

Zo zahraničnej tlače

Kortikosteroidy v liečbe bolesti u pacientov s nádorovým ochorením

(Leppert W, Buss T. The role of corticosteroids in the treatment of pain in cancer patients. *CurPainHeadacheRep.*, 2012, 16: 307–313)

Nádorová bolesť sa dá účinne ovplyvniť samotnými opioidmi alebo ich kombináciou s adjuvantnými analgetikami. Kortikosteroidy sa často používajú ako adjuvantné analgetiká a majú významnú úlohu v liečbe neuropatickej a kostnej bolesti. Napriek ich širokému používaniu je dostupné len obmedzené množstvo vedeckých údajov potvrdzujúcich ich účinnosť pri nádorovej bolesti. Použitie pri kompresii miechy, obštrukcii vena cava superior, zvýšenom intrakraniálnom tlaku a obštrukcii čreva je lepšie zdokumentované, ako pri iných nešpecifických indikáciách. Článok sa venuje úlohe kortikosteroidov v liečbe bolesti a diskutuje o praktických aspektoch ich použitia.

Steroidy ovplyvňujú bolesť inhibíciou syntézy prostaglandínov a redukciami vaskulárnej permeability. Negatívny vplyv kortikoidov na hypotalamo-hypofyzárnu os je známy fakt, je to proces závislý od dávky a času, ale klinicky významná supresia sa len zriedka vyskytne po kratšom ako 3-týždňovom užívaní kortikoidov.

Kortikoidy sú účinné hlavne pri zápalovej bolesti. Majú aj antiedémový efekt a redukcia edému okolo tumoru vedie k úľave bolesti pri mozgových metastázach či kompresii miechy. Modulácia neuroimunitnej reakcie kortikosteroidmi a zníženie spontánnych výbojov v poškodenom nerve môže redukovať neuropatickú bolesť.

Najčastejšie používaným kortikosteroidom v liečbe bolesti je dexametazón. Dlhú účinkujúci dexametazón spôsobuje menej výraznú retenciu tekutín ako iné steroidy pre menší mineralokortikoidný efekt (tabuľka 1). Je metabolizovaný pečeneňým enzýmom CYP3A4 a má viacero potenciálnych interakcií. Môže ovplyvňovať metabolizmus karbamazepínu, tricyklických antidepresív, venlafaxínu, dextrometorfánu

a menej metadónu. Efekt dexametazónu môže byť zvýšený CYP3Y4 inhibítormi a oslabený CYP3A4 induktormi.

Kortikoidy vykazujú krátko- a dlhotrvajúcu toxicitu. Bezprostredný nežiaduci účinok je imunosupresia, ktorá sa môže prejaviť kandidózou, hyperglykémia a psychické poruchy. Medzi dlhotrvajúce nežiaduce účinky patria myopatie, peptické vredy, osteoporóza, Cushingov syndróm. Vzhľadom na nežiaduce účinky sa má používať čo najnižšia účinná dávka kortikoidu alebo treba použiť lieky na profylaxiu nežiaducich účinkov.

V štúdiu s 582 pacientmi s nádorovou bolesťou vykazovalo nežiaduce účinky 31 % (181 pacientov), najčastejšie sa vyskytovali cushingoidná tvár (43 %), myopatia a svalová slabosť (34 %), kožná purpura (31 %), orálna kandidóza (28 %) a zhoršenie alebo vyvolanie diabetu (17 %). Pri porovnaní prednizolónu a dexametazónu boli nežiaduce účinky porovnateľné, ale u pacientov liečených dexametazónom boli častejšie pozorované psychické zmeny a hyperaktivita.

Dexametazón sa v paliatívnej medicíne často podáva subkutánne. Je kompatibilný v zmesi s morfínom, diamorfínom, oxykodónom, fentanylom, hydromorfónom, dihydrokodeínom, tramadolom, hyoscínom, metoklopramidom a ondansetronom.

Nauck a kol. (2004) v multicentrickej štúdiu uskutočnenej na 57 paliatívnych oddeleniach v Nemecku, Rakúsku a vo Švajčiarsku zistili, že kortikosteroidy boli jedným z najčastejšie užívaných liekov a boli podávané u 33 % pacientov. Častejšie sa nimi liečili mladší pacienti. V novej štúdiu (2011) uskutočnenej medzi 406 pacientmi s pokročilým nádorovým ochorením,

Paliat. med. liec. boles., 2013; 6(2): 61–62

ktorí boli ambulantne konzultovaní s paliatívnym tímom, boli kortikoidy podávané asi u 25 % pacientov. V retrospektívnej observačnej štúdiu vykonanej Gannonom a kol. týkajúcej sa užívania kortikosteroidov u zomierajúcich pacientov v hospici, dostávalo kortikoidy až 51 % zo 178 pacientov, z toho 53 % ich dostávalo až do smrti. Najčastejšou indikáciou použitia bola intrakraniálna hypertenzia a najčastejšou príčinou ukončenia podávania kortikoidov bol problém s perorálnym príjmom liekov.

Vo švédскеj štúdiu u 147 pacientov s bolesťou malo 50 pacientov (34 %) veľmi dobrý efekt, 71 (48 %) dobrý efekt, 4 (3 %) nemali efekt a nebolo možné zistiť efekt u 22 (15 %) pacientov. Pozitívny efekt sa dostavil po týždni a trval viac ako 4 týždne. 81 % pacientov užívalo kortikoidy dlhšie ako 4 týždne a 90 % užívalo betametazón v dennej dávke menšej ako 3 mg.

