Kazuistika č. 4

Léčba bolesti v terminálním stadiu rakoviny, paliativní medicína

Autoři:

Mgr. Lukáš Láznička[1*], Prim. MUDr. Ingrid Rýznarová[2]

Pracoviště:

[1]Nemocniční lékárna, Slezská nemocnice Opava

[2]Geriatrické a doléčovací oddělení, Slezská nemocnice Opava

[*]e-mail: laz@volny.cz

Souhrn:

Kazuistika se zabývá aspekty léčby onkologické bolesti. Analyzuje důvody pro selhávání analgetické terapie, snaží se najít řešení. Poukazuje na častou polypragmázii v paliativní terapii. Zapojení klinického farmaceuta do týmu pečujícího o pacienty v terminální fázi života by mohlo zkvalitnit péči.

Klíčová slova:

Karcinom - bolest – dospělí - analgetika - paliativní terapie – polypragmazie - non-compliance - nadměrná dávka – nemocnice.

Charakteristika pacienta:

Muž, věk 50 let.

Rodinná anamnéza:

Vdovec, žije sám v rodinném domku.

Osobní anamnéza:

Základní diagnóza:

Karcinom levé ledviny s generalizací metastáz do jater, plic a pravé ledviny.

Nádor inkurabilní, radio a chemorezistentní.

Ostatní diagnózy:

DM kompenzovaný na PAD (perorální antidiabetika).

Vředová choroba duodena, t.č. v klidu.
Stav po akutní pankreatitidě.
Stav po meleně.
Hepatopatie.

Rizikové faktory:
Kuřák, alkohol intermitentně (?).

Pracovně - sociální anamnéza:
Stavební dělník.

Alergická anamnéza:
Neguje.

Léková anamnéza:

Durogesic 100 µg	po 72 hodinách
Morphin Biotika 1 %	kontinuálně pomocí epidurálního katetru 800 mg za týden, na noc přes pečovatelskou službu aplikace bolusu (20 – 40 mg)
Sevredol 20 mg	při průlomových bolestech po 6 hodinách, maximálně po 4 hodinách jinak 0-0-0-2
Indometacin 100	1-0-1
Algifen Neo gtt.	30-30-30-30 kapek

Diskutovaný problém:
Pacient je v péči onkologa a algeziologa, přes analgetickou terapii udává opakovaně bolesti zad, pravého boku téměř trvalého charakteru. Pacient se budí bolestí ze spánku přes přidaná hypnotika (zolpidem 10 mg), večer pociťuje velkou úzkost a obavy z noci pro stupňující se bolesti. K medikaci přidán Neurol 1 mg 0 - ½ - 1. Po konzultaci neurologa ordinován Gabator 300 mg na noc.
Přes zavedenou terapii pacient opakovaně ve zkracujících se intervalech navštěvuje onkologickou ambulanci a ambulanci léčby bolesti pro prakticky trvalou bolest, bez odezvy na analgetickou léčbu. Bolest se zhoršuje v noci a při pohybu, přesto do ambulance dochází samostatně.

Po ambulantní aplikaci Novalginu inj., morfinu s. c. úleva jen krátkodobá, vyzkoušen MST CONTINUS 60 mg (1-0-1) a Oxycontin 40 mg (1-0-1) bez výraznějšího efektu.
Pro progredující bolesti, neefektivitu ambulantní péče a finanční zátěž terapie byl pacient od 4.1. do 11.1. hospitalizován na urologickém oddělení, poté přeložen na geriatrické a doléčovací oddělení (GDO) pro stálou progresi bolestí.

Při hospitalizaci na urologickém oddělení sepsána následující léková anamnéza**:**

Morphin Biotika 1 %	200 mg s. c. po 12 hodinách, popř. doplnit při bolesti 20 mg s. c.
Durogesic 100 µg	2 náplasti po 72 hodinách (2 x 100 µg)

Pozn.: Ve skutečnosti 2 - 3 náplasti Durogesic 100 µg současně na různých místech bez identifikace data aplikace.

Alnagon	dle potřeby (2 až 3 tablety)
Indometacin 100	0-0-1
Algifen Neo gtt.	30-30-30 kapek
Torecan supp.	0-0-1
Glucobene 3,5 mg	½-0-0
Helicid 20	1-0-1
Citalec 20	2-0-0
Neurol 0,25	2-2-4
Paralen	1-1-1-1
Hypnogen	0-0-1
Novalgin inj.	při bolesti
Aqua pro inj.	2 ml při bolesti (placebo)
Diazepam Biotika	i. m. na noc
Dexamed inj.	8 mg i. v.

