně

6 Léčba nádorové bolesti

Pokud je to možné, je třeba vždy využívat **protinádorové (kauzální) léčby** k zmenšení velikosti nádoru, popř. jeho aktivity. Současně s protinádorovou léčbou a také při přetrvávání bolesti po jejím ukončení využíváme **symptomatické postupy léčby bolesti**.

Symptomatické postupy léčby bolesti

- Systémové podávání analgetik a koanalgetik
- Metody regionální analgezie
- Neuroablativní postupy (např. neurolyza ganglií sympatiku)
- RHB a fyzikální léčba
- Psychologické postupy (např. relaxace, řízená imaginace, kognitivně behaviorální terapie)

Základní metodou symptomatické léčby nádorové bolesti je farmakoterapie

7 Obecná pravidla farmakologické léčby (NCCN 2022)

1. Při léčbě se řídíme především pacientovým údajem o intenzitě a charakteru bolesti
2. Při volbě analgetika vycházíme z typu bolesti (somatická, viscerální, neuropatická, smíšená – viz výše) a intenzity bolesti
3. Léčbu somatické, viscerální a smíšené bolesti zahajujeme podáním analgetik.
4. Analgetika volíme podle intenzity bolesti. Schematicky tento přístup znázorňuje třístupňový analgetický „žebříček“ WHO (viz schéma 1). Při mírné bolesti zahajujeme léčbu analgetiky 1. stupně, při středně silné bolesti volíme analgetika 2. stupně (obvykle v kombinaci s analgetiky 1. stupně). Při silné bolesti podáváme analgetika 3. stupně.
5. Pomocné léky („adjuvantní analgetika“, „koanalgetika“) podáváme současně s analgetiky podle charakteru bolesti.
6. V léčbě neuropatické a smíšené bolesti zahajujeme léčbu podáváním koanalgetik pro léčbu neuropatické bolesti (antikonvulziva, antidepresiva) a v případě nedostatečného efektu přidáváme analgetika (obvykle 2. nebo 3. stupně)
7. Při trvalé bolesti podáváme analgetika v pravidelných časových intervalech („podle hodin“). Délka intervalu závisí na farmakokinetických vlastnostech jednotlivých léků a lékových forem.
8. Dávku analgetika stanovujeme vždy individuálně podle analgetického účinku a nežádoucích účinků.
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 menší část nemocných potřebuje k tlumení chronické bolesti injekční analgetika. Léky lze podávat formou jednotlivých dávek v pravidelných intervalech nebo formou kontinuální subkutánní nebo intravenózní infuze.
11. Pravidelně hodnotíme 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 či potravinových doplňků na bolest a uklidnění.

Schéma 1: Analgetický žebříček WHO

I. stupeň – mírná bolest		II. stupeň – středně silná bolest	III. stupeň – silná bolest
Neopioidní analgetikum		Slabé opioidy	Silný opioid
		+ neopioidní analgetikum	± neopioidní analgetikum
± koanalgetika			

8 Analgetika I. stupně žebříčku WHO (neopioidní analgetika)

- Jsou indikovány v monoterapii k léčbě mírné a středně silné nocicepční somatické a viscerální bolesti. Pro léčbu silné bolesti je třeba vždy kombinace s opioidy.
- Pokud po nasazení těchto léků v maximální dávce není během 1-2 dní dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je indikován přechod na analgetika II. nebo III. stupně žebříčku dle WHO.
- Zvyšování dávek neopioidních analgetik nad uvedenou maximální denní dávku obvykle nevede k posílení analgetického účinku, ale pouze zvyšuje riziko závažných nežádoucích účinků.
- Mezi pacienty existuje velká interindividuální variabilita nejen analgetického účinku, ale také výskytu nežádoucích účinků jednotlivých analgetik. Při nedostatečném efektu nebo špatné toleranci daného léčiva je někdy vhodné postupně zkusit jiné neopioidní analgetikum.
- V léčbě nádorové bolesti je při pravidelném dlouhodobém užívání třeba zvýšené opatrnosti s ohledem na obecně vyšší riziko renální, gastrointestinální a kardiální toxicity, stejně jako obecně vyšší riziko trombocytopenie a krvácivých komplikací.
- Kombinace paracetamolu nebo metamizolu s nesteroidními antiflogistiky (NSA) zvyšuje analgetický účinek.
- Kombinace paracetamolu a metamizolu není racionální a není evidence pro její účinnost.
- Kombinace více typů nesteroidních antiflogistik není racionální a zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

