

Možné vedľajšie účinky dlhodobej liečby opioidmi

MUDr. Marta Kulichová, CSc.

Oddelenie pre liečbu chronickej bolesti, UNM a JLF UK, Martin

Opioidy sú lieky voľby na silnú akútnu a nádorovú bolesť. Čoraz viac sa využívajú aj na liečbu nenádorovej bolesti, čo je však limitované ich vedľajšími účinkami. Okrem dobre známych vedľajších účinkov opioidov, ako je nauzea, vracanie, pruritus, útlm dýchania, obštipácia, retencia moču, sedácia a psychická závislosť, sa objavujú nové, menej známe vedľajšie účinky spojené s dlhodobou aplikáciou opioidov. Tieto zahrňujú toleranciu, hyperalgéziu, syndróm opioidmi indukovanej neurotoxicity, poruchy endokrinného, imunologického či muskuloskeletálneho systému, zriedkavo aj poruchy kardiovaskulárnych a pľúcnych funkcií atď. Je dôležité možné vedľajšie účinky poznať, včas diagnostikovať, korigovať liečbu alebo zabezpečiť endokrinnú substitúciu v súčinnosti s endokrinológom.

Kľúčové slová: opioidy, dlhotrvajúca liečba, tolerancia, hyperalgézia, hypogonadizmus, imunosupresia.

Possible side effects of long-term opioids therapy

Opioids are cornerstone of the severe acute and chronic cancer pain treatment. The use of strong opioids for treatment of noncancer chronic pain has increased, but it has limitations of side effects. Besides well known side effects such as nausea, vomiting, pruritus, respiratory depression, constipation, urinary retention, sedation and addiction, there are newer side effects, which are being reported with long-term opioid treatment. These side effects include tolerance, hyperalgesia, syndrom opioid-induced neurotoxicity, disturbances in endocrine, immunologic and musculoskeletal system, rarely also cardio-vascular and pulmonary system and so on. It is important to be aware of side effects of long-term opioid treatment, to diagnose them early, if it is possible to change the treatment or arrange hormones substitution in cooperation with endocrinologist.

Key words: opioids, long-term treatment, tolerance, hyperalgesia, hypogonadism, immunosupresion.

Paliat. med. liec. boles., 2012, 5(3): 82–85

Úvod

Už pred 5-tisíc rokmi Sumeri pestovali ópium *Papaver somniferum*, využívali ho na tíšenie bolesti, ale aj na upokojenie. Odvtedy sa ópium a látky z neho odvodené považujú tak za najväčšie dobro, ako aj za večnú kliatbu, zároveň hrozbu aj múzu. „Užívanie ópia najsôr udržiavalo a neskôr znížilo populáciu: ženy mali menej detí než tie v iných krajinách... slabí fajčiari ópia zo Západnej Indie sa stali ženskejší ako ženy.“ Ch. A. Bruce: „Report on the manufacture of tea and on the extent and produce of the tea plantations in Assam. Calcuta, 1839 (1). Ópium získalo zlú povest, nastúpila dlhá éra opiofóbie.

Za posledné tri desaťročia sa dosiahol významný pokrok v liečbe bolesti. Zmenili sa etické princípy: právo na úľavu od bolesti sa stalo základným ľudským právom, naopak, ponechať pacienta trpieť bolesťou je klasifikované ako zanedbanie lekárskej povinnosti.

Zmenili sa aj liečebné princípy bolesti. Bol uvedený 3-stupňový analgetický rebrík WHO na liečbu nádorovej bolesti, kde na 3. stupni sú silné opioidy na silnú bolesť, neskôr bol modifikovaný na 2-stupňový s tým, že je výhodnejšia rýchlejšia aplikácia analgetík, tzv. výťahová („lift up“), s preferenciou silných opioidov. Ich nižšie dávky mali mať nižší výskyt nežiaducich účinkov než vyššie dávky slabých opioidov na 2. stupni rebríka. Aplikácia silných opioidov sa rozšírila aj na nenádorovú bolesť. Dnes sú opio-

idy indikované pri silnej bolesti každej etiológie, rozhoduje len jej intenzita.

Zmenil sa aj prístup verejnosti k opioidom. S paletou nových opioidov, variabilitou ich aplikačných foriem, s novými názvami síce stigma morfinu neustúpila, ale „náplast na bolesť“ chce každý...