Pozn.: V medikaci chybí Gabator 300 mg indikovaný neurologem pro neuropatické bolesti.

Po přeložení na GDO redukce medikace:

Morphin Biotika 1 %	250 mg s. c. po 12 hodinách
Durogesic 100 µg	na různých částech těla nalepené celkem 3 náplasti 100 µg bez data aplikace

Pozn.: Náplasti opatřeny datem, prozatím ponechány, úprava na standardní výměnu 100 µg po 72 hodinách.

Alnagon	1-1-1

Indometacin 100	.	1-0-1
Algifen gtt.		30-30-30 kapek
Torecan supp.		1-1-1
Citalec 20		1-0-0
Neurol 0,25		0-1-1
Helicid 20		0-0-1
Hypnogen		0-0-0-1

Lactulosa Infusia, Suppositoria Glycerini, Fenolax nebo Laxygal (pro obstipaci).

Bolest hodnocena pravidelně (2 – 3x denně) pomocí VAS (vizuální analogová škála) jako velmi silná a zhoršující se při pohybu. Přesto pacient chodí opakovaně kouřit ven před oddělení (jediný pacientův zájem). VAS je úsečka o délce 10 cm, jejíž levý konec je označen jako „žádná bolest“, pravý jako „nejhorší bolest, jakou si dokážu představit“.

6. 2.

Morphin Biotika 1 %		140 mg s. c. po 8 hodinách
Durogesic 100 µg		po 72 hodinách
Algifen Neo gtt.		vyloučen
Alnagon tbl.		vyloučen
Indometacin 100	.	0-0-1
Citalec 20		1-0-0
Neurol 0,5		1-0-1
Paralen 500		1-1-1-1
Helicid 20		0-0-1
Hypnogen		0-0-0-1
Novalgin inj.		1 ampule při bolesti

8. 2.

Durogesic 100 µg	vyloučen

9. 2.

Morphin Biotika 1 %	snížen na 120 mg s. c. po 8 hodinách

20. 2.

Buronil 25 mg	0-0-1
Indometacin 100	vyloučen

23. 2.

Morphin Biotika 1 %	100 mg s. c. po 8 hodinách
Neurol 0,5	1-0-1
Citalec 20	1-0-0
Paralen 500	0-0-1
Buronil 25 mg	0-0-1
Hypnogen	0-0-0-1
Novalgin inj.	1 ampule při bolesti

25. 2.

Morphin Biotika 1 %	100 mg s. c. po 8 hodinách
Buronil	25 mg 0-0-1
Citalec 20	vyloučen
Neurol 0,5	vyloučen

8. 3.

Pacient umírá.

Otázky a odpovědi:

Otázka č. 1:

Jak bychom hodnotili celkovou farmakoterapii pacienta?

Odpověď:

Kazuistika nesleduje analgetickou terapii pacienta od úplného začátku, setkáváme s pacientem ve chvíli hospitalizace na GDO. Zde je snaha o redukci polypragmázie, stabilizaci analgetické terapie pravidelným hodnocením efektu léčby dle VAS (několikrát denně), řešení tolerance a fyzické závislosti vzniklé předchozí nevhodnou analgetickou léčbou.

Na silné opioidy nemůže být pohlíženo jako na univerzální lékovou skupinu na všechny bolestivé stavy. Silné opioidy sice nemají stropový efekt a zvyšování dávky vede zpravidla i k lepší analgezii, ale dalším zvyšováním dávky se mohou prohloubit nežádoucí účinky (zde např. útlum, prohloubení úzkosti, zhoršení delirantního stavu, zácpa atd.). Problémem zůstává i to, že některé bolesti jsou na opioidy málo citlivé. Jako bolest špatně ovlivnitelná opioidy se nejčastěji uvádí neuropatická bolest, viscerální bolesti, tenezmy močového měchýře a rekta, obecně bolest při pohybu. Je třeba využít kombinační léčby, tzv. koanalgetik (antikonvulziva, tricyklická antidepresiva - TCA, neuroleptika, kortikoidy aj.). U pacienta z medikace mizí z nejasných důvodů gabapentin, do kombinace je volen citalopram, přestože největší klinické zkušenosti jsou u neuropatické bolesti s TCA (amitriptilin, dosulepin, klomipramin). Léčba kortikosteroidy (Dexamed 8 mg i. v. na urologickém oddělení) by pro zhodnocení účinku měla trvat alespoň 14 dní v iniciální dávce dexametazonu 16 až 32 mg, neměla by být jednorázovou záležitostí jako v tomto případě.