Tabulka č. 1: Přehled nejčastěji užívaných neopioidních analgetik

Analgetika – antipyretika					
Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
Paracetamol	p.o., p.r.	30 min	4× 500-1000	4× 1000	Při pravidelném podávání po dobu delší než 2 týdny by denní dávka neměla překračovat 3 g
Metamizol	p.o., i.v.	30 min	4× 500	6× 1000	Při dlouhodobé léčbě riziko závažné agranulocytózy
COX 2 neselektivní NSA					
Ibuprofen	p.o.	15-20 min	4× 400	4× 600	
Diclofenac	p.o., p.r., i.m., i.v.	30 min	3× 50	3× 50	
Naproxen	p.o.	2 h	2× 250	2× 500	
Indometacin	p.r.	60 min	2× 50	2× 100	

Pozn. V léčbě nádorové bolesti lze použít i další COX 2 neselektivní NSA (např. dexibuprofen, aceklofenak, dexketoprofen atd.). S jejich použitím v léčbě nádorové bolesti je však méně zkušeností a neexistuje evidence o jejich superioritě ve srovnání s výše uvedenými NSA.

COX 2 preferenční NSA

Nimesulid	p.o.	400 min	2× 100	2× 100	Není vhodný k dlouhodobé léčbě kvůli riziku závažné jaterní toxicity. Schválen pro užívání 200 mg denně pouze na 14 dní.
Meloxicam	p.o., p.r.	90 min	1× 15	1× 15	.

9 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 (viz tabulka č.2). Obvykle další zvyšování analgetické dávky 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 několika dnů dosaženo zmírnění bolesti na snesitelnou míru, je třeba zvážit přechod na analgetika III.stupně dle WHO.
- Narůstá evidence, že i v případě středně silné nádorové bolesti je výhodnější zahájit léčbu přímo malými dávkami silných opioidů než podávat tramadol a paracetamol (Bandieri 2016).
- V případě silné bolesti způsobené nádorem je indikováno podání silných opioidů (analgetika III. stupně dle WHO) bez předchozí léčby slabými opioidy.

Tabulka č. 2: Přehled slabých opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá počáteční dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)
Kodein	p.o.	30-60 min	4× 30	4× 60
Dihydrokodein	p.o.	2-3 h	2× 60	2× 120
Tramadol	p.o., p.r., i.v., i.m., s.c.	20-30 min	4× 50	2× 200

10 Analgetika III. stupně analgetického žebříčku WHO („silné“ opioidy)

- Silné opioidy jsou základní lékovou skupinou pro léčbu silné nádorové bolesti.
- 60-90 % onkologických pacientů v pokročilé fázi onemocnění trpí bolestmi, které vyžadují léčbu silnými opioidy.
- Silné opioidy jsou indikovány vždy, když se bolest nedaří zmírnit slabšími analgetiky (slabými 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 č. 3. Pokud při dané dávce není bolest dostatečně tlumena, zvýšíme dávku o 30-50 %.

- K nalezení účinné dávky jsou výhodnější lékové formy s rychlým uvolňováním. Při použití lékových forem s řízeným uvolňováním je třeba k posouzení účinnosti dané dávky vyčkat až do dosažení vyrovnané plazmatické koncentrace (u perorálních forem s řízeným uvolňováním morfinu, hydromorfonu a oxycodonu a tepentadolu 3 dny, u transdermálního fentanylu a buprenorfinu 5-7 dní, u metadonu 7 dní). Teprve potom lze rozhodnout o potřebě navýšení dávky.
- Je výhodné kombinovat silné opioidy s neopioidními analgetiky a koanalgetiky.
- Obvykle není přínosné kombinovat v dlouhodobé pravidelné medikaci silné a slabé opioidy. Existují data, že kombinace transdermálního fentanylu a tramadolu může být v některých klinických situacích výhodná (Marinangeli 2007). Tento postup ale zatím nelze považovat za standardní.
- 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.
- Kombinace dvou silných opioidů (tzv. duální opioidní terapie) může být za některých okolností výhodná. V kontextu nádorové bolesti se nejčastěji užívá kombinace Fentanyl TDS a Oxycodon (Mercadante 2014) nebo silný opioid a metadon (Duarte 2021)
- Nejvyšší denní dávka není u silných opioidů stanovena. U většiny pacientů s nádorovou bolestí je ale dosaženo uspokojivé kontroly bolesti denní dávkou ≤ 300 mg ekvivalentu morfinu p.o. Tuto dávku je třeba považovat za "relativní stropovou dávku" Pokud bolest pacienta vyžaduje dávky výrazně vyšší, je třeba pátrat po další příčině (např. výrazný psychický nebo existenciální distres, maladaptace na situaci nádorové nemoci nebo rozvoj tolerance nebo opioidy indukované hyperalgie).
- Mezi pacienty existuje velká variabilita účinku a nežádoucích účinků jednotlivých opioidů. Při nevýhodném poměru analgezie a nežádoucích účinků a/ nebo vzniku tolerance na určitý opioid, je výhodné vyměnit za jiný opioid (tzv. „rotace opioidů“).
- Při stanovení dávky nového opioidu vycházíme z ekvianalgetické dávky (dávky různých analgetik se stejným analgetickým účinkem). Viz tabulka č. 3. Vypočítanou dávku nového opioidu vzhledem k nekompletní zkřížené toleranci obvykle redukuje o 30 % a následně titrujeme dle účinku a nežádoucích účinků (Schuster 2018).