V súčasnosti približne 50 % recipientov silných opioidov sú pacienti s chronickou nenádorovou bolesťou, 20 % z nich liečbu preruší v dôsledku nežiaducich účinkov. Nárast preskripcie opioidov je enormný, toto číslo sa zväčšilo zo 6 na 15 miliónov v Spojenom kráľovstve Veľkej Británie v rokoch 1998 až 2008 (NHS Information Centre). Počet náhodných fatálnych predávkovaní oficiálne predpísanými opioidmi je tu dnes vyšší ako príhody spôsobené rekreačným použitím kombinácie heroínu a kokaínu (2). V USA 5 % svetovej populácie konzumuje 80 % globálnej spotreby opioidov. Eskalácia preskripcie opioidov tu vyvolala sociálnu krízu (3). Podľa Centier kontroly chorôb a prevencie, až 68 % úmrtí vo vzťahu k užívaniu opioidom bolo zaznamenané v rokoch 1999 – 2004, keď zaznamenali v USA 154 až 934 % nárast preskripcie silných opioidov (4).

Dalo by sa povedať, že po ére antibiotík nastúpila éra opioidov. Netreba zabúdať, že extenzívne rozširovanie preskripcie antibiotík spôsobilo rezistenciu na väčšinu z nich a dnes zas umierame na banálne infekcie... Je tu určitá paralela, memento, aby sa história neopakovala.

Vedľajšie účinky opioidov

Vedľajšie účinky opioidov môžeme didakticky rozdeliť na dočasné a dlhotrvajúce. K tým, ktoré sa manifestujú na začiatku liečby, radíme somnolenciu, obštipáciu, nauzeu a vomitus, pruritus a depresiu dýchania. Všetky okrem obštipácie sú dočasné, lebo sa na ne za krátky čas vyvinie tolerancia. Útlm dýchania nebýva problémom, kým trvá bolesť, ktorá prirodzene stimuluje dýchacie centrum, problémom môžu byť pacienti so spánkovým apnoe, respektíve závažným respiračným ochorením. Na obštipáciu sa nevyvíja tolerancia a je jej potrebné predchádzať (dietetické opatrenia, laxatíva preventívne), respektíve ju počas dlhodobej liečby opioidmi liečiť (blokádou periférnych opioidných receptorov v GITe: aplikáciou opioidného antagonistu metylnaltrexonu, ktorý neprechádza hematoencefalickou bariérou; alebo využitím naloxonu, ktorý je metabolizovaný „first-pass“ metabolizmom v pečeni, kombinovaný preparát oxykodon/naloxon).

K menej známym vedľajším účinkom opioidov pri ich dlhodobej aplikácii radíme: kardiovaskulárnu instabilitu, bolesti hlavy a spazmy hladkého i priečne-pruhovaného svalstva, ktoré vedú k retencii moču, spomaleniu motility GITu a myoklonickým kŕčom. Dostal sa stále málo vie o možných ďalších vedľajších účinkoch, ako je imunosupresia či syndróm opioidmi indukovanej neurotoxicity, ktorý indukuje hyperalgéziu a býva len zriedkavo diagnostikovaný. Ešte zriedkavejšie sa diagnostikuje dlhotrvajúci supresívny vplyv opioidov na endokrinný či imunitný systém

a vplyv na kognitívne funkcie. Prehľad možných vedľajších účinkov dlhodobej aplikácie opioidov na jednotlivé systémy je v tabuľke 1 (5).

Fyzická a psychická závislosť, pseudoaddikcia, tolerancia

Fyzická a psychická závislosť, pseudoaddikcia a tolerancia sú termíny úzko spojené s opioidnou liečbou. Je potrebné ich rozlišovať a správne chápať, pretože mechanizmy ich vzniku aj význam sú kompletne odlišné.