Otázka č. 2.:

Jaké jsou faktory, které mohly vést ke zhoršování bolesti u pacienta?

Odpověď:

Prvním faktorem je vznik tolerance, tj. nutnost postupně zvyšovat dávky pro dosažení stejné úrovně analgezie. Po delším užívání (tří - až čtyřtýdenním) vzniká fyzická závislost, která se projevuje vznikem abstinenčních příznaků při náhlém vysazení nebo podání antagonisty (naloxon). Častým důvodem pro zvyšování dávek opioidů je progrese nádorového onemocnění vedoucí k dalšímu tkáňovému poškození, dále metabolické poruchy (hyperkalcemie, hyperglykemie), nepravidelné užívání (např. při polykacích obtížích a

zvracení) a nesprávné užívání analgetik (vlivem nedostatečné edukace). Nevíme, jestli pacient měl vypracovaný písemný časový plán s užíváním léků a byla mu dostatečně vysvětlena nutnost aplikace analgetik v pevných časových intervalech – tzv. „aplikace podle hodin“. Pacient se zřejmě nevyznal v množství analgetické terapie, jeho non-compliance můžeme dokumentovat při hospitalizaci na GDO s několika náplastmi Durogesicu 100 μg zároveň. Pacient pravděpodobně neví, jaké léky užít na dlouhodobou bolest a jaké na tlumení průlomové bolesti.

Dalším z faktorů může být i vznik hyperalgezie navozené dlouhodobým užíváním silných opioidů. Svou roli mohou hrát i psychické faktory. Hlavně strach a úzkost z nevyléčitelné choroby a blížící se smrti. V dané situaci se nabízí otázka, proč nedošlo k dřívější hospitalizaci (při zjevné non-compliance pacienta) a revizi celkové analgetické medikace.

Otázka č. 3.:

Jak by měl vypadat písemný plán léčby pro pacienta?

Odpověď:

Písemný plán léčby by měl obsahovat názvy užívaných léků, jejich indikaci, dávky a čas podání pravidelné medikace, dávky a časování analgetik pro tlumení průlomové bolesti, opatření a léky pro omezení vedlejších účinků léčby, telefonní kontakt při případných obtížích (zejména pro mimopracovní dobu).

Otázka č. 4.:

Jaké faktory mohly ovlivnit snížení dávek analgetik v terminální fázi onemocnění?

Odpověď:

Celková alterace stavu vědomí může vést ke sníženému vnímání bolesti (u pacienta zřejmě hypoaktivní delirium, proto nasazen Buronil 25 mg). Pak je možné dávku analgetik snižovat o 25 % denně. Nikdy nelze opioidní analgetika vysadit náhle, neboť hrozí riziko abstinenčního syndromu. Dále často přítomná dehydratace a renální insuficience (metastatické poškození solitární ledviny) mohou vést ke kumulaci aktivních metabolitů analgetik (zde zejména morfin-6-glukuronid) a k zesílení analgetických účinků. Snížení pohyblivosti pacienta vede k menším bolestem skeletu při eventuálním metastatickém poškození.

Otázka č. 5.:

Jak působí opioidní analgetika?

Odpověď:

Farmakologický účinek opioidních analgetik se rozvíjí obsazením opiodních receptorů. Uplatňují se 3 druhy opioidních receptorů μ (podtyp μ_1 a μ_2), κ, δ. Opioidní analgetika se liší ve své afinitě a vnitřní aktivitě vůči těmto receptorům. To může být příčinou vysoké variability a individuální odpovědi na terapii a zároveň podkladem pro tzv. rotaci opioidů.

Otázka č. 6.:

Co je to tzv. „rotace opioidů"? Kdy jí provádíme?