Tabulka č. 3: Přehled silných opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Trvání účinku	Max. dávka	Poznámka
Morfin s rychlým uvolňováním	p.o., p.r., s.c., i.m., i.v.	20-30 min	10 mg á 4 hod	Není stanovena	Ekvianalgetické poměrné dávky: p.o.: p.r. = 1: 1 p.o.: s.c. = 2-3: 1 p.o.: i.v. = 3: 1 Intramuskulární podání morfinu je třeba považovat za obsoletní.
Morfin s řízeným uvolňováním	p.o., p.r.	3-5 h	30 mg á 12 hod	Není stanovena	
Fentanyl TTS	náplast	8-12 h	25ug/h	Není stanovena	
Oxycodon s řízeným uvolňováním	p.o.,	1-3 h	10 mg á 12 hod	Není stanovena	
Oxycodon s rychlým uvolňováním	p.o.	30 minut	5-10 mg	Není stanovena	

Buprenorfin TDS	náplast	10-12 h	35ug/h	140 ug/h	
Hydromorfon s řízeným uvolňováním	p.o.	3-5 h	4-6 mg á 12 hod	Není stanovena	
Tapentadol s řízeným uvolňováním	p.o.	3-6 h	50 mg á 12 h	500 mg	zvýšená úhrada *
Tapentadol s rychlým uvolňováním	p.o.	60-90 min	50 mg á 4-6 h	500-700 mg	
Metadon	p.o.	15-20 min	2 mg á 8-12 h	Není stanovena	Velká variabilita biologického poločasu (8-45 h).

Poznámka

*tapentadol s řízeným uvolňováním je aktuálně hrazen na zvýšenou úhradu z prostředků veřejného pojištění v indikaci léčby silné chronické nenádorové bolesti u pacientů, u kterých došlo k přerušení léčby silnými opioidy (oxykodon, fentanyl, buprenorfin, hydromorfon) a to z důvodu nežádoucích účinků řádně zaznamenaných v klinické dokumentaci a spojených prokazatelně s touto léčbou.

Tabulka č. 4 Ekvianalgetické dávky opioidů

Základním porovnávacím parametrem je dávka 10 mg morfinu i.v./s.c. Přepočítání má orientační hodnotu a je nutno brát v úvahu četné faktory (věk, aktuální bolest, vedlejší efekty, vnímavost k opioidům, cestu podání, opioid, na který se rotuje). Podle toho je třeba vypočtenou dávku následně přizpůsobit.

Morfin i.v. s.c.	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p.o.	30	60	90	120	150	180	240	300	600
Morfin i.v.	7,5	15	20	25	35	40	55	70	140
Fentanyl TTS v mg/24 hod	0,3	0,6		1,2		1,8	2,4	3,0	6,0
Oxykodon p.o.	20	40	60	80	100	120	160	200	400
Buprenorfin TDS µg/hod		35	52,5	70	87,5	105	140		
Hydromorfon p.o.	6	12	18	24	30	36	48	60	120
Tapentadol	100	200	300	400	500				
Metadon	Relativní analgetická potence metadonu při rotaci závisí na dávce původního opioidu. S narůstající dávkou původního opioidu relativní potence (převodní poměr) narůstá. Možné strategie rotace z jiného opioidu na metadon jsou uvedeny v tabulce č.5.								

Tabulka č.5 Základní strategie rotace z jiného opioidu na metadon (Sláma 2020)