Fyzická závislosť sa prejaví abstinenčným syndrómom pri náhlom vysadení opioidov. Ide o bunkovú adaptáciu ako odpoveď na exogénne aplikované látky, ktoré sú normálne organizmu vlastné. Je to podobné, ako keď aplikujeme kortikosteroidy, a tým utlmíme ich produkciu v nadobličkách. Rovnako, keď podávame opioidy, utlmíme prirodzenú produkciu endorfínov. Prečo by mal organizmus strácať energiu, aby vytváral niečo, čo už dostal zvonku? Ak náhle substitúciu zastavíme, spustíme abstinenčný syndróm. V klinickej praxi, samozrejme, nie je dôvod vysadzovať opioidy rýchlo, treba to robiť postupne a tým sa abstinenčnému syndrómu vyhneme. Napriek tomu, keďže takáto situácia, t. j. náhle vysadenie opioidov z nejakého nepredvídaného dôvodu, môže nastať, je potrebné pacienta na riziko vzniku abstinenčného syndrómu upozorniť ešte pred začatím liečby opioidmi.

Treba povedať, že nevieme, ako dlho trvá, kým sa vyvinie fyzická závislosť, pretože to bývajú dni ako týždne. Môže to byť závislé od dennej dávky opioidov, ale aj od iných faktorov. Existujú aj pacienti, ktorí brali opioidy mesiace a vysadili ich náhle bez abstinenčných príznakov. Dôležité je pochopiť, že ide o bunkovú adaptáciu na medikáciu a nie o psychickú závislosť.

Psychická závislosť (addikcia) sa týka nálady – špecificky liekom vyvolanej, spája užitie lieku s pocitom dobra a túžby. Dôvody jej vzniku sú čisto psychologické, je tu súhra genetickej predispozície, psychologických a environmentálnych faktorov. Závislý človek sa správa kompulzívne, užíva medikáciu napriek možnému sebapoškodeniu. Psychická závislosť nebola problémom liečby nádorovej bolesti silnými opioidmi, no pri liečbe nenádorovej bolesti je dnes jej prevalencia 3,2 – 18,9 %, čo už predstavuje určitý problém.

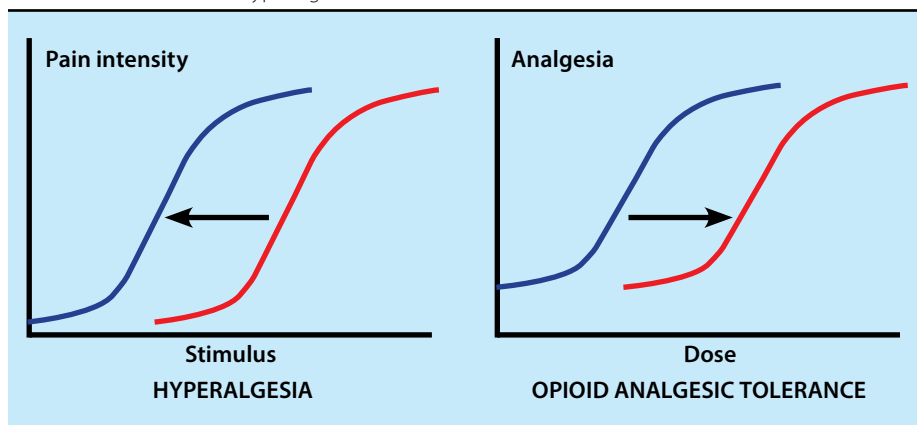
Pseudoaddikcia

Bola prvýkrát opísaná v roku 1989 s tým, že pacient vyzerá psychicky závislý, pozerá na hodiny a čaká na svoju ďalšiu medikáciu. Ak mu však zvýšili aktuálnu dávku opioidu, problém sa vyriešil. Nejde o psychickú závislosť, ale o nedostatočnú dávku opioidov na kontrolu bolesti.

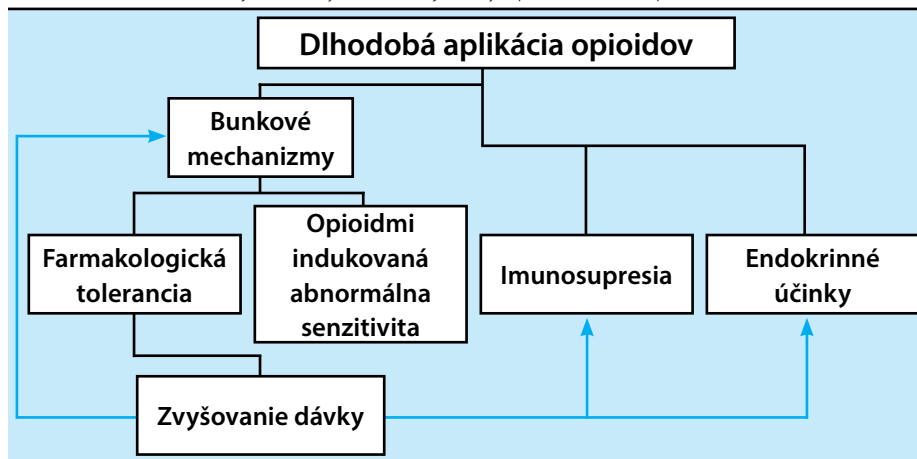
Tabuľka 1. Prehľad možných vedľajších účinkov dlhodobej aplikácie opioidov na orgánové systémy (5)