Hanks a kol. zistil, že dexametazón zabezpečuje lepšiu úľavu bolesti u pacientov s kompresiou nervu ako prednizolón. Na liečbu reagovalo pozitívne 16 z 34 pacientov: 8 z 21 pacientov liečených prednizolónom a 8 z 13 pacientov liečených dexametazónom. Aj keď tento trend môže byť spojený aj s relatívne vyššími dávkami dexametazónu (4 mg/deň) oproti prednizolónu (30 mg/deň).

Kortikoidy sa často používajú na zmiernenie iných symptómov a zlepšenie kvality života. Hardy a kol. uskutočnili nekontrolovanú štúdiu medzi 106 pacientmi, ktorí užívali dexametazón podľa stanovených predpisov. Pacienti odpovedali na otázky každý týždeň a dokumentovala sa indikácia použitia, účinnosť, prípadná toxicita a príčina ukončenia liečby. Všetci pacienti mali pokročilé nádorové ochorenie a medián prežívania bol 40,5 dňa od začiatku podávania kortikoidov. U 57 % pacientov bolo získaných 3 a viac hodnotení. Najčastejšími špecifickými indikáciami boli kompresia miechy, mozgové metastázy, karcinomatózna lymfangoitída a obštrukcia čreva. Medzi najčastejšie nešpecifické indikácie patrili anorexia, nauzea, poruchy nálady, bolesť a vracanie. Medián času podávania kortikoidu bol 21,5 dňa. Skóre symptómov sa počas liečby v porovnaní s bazálnymi hodnotami zlepšilo u väčšiny pacientov s anorexiou, nauzeou, bolesťou, poruchami nálady, vra-

Tabuľka 1. Porovnanie relatívnej biologickej potencie rôznych steroidov (1)

Steroid	Retencia soli	Protizápalový efekt	Supresia osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička
kortizol	1	1	1
prednizolón	0,75	3	4
metylprednizolón	0,5	6,2	4
fludrokortizón	125	12	12
dexametazón	0	26	17

Tabuľka 2. Dávky kortikoidov v najčastejších indikáciách u onkologických pacientov (2)

Indikácia	Odporúčaná dávka v mg
intrakraniálna hypertenzia	8 – 16 mg dexametazónu denne
kompresia miechy	16 – 32 mg dexametazónu denne
obštrukcia vena cava superior	16 – 24 mg dexametazónu denne
obštrukcia čreva	8 – 16 mg dexametazónu denne
anorexia	4 mg dexametazónu, 10 – 20 mg prednizolónu
nauzea a vracanie	4 – 8 mg dexametazónu
kostná a neuropatická bolesť	4 – 8 mg dexametazónu

Tabuľka 3. Odporúčané znižovanie dávky glukokortikoidov po viac ako 3-týždňovom užívaní (3)

Prednizón alebo ekvivalentná dávka	Schéma znižovania dávky
≥ 7,5 mg	znižovať rýchlo, napríklad o 2,5 mg každé 3 – 4 dni potom
5- 7,5 mg	redukovať o 1 mg každé 2 – 4 týždne potom
< 5 mg	redukovať o 1 mg každé 2 – 4 týždne

caním a slabosťou, ale nie s dýchavicou a poruchami mobility.

V odbornej literatúre sa čoraz častejšie rieši problém vhodnej dávky kortikoidu a jeho účinnosti (tabuľka 2). Dávky na liečbu anorexie, únavy a porúch nálady bol 3,5 mg betametazónu alebo 17 mg prednizolónu. Priemerná úvodná dávka na liečbu nauzey bola 4,8 mg betametazónu alebo 19 mg prednizolónu.

Začiatok a trvanie klinického efektu kortikoidov je ďalší nejasný problém. Vo švédskej štúdii autori opisujú pozitívny efekt steroidov v trvaní od 3 do 6 týždňov. Z opýtaných lekárov 83 % uviedlo, že viac ako 50 % pacientov malo pozitívny efekt liečby a 97 % odpovedalo, že pozitívny efekt sa dostavil do 5 dní.

Záver

Dexametazón je vhodný na liečbu nádorových bolestí vďaka vysokej účinnosti, dlhému účinku a minimálnemu mineralokortikoidnému účinku. Odporúčaná úvodná denná dávka je 8 mg (p.o., s.c., alebo i.v.) s ďalšou úpravou podľa dosiahnutej úľavy bolesti a prípadných nežiaducich účinkov. Ak sa celkový stav pacienta mení a pacient nie je schopný užívať liek perorálne, odporúča sa pokračovať v podávaní dexametazónu subkutánne a neprerušit náhle liečbu (tabuľka 3).

Literatúra

1. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. Williams Textbook of endocrinology. Philadelphia: Saunders 2002: 491-507.
2. Exton L, Walsh D, Caraceni AT, Fainsinger R, Foley K, Glare P, et al. Corticosteroids. In: Palliative Medicine. Philadelphia: Elsevier 2009: 797-801.
3. Livanou T, Ferriman D, James VHT. Recovery of hypothalmo-pituitary-adrenal function after corticosteroid therapy. Lancet 1967; 2(7521): 856.

MUDr. Hedviga Jakubíková, PhD.
Neurologická a algeziologická
ambulancia
Hollého 14/D, 080 01 Prešov