Překrývání s odstupňováním	Den 1
----------------------------	-------

ekvianalgetickým poměrem („overlap strategy“)	Sniž původní opioid o třetinu; zahaj podávání metadonu po 8 hodinách. Pro výpočet denní dávky metadonu použij následující poměr: 4:1 <90 mg morfinového ekvivalentu (OME) 8:1 90-300 mg OME 10:1 >300 mg OME 20:1 >1000 mg OME Den 2 Pokud je bolest dobře zmírněná, sniž dávku původního opioidu na 30% původní dávky; dávku metadonu zvyšuj pouze v případě středně silné až silné bolesti. Řešení průlomové bolesti pomoci krátkodobě působících lékových forem opioidů (morfin IR, TMF) Den 3 Vysaď původní opioid. Metadon zvyšuj pouze při objevení středně silné až silné bolesti. Jako záchrannou dávku lze podat 10% celkové dávky metadonu, nejvýše 3x denně
Ukončení – zahájení s odstupňovaným ekvianalgetickým poměrem („stop-start strategy“)	Vysaď původní opioid Začni podávat metadon v denní dávce stanovené podle dávky původního opioidu (nejvýše ale 30 mg/den): 4:1 <90 mg morfinového ekvivalentu (OME) 8:1 90-300 mg OME 10:1 >300 mg OME 20:1 >1000 mg OME Denní dávku metadonu rozděľ do 3 dávek (po 8 h) Jako záchrannou medikaci užíj 15% denní dávky metadonu, nejvýše 4x denně
Ukončení –zahájení s podáváním metadonu dle potřeby	Vysaď původní opioid Začni podávat metadon v jedné denní dávce odpovídající 10% OME původního opioidu; nejvýše však 30 mg denně V případě středně silné až silné bolesti podávej jako záchrannou dávku metadon (10 % denní dávky) nejvýše každé 3 hodiny V den 6 rozděľ celkovou dávku metadonu za posledních 48 hodin (den 4+5) na čtvrtinu a tuto dávku dále podávej po 12 h.
Při výpočtu dávky metadonu se vychází z denní dávky původního opioidu vyjádřené jako analgetický ekvivalent perorálního morfinu (oral morphine equivalent – OME)	

11 Management epizodické (průlomové) bolesti

Intenzita bolesti u většiny pacientů s chronickou bolestí průběhu dne významně kolísá. Období relativně dobře zmírněné bolesti se střídají s epizodami, kdy pacient vnímá bolest jako silnou a velmi nepříjemnou. Příčinou těchto epizodických zhoršení intenzity bolesti mohou být faktory, které souvisí:

- **s etiopatogenezí bolestivého stavu** (např. pohybem vyvolaná bolest při lokální zánětlivé hyperalgezií u kostních metastáz nebo kolikovitě bolesti při interferenci nádoru s peristaltickou vlnou)
- **s vnímáním a tolerancí bolesti na straně pacienta** (únavy, úzkost, deprese a frustrace významně ovlivňují zpracování nocicepční aferentace a snižují toleranci bolesti)

- **s farmakokinetikou podávané analgetické léčby** (např. přechodný pokles plazmatické koncentrace analgetika pod terapeutickou hladinu při nesprávném dávkovém intervalu).

V posledních letech se především v kontextu nádorové bolesti ujalo označení „průlomová“ bolest (breakthrough pain). Klasická definice charakterizuje průlomovou bolest (PB) jako „transitorní exacerbaci bolesti, která nastupuje buď spontánně nebo v závislosti na specifickém předvídatelném nebo nepředvídatelném vyvolávajícím faktoru i přes stabilně a adekvátně kontrolovanou základní bolest“.

Průlomová bolest je souhrnným označením pro heterogenní skupinu bolestivých stavů. Z hlediska patogenetického mechanismu může být PB nociceptivní somatická (např. kostní metastázy), nocieptivní viscerální (např. distenze nebo okluze střeva), neuropatická komprese nervových kořenů, hyperestetické oblasti) nebo smíšená (komprese obratlů).

Definice PB zahrnuje spontánní i incidentální bolest.

- **Incidentální** bolest je vázaná na identifikovatelnou vyvolávající příčinu, např. pohybové aktivity, fyzickou zátěž, defekace, mikce a kašel.
- **Spontánní** bolest se objevuje nečekaně, bez vyvolávající příčiny

U každého pacienta s epizodickými bolestmi je třeba individuálně nalézt účinnou strategii léčby. Základní strategie léčby průlomové bolesti jsou:

- „Kauzální“ léčba vyvolávající příčiny (např. antitusika, laxativa jako profylaxe zácpy, osteosyntéza patologické fraktury, kyfoplastika, analgetická radioterapie, francouzské hole, chodítka atd.)
- Optimalizace pravidelné „bazální“ analgetické medikace. Je vhodné především při výskytu epizod průlomové bolesti kratších než 10 minut a při výskytu ≥ 4 epizod průlomové bolesti za den).
- Podání „záchranné“ dávky rychle působícího opioidního nebo nepioidního analgetika navíc k pravidelné „bazální“ medikaci.

11.1 „Záchranná“ analgetická dávka

Při volbě záchranné dávky analgetika je třeba vycházet z intenzity a délky trvání epizody průlomové bolesti. Analgetický účinek a rychlost nástupu účinku by měla odpovídat charakteru epizody PB. Při použití neopioidních analgetik je třeba počítat s nástupem účinku po 10-15 minutách při parenterálním podání a 20-40 minutách při perorálním podání. Zásadní přínos v léčbě PB znamenají transmukózní formy fentanylu (TMF). Tyto lékové formy lze bezpečně podat u pacientů, kteří již mají určitý stupeň tolerance na opioidy (dle SPC lze TMF podat u pacientů léčených ekvivalentem ≥ 60 mg perorálního morfinu p.o.). Velikost záchranné dávky opioidu je třeba individuálně nastavit. U perorálního a parenterálního morfinu se tato dávka pohybuje v rozmezí 10-20% celkové denní dávky. Základní charakteristiky opioidů užívaných v léčbě průlomové bolesti uvádí tabulka č.2.4.