Organ/systém	Vedľajšie účinky chronickej liečby opioidmi
Kardiovaskulárny	Predĺženie QT intervalu, Torsades de pointes arytmia, náhla srdcová smrť
Endokrinný	Znížené libido, erektilná dysfunkcia (hypogonadizmus), depresia, únava, emočná labilita, dysmenorea a amenorea
Respiračný	Plúcna hemorágia, nekardiálny pľúcny edém
Muskuloskeletálny	Znížená kostná densita, osteoporóza a fraktúry
Imunitný	Supresia prirodzených killerových buniek, porušená funkcia makrofágov, lymfocytov a in vivo protilátok
Psychologické zmeny	Psychologické a kognitívne poruchy, anterográdna a retrográdna amnézia
PNS/CNS	Hyperalgiezia, poruchy spánku

Obrázok 1. Tolerancia a hyperalgiezia



Obrázok 2. Možné vedľajšie účinky dlhodobej liečby opioidmi. Voľne podľa (6)



Tolerancia

Tolerancia je stav adaptácie, kedy expozícia liekom vyvolá zmeny, ktoré znížia jeden alebo viac účinkov lieku v čase. Tolerancia na analgetický účinok vyžaduje zvýšenie dávky opioidu na dosiahnutie predchádzajúceho analgetického účinku (obrázok 1). Tolerancia na účinky opioidov je rôzna: rýchla (dni až týždne) na somnolenciu, nauzeu či vracanie; žiadna na obstipáciu; pomalá až rýchla na analgetický účinok (závisí od aplikáčnej cesty, čím je aplikáčna cesta agresívnejšia, tým sa rozvinie rýchlejšie: skôr po intravenózne než po perorálnej aplikácii); okrem toho vyvíja sa rôzne dlho u rôznych ľudí. V minulosti sa dlho tradovalo, že tolerancia na opioidy nepredstavuje žiaden problém, dá sa jednoducho preklenúť zvýšením dávky. Toto tvrdenie už v súčasnosti

neplatí, pretože práve rýchle a nekontrolované zvyšovanie dávky opioidov môže spôsobiť hyperalgieziu, t. j. stav, kedy menší bolestivý stimul vyvoláva silnejšiu, intenzívnejšiu bolesť.

Naopak, tolerancia na vedľajšie účinky opioidov je pozitívna, môže sa vyvinúť už po dvoch týždňoch. Rozlišujeme asociatívnu (naučenú) a neasociatívnu (adaptívnu) toleranciu. Prvá je vo vzťahu k environmentálnym faktorom a je porovnateľná so psychickou závislosťou. Adaptívna tolerancia je oveľa zložitejšia, je to komplexný mechanizmus, zahrňujúci bunkovú a receptorovú odpoveď vrátane desenzibilizácie opioidných receptorov ako aj zníženia ich počtu, proces zahrňuje molekulárne a bunkové mechanizmy vrátane génovej expresie, synaptických funkcií, väzby receptorov a neuronálnych okruhov. Čoraz

Tabuľka 2. Endokrinné účinky opioidov

Centrálny hypogonadizmus (tiež sekundárny al. hypogonadotropický hypogonadizmus)
■ Znížený gonadotropín releasing hormón
■ Znížený pituitárny LH, možno aj FSH
■ Znížený adrenálny DHEAS a testosterón
■ Znížený estradiol a progesterón (ženy)
■ Znížený testikulárny testosterón (muži)
Možná deficiencia kortizolu
Možná deficiencia rastového hormónu (muži)