Odpověď:

Rotace opioidů je termín pro záměnu způsobu podání látky (perorální → parenterální) nebo výměnu jednoho silného opioidu za jiný. Příčinou úspěchu je zřejmě neúplná zkřížená tolerance, jiný metabolismus, zvýšený antagonismus na NMDA receptoru (tj. receptoru zodpovědného za vznik tolerance a fyzické závislosti). Výměna opioidu u 90 % pacientů s vystupňovanými nežádoucími účinky (NÚ) vede více ke zlepšení analgezie než ke zvýšení NÚ. Dostatečná analgezie bývá dosažena dávkami nižšími, než jsou dávky tzv. ekvianalgetické. Univerzální náhrada morfinu nebyla popsána. Lze jej vyměnit za oxykodon, hydromorfon, transdermální fentanyl nebo buprenorfin. Perorální podání za parenterální (zejména subkutání) nebo spinální podání.

Otázka č. 7.:

Jaké nežádoucí účinky mají opioidní analgetika?

Odpověď:

Nejčastějším NÚ je zácpa, na kterou, na rozdíl od ostatních NÚ, nevniká tolerance. Hned od začátku léčby opioidy je jí potřeba věnovat pozornost a zajistit podání kombinace laxativ, zajistit dostatečný přísun tekutin a vlákniny ve stravě. Nauzea a zvracení trápí velký počet léčených na začátku terapie, u většiny však po čase vymizí. V prvních dnech léčby se také často vyskytují ospalost, závratě a otupení mysli. Po stabilizaci léčby není u onkologických nemocných např. výrazně ovlivněna schopnost řídit motorová vozidla. Halucinace a zmatenost jsou častější ve vyšším věku. Dechový útlum bývá problémem při léčbě akutní

bolesti, při léčbě chronické bolesti se vyskytuje zřídka. Riziko vzniku psychické závislosti je při terapii onkologické bolesti u pacientů bez anamnézy abúzu (alkohol, psychofarmaka) nízké a vzhledem k prognóze zanedbatelné. Ovšem každý pacient dlouhodobě léčený opioidy musí být považován za fyzicky závislého, při náhlém vysazení je riziko vzniku abstinenčního syndromu. Problémem je vznik tolerance na analgetický účinek.

Závěr:

Onkologickou bolestí v terminálním stadiu nemoci trpí více jak 80% pacientů, u více jak poloviny z nich je bolest vnímána jako silná nebo velmi silná. Cílem analgetické léčby by mělo být zlepšení nebo udržení dobré kvality života. Obvykle nedosáhneme úplné bezbolestnosti, ale u všech nemocných jsme schopni zmírnit na dobře snesitelnou míru bolest v klidu a ve spánku. Dostatečné zmírnění bolesti při pohybu bývá někdy (např. při metastatickém postižení skeletu) velmi obtížné. Paliativní léčba v terminální fázi má komplexní, multidisciplinární přístup k nemocnému. Vyžaduje tedy i multidisciplinární tým, tj. řadu odborníků různých profesí, kteří řeší problémy nemocného. Není jediný důvod si myslet, že součástí tohoto týmu nemůže být i (klinický) farmaceut.

Poznámka:

Text řeší pouze některé z lékových problémů, které mohou v souvislosti s předloženou kazuistikou vyvstat.

Literatura:

1. Anonymus. Použití analgetik u bolesti při nádorovém onemocnění – 18 let od doporučení WHO. *Farmakoterapeutické informace 5, 6. 2004*. SÚKL, 2004.
2. Lincová, D. - Farghali, H. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 1. vydání. Galén, 2002. 601 s. ISBN 80-7262-168-8.
3. *Mikro-verze AISLP – ČR*. Verze 2007.3 pro MS Windows.
4. Opavský, J. - Kršiak, M. - Miloschewski, D. Farmakologie a farmakoterapie nádorové bolesti. *Bolest*, 2000. Supplementum 1, s. 17-32.
5. Skála, B. et al. *Paliativní péče o pacienty v terminálním stadiu nemoci. Doporučený diagnostický a léčebná postup pro všeobecné praktické lékaře.* Společnost všeobecného lékařství a ČLS JEP, 2005. ISBN 80-86998-03-7

6. Sláma, O. et al. *Farmakoterapie bolesti. Farmakoterapie chronické nádorové bolesti. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře.* Společnost všeobecného lékařství a ČLS JEP, 2004. ISBN 80-903573-2-6.
7. Vondráčková, D. Léčba nádorové bolesti. *Bolest*, 2000. Supplementum 1, s. 103-113.
8. Vorlíček, J. - Adam, Z. et al. *Paliativní medicína.* 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 1998. 480 s. ISBN 80-7169-473-1.