Tabulka č.6 Opioidy užívané v léčbě průlomové nádorové bolesti

Opioid	Dávka	Nástup účinku (minuty)
tramadol i.v./s.c.	50-100 mg	5-10
tramadol p.o.	50-100 mg	30-40
morfin i.v.	10-15 % denní dávky (OME)	5-10
morfin s.c.	10-15 % denní dávky	15
morfin IR p.o.	10-15 % denní dávky	20-40
oxycodone IR p.o.	10-15 % denní dávky	30
metadon	10 % denní dávky	10-15 (riziko kumulace a pozdních nežádoucích účinků)
sublingvální fentanyl (tbl.)	100-800 mcg (vždy individuální titrace)	15
bukální fentanyl (tbl.)	100-800 mcg	15

bukální fentanyl (film)	100-800 mcg	15
nasální fentanyl (sprej)	50-400 mcg	10-15

11.2 Epizodická/průlomová bolest očekávatelná

Pokud u nemocného dochází ke vzplanutí bolesti pravidelně a očekávatelně při některých pohybech nebo činnostech, lze v některých případech pacienta před danou epizodou bolesti preventivně „premedikovat“.

- U opioidů se doporučuje jednorázově 10–20% celkové denní dávky, u neopiodiních analgetik cca 30% celkové denní dávky;
- dávku je třeba podat v náležitém časovém předstihu (injekce minimálně 10 minut, TMF 15 minut, perorální formy 30 minut)

11.3 Epizodická/průlomová bolest neočekávatelná

Při epizodách silné průlomové bolesti, které nejsou predikovatelné, kombinujeme dvě základní strategie:

- *Zvýšení denní dávky pravidelně podávaných analgetik* (u opioidů obvykle o 30–50 %), u neopiodiních analgetik až na úroveň stropové dávky;
- podání tzv. *záchranné dávky*, tedy dávky rychle působícího analgetika. U opioidů obvykle stačí 10–20% celkové denní dávky, někdy však až 50 % této dávky. U neopiodiních analgetik se obvykle doporučuje cca 30% celkové denní dávky. Je však třeba opatrnosti, abychom nepřekračovali maximální denní bezpečnou dávku.
- Při velmi krátkých epizodách (trvání <10 minut) velmi silných bolestí je základní strategií zvýšení pravidelné analgetické dávky.

Od průlomové bolesti je třeba odlišit **bolest na konci dávkového intervalu**

- Pokud se bolest vyskytuje pravidelně několik posledních hodin před užitím další dávky analgetika, znamená to, že jednotlivá dávky analgetika je příliš nízká, popř. dávkový interval příliš dlouhý. V této situaci obvykle indikujeme **zvýšení jednotlivé dávky** nebo **zkrácení dávkového intervalu**;
- Někdy je třeba opioidy s řízeným uvolňováním podávat v kratších, než obvyklých intervalech (přibližně 15 % pacientů potřebuje měnit náplasti fentanyl po 48 h, u 10-20 % nemocných je doba účinku retardovaného morfinu a oxycodonu pouze 8-10 h a lék je třeba užívat 3× denně).

11.4 Stanovení účinné dávky transmukozního fentanylu

Léčivé přípravky TMF jsou z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazen v indikaci průlomové bolesti u dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem a s optimalizovanou základní terapií chronické nádorové bolesti v případě, že selhala léčba podáním záchranné dávky neopiodiních a opioidních analgetik v jiné lékové formě. Léčba přípravkem bude přerušena, pokud pacient neudává další výskyt epizod průlomové bolesti.

1. **Bukální a sublingvální tablety a film.** Pokud není dosaženo adekvátní analgezie do 15-20 minut od podání jedné tablety 100 mcg, lze užít druhou tabletu 100 mcg. Pokud nedosáhneme dostatečné úlevy, mělo by se při léčbě další epizody průlomové bolesti zvážit zvýšení dávky na další vyšší dostupnou sílu (200mcg). Při jedné epizodě PB by neměly být použity více než 2 dávky zvolené síly. Dávky vyšší než 800 mcg nebyly v klinických studiích hodnoceny.
2. **Nosní sprej.** Pokud není dosaženo adekvátní analgezie do 10 minut od aplikace dávky 50mcg, lze aplikovat druhou dávku stejné síly. Pokud není dosaženo dostatečné úlevy, mělo by se při léčbě další epizody průlomové bolesti zvážit zvýšení dávky na další vyšší dostupnou sílu (100 mcg, 200 mcg). Při jedné epizodě by neměly být použity více než 2 dávky zvolené síly. Maximální dávka k řešení epizody průlomové bolesti je 400 mcg (2×200mcg) Udržovací léčba: jakmile byla během titrace stanovena účinná dávka, měla by být tato dávka aplikována nejvýše 4× denně. Při titraci i při udržovací léčbě je třeba před léčbou další epizody průlomové bolesti vyčkat nejméně 4 hodiny.