viac sa uvažuje o tom, že aplikácia opioidov môže vyvolať bolesť cez neuroplastické zmeny a endogénne mediátory, ktoré môžu ďalej stimulovať komplexný reťazec a zvýšiť descendentnú facilitáciu CNS (obrázok 2). Dlhodobá liečba opioidmi môže viesť k zmenám na bunkovej a vnútrobunkovej úrovni vrátane aktivácie N-methyl-D-aspartat receptorov. Takéto zmeny môžu viesť k farmakologickej tolerancii na opioidy, zvýšeniu senzitivity na bolesť – hyperalgézi, ktorá sa manifestuje ako „získaná“ tolerancia na opioidy alebo obidvoje a vedie k eskalácii dávky. Dlhodobá aplikácia opioidov môže vyvolávať aj hormonálne zmeny a narušovať funkciu imunitného systému. Tieto účinky môžu byť exacerbované eskaláciou dávky za niektorých okolností (6).

Syndróm opioidmi indukovanej neurotoxicity

Je dôsledkom tolerancie na analgetický účinok opioidov. Manifestuje sa kognitívnymi poruchami, organickými halucináciami (opakujúce sa halucinácie, bez porúch vedomia), myoklonom alebo kŕčmi typu grand mal, hyperalgéziou a alodynou (všetko bolí, aj vlasy), v konečnom štádiu ťažkou sedáciou až kómou. Rizikové faktory jeho vzniku sú vysoké dávky opioidov a rýchla eskalácia dávky, špeciálne pri neuropatickej

Tabuľka 3. Symptómy hypogonadizmu

Znížené libido	Návaly a nočné potenie
Erektálna dysfunkcia (muži)	Amenorea, nepravidelná menštruácia, galactorhea (ženy)
Infertilita	Osteoporóza a fraktúry
Depresia a anxieta	Bolesť
Zníženie svalovej masy a sily	Znížená účinnosť opioidov
Únava	Účinky sú aplikovateľné tak na mužov, ako aj na ženy

a incidentálnej bolesti, dlhodobá aplikácia vysokých dávok opioidov a predchádzajúce hraničné kognitívne stavy a delírium.

Endokrinné účinky opioidov

Opioidy majú negatívny účinok na endokrinný systém, ktorý je pozorovaný viac ako 100 rokov. Tento účinok zahŕňa zníženie hladiny testosterónu u mužov, ktorí strácajú libido, a ostatné očakávané účinky, menštruačné problémy a interfilitu u žien (tabuľka 2).

Fyziológia opioidno-endokrinných interakcií

Hypotalamicko-hypofyzeálno-gonadálna os, ktorá kontroluje produkciu primárnych pohlavných hormónov, t. j. testosterón (androgén) a estradiol (estrogén), sa začína sekréciou hypotalamického gonadotropín – releasing hormónu (GnRH). Opioidy znižujú sekréciu GnRH, čo vedie k zníženiu hladiny lutealizačného hormónu (LH). Dôsledkom je znížená sekrécia testosterónu a estradiolu (obrázok 3), čo vedie k príznakom a symptómom hypogonadizmu (tabuľka 3). Opioidmi indukovaný hypogonadizmus zahŕňa centrálnu supresiu hypotalamickej sekrécie GnRH a vyskytuje sa tak u mužov, ako aj u žien, ktorí sú na dlhodobej liečbe opioidmi, tak pre adikciu, ako aj pre liečbu chronickej bolesti. Hoci muži sú pravdepodobne postihnutí viac ako ženy, 83 % versus 21 % (7). Možné symptómy zahŕňujú stra-

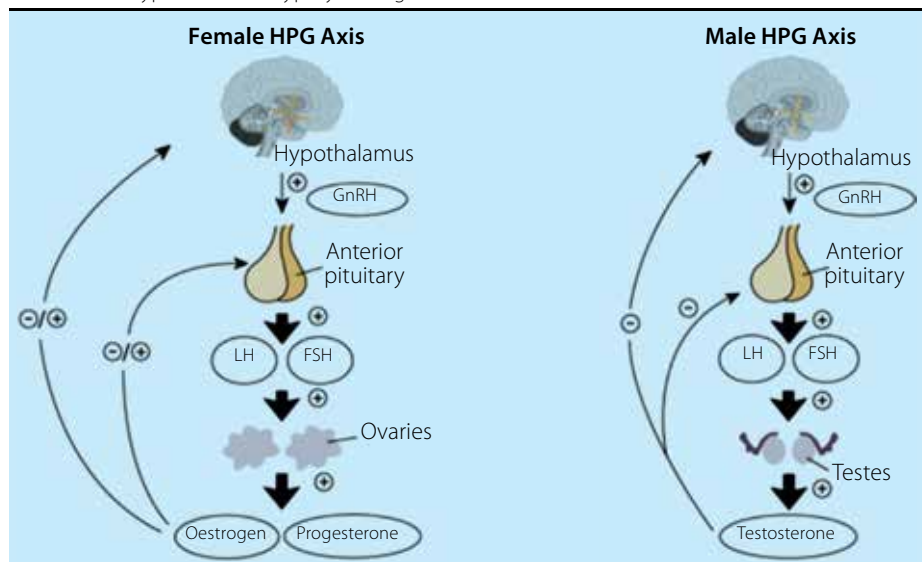
tu libida, neplodnosť, únavu, depresiu, anxieta, stratu svalovej sily a hmoty, osteoporózu a patologické fraktúry u mužov aj žien, menštruačné problémy a galactoroe u žien (1, 8). Expozícia opioidmi v puberte inhibuje sexuálne dozrievanie. Daniell (8) zaznamenal, že sú znížené aj hladiny androgénov nadobličiek, čo vysvetľuje znížené libido a často narušenú sexuálnu výkonnosť u tých, ktorí dlhodobo užívajú opioidy. Zdá sa, že zníženie sexuálneho správania môže byť dôsledkom priameho účinku opioidov na μ a δ receptory v hypotalame. Je dôležité si uvedomiť, že tieto zmeny sa vyvíjajú týždne až roky.

Opioidy ovplyvňujú aj ďalšie endokrinné funkcie

Chronická aplikácia exogénnych opioidov znižuje hladiny ACTH a kortizolu a aj jeho cirkadiálny rytmus, dôsledkom je zníženie odpovede na stres. Ovplyvnenie prolaktínu nie je jasné, ale príležitostne opioidy, niektoré z nich, zvyšujú prolaktín a vyvolávajú galactoroe. Opioidy cez hypotalamus môžu stimulovať tyroid-stimulujúci hormón (TSH), čo môže u pacientov s hypotyreoidizmom vyvolať predĺženú a zvýšenú odpoveď na opioidy. Chronická intraspínálna aplikácia opioidov znižuje hladiny rastového hormónu (GH) približne u 15 % pacientov. Zdá sa, že je to vo vzťahu k pohlavným hormónom, stavbe tela a inzulínovej rezistencii. Tramadol vyvoláva hyponatrémiu cez sérotonín indukované uvoľnenie vasopresínu. Morfín znižuje produkciu oxytocínu vo včasných štádiách po pôrode a počas dojčenia.

Opioidy hrajú rolu v regulácii príjmu a výberu potravy, a pravdepodobne odmena spojená s potravou, ktorá chutí, ide cez centrálny mechanizmus. Chronická aplikácia opioidov sa spája so zvyšovaním hmotnosti, hyperglykémiou a zhoršením diabetu. Môže to byť dôsledok centrálného účinku cez sympatický nervový systém a porušenú sekréciu inzulínu. Hypogonadizmus je spojený so zvýšenou rezistenciou na inzulín a rizikom vzniku diabetes mellitus, toto sa upraví po nasadení testosterónu.

Liečba opioidmi zvyšuje sekréciu katecholamínov cez hypotalamus a mozgový kmeň. Pacienti na dlhodobej liečbe opioidmi by mali byť sledovaní z hľadiska hypertenzie.

Obrázok 3. Hypotalamicko-hypofyzeálno-gonadálna os u mužov a žien

Tabuľka 4. Desať krokov úspešnosti liečby bolesti opioidmi

1	Diagnóza bolesti, liečebný plán, snaha liečiť vyvolávajúcu príčinu
2	Psychologické zhodnotenie vrátane rizika addikcie
3	Informovaný súhlas
4	Dohodnúť cieľ liečby: nie odstránenie bolesti, ale prijateľná úľava, kontrola bolesti a zlepšenie kvality života
5	Pred-/po liečbe hodnotiť intenzitu bolesti a životné aktivity
6	Vhodná skúšobná lehota: opioidy +/- adjuvantná medikácia
7	Prehodnocovanie hladiny bolesti a funkčnosti
8	Pravidelne hodnotiť „4A“: A nalgesia, A ctivity, A dverse reactions, A aberrant behavior
9	Periodicky prehodnocovať liečbu vyvolávajúceho ochorenia, diagnózu bolesti, komorbiditu, liečbu bolesti
10	Dokumentácia liečby ochorenia, liečby bolesti, aktualizácia podľa odporúčení a zásad bezpečnej preskripcie