Výše popsaná individuální titrace účinné záchranné dávky TMF, která začíná vždy nejnižšími dávkami, vychází z SPC pro jednotlivé přípravky. V klinické praxi je ale stále častěji využíván postup, kdy iniciální dávka TMF závisí na velikosti dávky pravidelné opioidní medikace. U vyšších bazálních opioidních dávek zahajujeme léčbu vyššími dávkami TMF (Mercadante 2021)

12 Pomocná analgetika (koanalgetika)

Jako pomocná analgetika označujeme lékové skupiny, které se podávají současně s analgetiky v léčbě určitých specifických bolestivých stavů. Podle tohoto kritéria bývají dělena na koanalgetika k léčbě:

- kostní bolesti
- neuropatické bolesti
- viscerální bolesti (při maligní střevní obstrukci)
- centrální neuropatické bolesti a bolesti při intrakraniální hypertenzi.

12.1 Kostní nádorová bolest

Jedná se obvykle o převážně nocicepční somatickou bolest. Někdy je přítomná významná neuropatická složka. Při léčbě užíváme kombinaci opioidních a neopoidních analgetik. Při vyjádřené neuropatické složce přidáváme antikonvulziva nebo antidepresiva (viz tab.č.7). Analgetický efekt bisfosfonátů a denosumabu (viz tabulka č.7) byl prokázán u kostního poškození při nádoru prsu, prostaty, plic, ledviny a mnohočetného myelomu. U pacientů s bolestmi při rozsáhlém metastatickém poškození skeletu lze formou terapeutického pokusu přidat kortikoidy (např. prednisolon 20-40 mg, dexametazon 4-8 mg). Pokud není do 5 dnů patrný významný klinický efekt, je vhodné kortikoidy vysadit.

12.2 Viscerální bolest

Při léčbě viscerální bolesti používáme kromě analgetik také spasmolytika (viz tab.č.7). V případě bolesti z distenze pouzdra jater nebo sleziny bývají účinné kortikoidy.

12.3 Neuropatická bolest

Maligní neuropatická bolest bývá dělena na bolest vyvolanou útlakem nervových struktur a poškozením nervových struktur. Přejít mezi oběma typy je plynulý. U bolestí vyvolaných *kompresí nervových struktur* (nejčastěji akutní fáze maligní míšní komprese, útlak nervových pletení tumorózní expanzí v pávni) obvykle zahajujeme léčbu kombinací analgetik a kortikoidů. Při nedostatečném efektu přidáváme koanalgetika ze skupiny antikonvulziv a antidepresiv. U bolesti vyvolané *poškozením nervových struktur* (např. infiltrace brachialního plexu Pancoastovým tumorem, interkostobrachální neuralgie po mastektomii a bolestivé neuropatie po chemoterapii) zahajujeme léčbu antikonvulzivy a/nebo antidepresivy a v případě nedostatečného účinku přidáváme analgetika (nejčastěji opioidní).

12.4 Bolest při nitrolební hypertenzi

Farmakologická léčba spočívá v antiedematozní terapii (manitol i.v., kortikoidy i.v. nebo p.o.) a aplikaci analgetik

Tab. č. 7 Nejčastěji používaná koanalgetika

Typ bolesti	Koanalgetika	Obvyklá denní dávka v mg
Neuropatické bolesti	Gabapentin	900–1800
	Pregabalin	150-600
	Carbamazepin	600-1600
	Amitriptylin	25-75
	Dosulepin	25-75
	Duloxetin	30-60 mg
	Venlafaxin	75-225 mg
Centrální bolesti, intrakraniální hypertenze, viscerální bolesti	Dexametazon	8–24
Koanalgetika pro léčbu kostní nádorové nemoci (BMA – bone modifying agents)	Zoledronát	4 mg/3 měsíce i.v.
	Denosumab	120 mg s.c./ 4 týdny

Viscerální bolesti

Butylscopolamin

60-120

13 Nejčastější nežádoucí účinky opioidů a jejich řešení

Výskyt nežádoucích účinků není důvodem k přerušení podávání analgetik, ale k léčbě a aktivnímu řešení těchto nežádoucích účinků. Pacienta je třeba na výskyt nežádoucích účinků připravit a současně stanovit plán jejich léčby. O úspěšné farmakologické léčbě nádorové bolesti lze hovořit pouze tehdy, pokud prospěch analgezie jasně převažuje nad zátěží nežádoucích účinků.