Existujú mnohé rizikové faktory znižovania minerálnej denzity kostí a osteoporózy u pacientov chronicky liečených opioidmi vrátane možného zlého nutričného stavu, hypogonadizmu, inhibície osteoblastov, zníženej syntézy osteokalcínu, abnormálnej hladiny kalcia a paratyroidálneho hormónu, zvýšená kostná rezorpcia je mediovaná interleukínom. Pacienti, ktorí užívajú dlhodobo opioidy, majú zvýšené riziko kostných zlomení (8).

Diagnostika a manažment opioidmi indukovanvej endokrinopatie

Je potrebné zohľadniť všetky možné príčiny hypogonadizmu (menopauza, ovariektómia, kastrácia, mumps v anamnéze, ostatná medikácia a alkohol), mohol byť prítomný pred začatím liečby opioidmi a nesúvisí s ich aplikáciou. Len ak tak nebolo, môžeme hovoriť o opioidmi indukovanvej androgénovej deficiencii (OPIAD).

Preto by sa ešte pred začatím chronickej liečby opioidmi mali urobiť nasledovné vyšetrenia: krvný tlak, elektrolyty v sére (hlavne, ak sa použije tramadol), hladina glykémie, funkcia štítnej žľazy (vylúčiť hypotyreózu), hladiny testosterónu, globulín viazaný na pohlavné hormóny (SHBG), LH, FSH, estradiol a v rizikovej skupine urobiť denzitometriu. Počas dlhodobej aplikácie je vhodné opakovať tieto testy každých 6 mesiacov. Okrem toho, v polročnom monitorovaní vyšetriť ráno nalačno hladiny kortizolu, DHEA, ACTH a GH. Denzitometriu opakovať po roku v rizikovej skupine a vyšetriť aj hladiny prolaktínu, ak je galaktorea (8). V našich podmienkach je vhodné aktuálne možnosti vyšetrenia hladín jednotlivých hormónov a ich klinický prínos konzultovať s endokrinológom.

Najlepší spôsob liečby opioidmi indukovanvej endokrinopatie je znižovať a postupne vysadiť opioidy, monitorovať odpoveď počas niekoľkých mesiacov, ak je to možné. Nie je známe, či rotácia opioidov tu má nejaký benefit. Ak opioidy nemožno vysadiť a pacient má diagnostikovanú endokrinnú dysfunkciu, je potrebná substitučná liečba monitorovaná u endokrinológa.

Klinická aplikácia

Odhaduje sa, že u 90 % pacientov, ktorí dostávajú intratekálne opioidy, sa vyvinie hypogonadizmus. Orálne opioidy majú ten istý účinok, len nástup príznakov je pomalší. Skupiny opioidov sa líšia v ich účinku na supresiu gonád. Tramadol a buprenorfín nemenia signifikantne hladiny testosterónu u zvierat ani u ľudí a buprenorfín neznižuje ani kortizol v sére. Incidencia hypogonadizmu bola vyššia u nádorových pacientov, ktorí mali dávky ekvivalentné alebo vyššie ako 200 mg morfinu na deň najmenej 1 rok v porovnaní s tými, ktorí nemali liečbu opioidmi, predpokladá sa, že účinky sú od dávky závislé. Trvanie liečby opioidmi môže zvyšovať aj pravdepodobnosť hormonálnej supresie, hoci ďalšie štúdie sú potrebné. Existuje možná diferenciacia endokrinných účinkov podľa pohlavia, ale ďalšie štúdie sú potrebné (8).

V svetle súčasných poznatkov je potrebné prehodnotiť dlhodobú liečbu opioidmi a určiť populáciu kandidátov pre liečbu opioidmi, hlavne pri nenádorovej bolesti. Zohľadniť, že opioidy majú „limitovaný účinok“ pre dlhodobú aplikáciu. Aj súčasné liečebné postupy odporúčajú opatrný prístup k eskalácii dávky. Predpokladá sa, že prolongácia vysokých dávok opioidov nie je ani efektívna, ani bezpečná, o čom svedčí aj analýza vedľajších účinkov dlhodobej aplikácie opioidov (10). Posledné štúdie potvrdili, že pri chronickej nenádorovej bolesti môžu byť cennou alternatívou pri neuropatickej bolesti ako 3-stupňová voľba. Môžu byť použité u pacientov s chronickou somatickou bolesťou chrbta, kde nie je indikovaná neurochirurgická intervencia. Pri osteoartríde nereagujúcej na acetaminofen, pri kontraindikácii NSA a COX2 (vredová choroba GITu, nefrologické a kardiovaskulárne ochorenia). Samozrejme, pri zohľadnení nežiaducich účinkov opioidov, ak nič neúčinkuje (neopioidy, nervové blokády, fyzioterapeutické postupy), môžu vždy byť súčasťou liečby bolesti (10). Vždy je potrebné zohľadniť benefit z úľavy od bolesti a možné riziká liečby, keďže neexistuje absolútne bezpečná liečba. V tabuľke 4 je

zhrnutých desať krokov úspešnosti a bezpečnosti liečby opioidmi. Tu je potrebné zdôrazniť tzv. „4A“, **A**nalgesia, **A**ktivita, **A**dverse reactions (vedľajšie účinky), **A** aberrant behavior (zmenené správanie), čo je imperatívom pri dlhodobej liečbe opioidmi.

Záver

Endogénny opioidný systém ovplyvňuje a reguluje mnohopočetné fyziologické funkcie, od nálady po činnosť GITu. Rovnakým spôsobom účinkujú aj externe aplikované opioidy (11). Dlhotrvajúca aplikácia opioidov u pacientov s chronickou bolesťou je štandardom starostlivosti o pacientov s aktívnym nádorom alebo inými pokročilými ochoreniami, sú rozšírené a potenciálne účinné aj v liečbe u starostlivo vybraných skupín pacientov s chronickou nenádorovou bolesťou. Bezpečná preskripcia si dnes vyžaduje expertov, ktorí poznajú vedľajšie účinky ich akútnej aj chronickej aplikácie, vedia, ako minimalizovať riziko neočakávaného predávkovania, liekového abúzu či psychickej závislosti. Rozhodnutie o liečbe opioidmi musí byť urobené na základe princípov racionálnej farmakoterapie a súčasťou komplexného diagnostického a liečebného prístupu k liečbe chronickej bolesti.

Literatúra

1. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009; 25(2): 170–175.
2. Okie S. A flood of opioids, a rising tide of deaths. *N Engl J Med* 2010; 363(21): 1981–1983.
3. Kuehn BM. Opioid prescriptions soar: Increase in legitimate use as well as abuse. *JAMA* 2007; 17: 249.
4. Ballantyne JUS. Opioid risk management initiatives. *Pain Clinical Updates*. 2009; 17(6): 1–5.
5. Singh Bajwa: Rare and serious side effects in chronic pain after opioids. *J Pain Relief* 2012: 1–4. Dostupné aj na: <<http://dx.doi.org/10.4172/2167-0846.1000106>>.
6. Ballantyne JC, Mao J. Opioid management for chronic pain. *NEJM* 2003; 349(20): 1943–1953.
7. Fraser LA, Morrison D, Morley-Forster P et al. Opioids for chronic non-cancer pain: Higher prevalence of hypogonadism in men than in women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009 January; 117(1): 38–43.
8. Seyfried O, Hester J. Opioids and endocrine dysfunction. *British Journal of Pain* 2012; 6: 17–24.
9. Daniell HW. DHEAS deficiency during consumption of sustained-action prescribed opioids: evidence for opioid-induced inhibition of adrenal androgen production. *J Pain* 2006; 7(12): 901–907.
10. Oscar de Leon-Casasola. Opioids for chronic pain: New Evidence, New Strategies. 13th World Congress of Pain September 2010 Montreal.
11. Kalso E. Clinical pharmacology of opioids in the treatment of pain. In *Pain 2010*, an updated review, Ed. Mogil J, 207–215, IASP Press, Montreal.

MUDr. Marta Kulichová, CSc.

Oddelenie pre liečbu chronickej bolesti,
UNM a JLF UK
Kollárova 2, 036 59 Martin
kulichova@mfn.sk