Některé nežádoucí účinky se vyskytují převážně na začátku léčby (např. nevolnost, zvracení), jiné trvají po celou dobu užívání opioidů (např. zácpa a pocení). Některé nežádoucí účinky nabývají na významu až při dlouhodobém užívání (hypogonadismus a imunosuprese). Klinicky nejvýznamnější nežádoucí účinky při dlouhodobé léčbě opioidy u onkologických pacientů jsou zácpa, nevolnost a zvracení a celkový útlum (sedace). Při řešení nežádoucích účinků opioidů lze obecně využít následující strategie

1. snížení systémové dávky opioidů (např. přidáním neopioidních analgetik nebo koanalgetik, využití metod regionální analgezie, neuroablativní metody, radioterapie)
2. změna druhu nebo aplikační formy opioidu, tzv. rotace (viz výše)
3. farmakologická léčba nežádoucích účinků
4. podání antagonistů opioidních receptorů

13.1 Zácpa

- Opioidy navozená zácpa (opioid induced constipation - OIC) je součástí syndromu opioidy navozené střevní dysfunkce (opioid induced bowel dysfunction - OIBD), která se kromě zácpy může manifestovat jako chronická nauzea, zpomalené vyprazdňování žaludku, zvýšená plynatost a křeče v břiše.
- Zácpa se vyskytuje se u více než poloviny onkologických pacientů léčených opioidy (Davies 2021). Trvá obvykle po celou dobu užívání opioidů a může velmi negativně ovlivnit kvalitu života pacientů.
- Tendence k zácpě je u onkologických pacientů potencována řadou dalších faktorů (ostatní léky: např. tricyklická antidepresiva a spasmolytika, setróny, omezená mobilita, malnutrice, dehydratace, dysfunkce autonomního nervového systému po chemoterapii)
- U některých pacientů musíme po celou dobu užívání silných opioidů pravidelně podávat laxativa. Předpokladem účinku laxativ je dobrá hydratace (alespoň 2 l tekutin denně).
- Obvykle začínáme s osmotickými a změkčujícími laxativy (*macrogol10g*, *lactulosa* 10-60ml, *Mg SO₄* 10-30 g ve vodném roztoku). Pokud není efekt dostatečný, přidáme kontaktní laxativa (*list senny-vývar* z 1,5-3 g listu v 250 ml vody, *bisacodyl* 5-15 mg per os). Někdy je účinná rektální aplikace laxativ, např. *glycerinový čípek*, *bisacodylový čípek* a malé nálevy *docusátu*. Často je třeba laxativa kombinovat.
- U refrakterní zácpy způsobené orálním podáním opioidů je výhodné přejít na transdermální lékové formy.
- Pokud ani po přechodu na transdermální opioidy (fentanyl TTS, buprenorfin TDS) nedojde k ústupu zácpy, je třeba zvážit podání kombinovaného preparátu oxycodon/naloxon nebo specifické léčby OIC podáním periferního antagonisty opioidních receptorů naloxegolu (Rekatsina 2021).

13.2 Nevolnost a zvracení

- Vyskytuje se často (40-60 % pacientů) na začátku podávání silných opioidů. Po 7-10 dnech na ní obvykle vzniká tolerance.
- Během prvního týdne léčby silnými opioidy je výhodné podávat profylakticky antiemetika (např. *metoklopramid* 10 mg á 6-8 h, *haloperidol* 1-2 mg, 2-3× denně, *olanzapin* 5 mg / v 1-2× denně). 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.

13.3 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 je sedace častá. Lékař musí spolu s nemocným stanovit, zda je pro nemocného tento nežádoucí účinek významný.
- Při významné přetrvávající sedaci je doporučeno zvážit změnu druhu opioidu.
- Pokud není změnou druhu opioidu dosaženo zmírnění celkového útlumu, je třeba zvážit použití invazivních metod analgezie (intraspinální aplikace analgetik, neurodestruktivní intervence). Pacienta je třeba odeslat na specializované pracoviště léčby bolesti.

13.4 Hyperalgezie

- U některých pacientů léčených vysokými dávkami opioidů se postupně rozvíjí paradoxní bolest (opioidy indukovaná hyperalgezie), která se projevuje paradoxní bolestí.
- Pacient udává výraznou bolestivost, která neodpovídá rozsahu nádorového poškození a někdy dosahuje až stupně generalizované hyperalgezie. Další zvyšování dávky opioidů způsobuje pouze prohloubení bolestivosti. Tato opioidy navozená hyperalgezie představuje bolestivý stav vyvolaný neurotoxicitou opioidů.
- Léčba spočívá především ve výrazném snížení dávky opioidů a v rotaci opioidů.
- Existuje evidence o účinku ketaminu i.v. nebo s.c. Počáteční bolus 0,5 mg/kg a následně kontinuální infuzí rychlostí 0,25mg/kg/h (Guichard 2021)
- Alternativu představuje podání lidocainu i.v. (doporučuje se začít dávkou 1-3 mg/kg během 20-30 minut, poté kontinuální infuzí 0,5-2 mg/kg/h)

13.5 Hypogonadismus

Při dlouhodobém podávání silných opioidů u části pacientů dochází k rozvoji hypogonadismu, který se klinicky projevuje sexuální dysfunkcí (ztráta libida, poruchy erekce), ale také úbytkem svalové hmoty, zvýšenou únavou a osteoporozou.

- Léčba spočívá v redukci až úplném vysazení opioidu.
- Pokud není snížení dávky možné, je při prokázaném hypogonadismu indikovaná hormonální substituce (testosteron, HRT)

13.6 Imunosupresivní působení opioidů

Dlouhodobé užívání opioidů může vést ke snížení buněčné i humorální imunity. V současné době není jasné, zda je tato skutečnost u onkologických pacientů klinicky významná (zdá může mít vliv na průběh nádorové nemoci a na četnost a závažnost infekčních komplikací).

Při dlouhodobém užívání vyšších dávek opioidů je třeba tuto možnost zvažovat v diferenciální diagnostice projevů imunodeficitu.

14 Literatura

Základní zdroje

- Fallon M., Giusti R., Aielli F., Hoskin P., Rolke P., Sharma M. & Ripamonti C.I. **Management of Cancer Pain in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines**. Ann Oncol (2018) 29 (Suppl 4): iv166–iv191
- **Adult Cancer Pain. Version 1.2022. NCCN Guidelines**. Dostupné na www.nccn.org

Ostatní použitá literatura

- Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, Artioli F, Sichetti D, Fanizza C, Santini D, Cavanna L, Melotti B, Conte PF, Roila F, Cascinu S, Bruera E, Tognoni G, Luppi M; Early Strong Opioid Treatment Study (ESOT) Investigators. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. J Clin Oncol. 2016 Feb 10;34(5):436-42. doi: 10.1200/JCO.2015.61.0733. Epub 2015 Dec 7.
- Davies A, Leach C, Butler C, Gregory A, Henshaw S, Minton O, Shorthose K, Batsari KM. Opioid-induced constipation in patients with cancer: a "real-world," multicentre, observational study of diagnostic criteria and clinical features. Pain. 2021 Jan;162(1):309-318. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002024. PMID: 32701649.
- Duarte FCN, Ferraro LHDC, Ferreira A, Sakata RK. A Randomized Controlled Trial Evaluating the Analgesic Effect of the Combination of Methadone With Morphine for Cancer Related Pain. Clin J Pain. 2021 Sep 1;37(9):664-668. doi: 10.1097/AJP.0000000000000959. PMID: 34265791.

- Guichard L, Hirve A, Demiri M, Martinez V. Opioid-induced Hyperalgesia in Patients With Chronic Pain: A Systematic Review of Published Cases. Clin J Pain. 2021 Oct 26;38(1):49-57. doi: 10.1097/AJP.0000000000000994. PMID: 34699405.
- Marinangeli F, Ciccozzi A, Aloisio L, Colangeli A, Paladini A, Bajocco C, Coaccioli S, Varrassi G. Improved cancer pain treatment using combined fentanyl-TTS and tramadol. Pain Pract. 2007 Dec;7(4):307-12. doi: 10.1111/j.1533-2500.2007.00155.x. Epub 2007 Nov 6. PMID: 17986161.
- Mercadante S. Efficacy and safety of dual opioid therapy. Expert Opin Drug Saf. 2014 Nov;13(11):1433-6. doi: 10.1517/14740338.2014.966077. Epub 2014 Sep 29. PMID: 25263781.
- Mercadante S, Portenoy RK. Understanding the Chameleonic Breakthrough Cancer Pain. Drugs. 2021 Mar;81(4):411-418. doi: 10.1007/s40265-021-01466-5. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33515376.
- Rekatsina M, Paladini A, Drewes AM, Ayob F, Viswanath O, Urits I, Corli O, Pergolizzi J Jr, Varrassi G. Efficacy and Safety of Peripherally Acting μ -Opioid Receptor Antagonist (PAMORAs) for the Management of Patients With Opioid-Induced Constipation: A Systematic Review. Cureus. 2021 Jul 5;13(7):e16201. doi: 10.7759/cureus.16201. PMID: 34367804; PMCID: PMC8339109.
- Schuster M, Bayer O, Heid F, et al. Opioid rotation in cancer pain treatment. Dtsch Arztebl Int 2018; 115:135–142.
- Sláma O. Metadon v léčbě nádorové bolesti. Tigris. Bolest 2/2020: 52-56.