

TOLERANCIA PRI DLHODOBEJ LIEČBE OPIOIDMI

Darina Hasarová

Ambulancia chronickej bolesti, ALGOS, s. r. o., Prešov

Farmakologicky je tolerancia na opioidy definovaná ako redukcia analgetického účinku po opakovanom užívaní lieku, resp. potreba zvyšovania dávky lieku na dosiahnutie rovnakého analgetického účinku bez relevantnej progresie základného ochorenia. V klinickej praxi sa okrem tolerancie stretávame aj s rezistenciou na opioidy. Pod pojmom rezistencia rozumieme stav, pri ktorom bolesť reaguje len slabšie alebo nereaguje vôbec na opioidné analgetiká. Aby sme predišli takým nežiaducim účinkom ako je tolerancia alebo rezistencia pri dlhodobej liečbe chronickej bolesti, treba dodržiavať štandardy pre dlhodobú liečbu opioidmi.

Kľúčové slová: tolerancia na opioidy, rezistencia na opioidy, štandardy liečby opioidmi.

TOLERANCE ASSOCIATED WITH LONG-TERM OPIOID MEDICATION

Opioid tolerance is pharmacologically defined as a reduced analgesic effect following repeated application of drug or the need for increasing dosage to maintain the same therapeutic effect. In clinical practice we observe another side effect – resistance to opioids. Opioid resistance is defined as a state when pain responds slightly or doesn't respond to all opioid analgesics. It is important to treat patients according to standards for long-term opioid treatment to avoid opioid tolerance or resistance.

Key words: opioid tolerance, opioid resistance, standards for opioid treatment.

Paliat. med. liec. boles., 2008, roč. 1 (3): 119–120

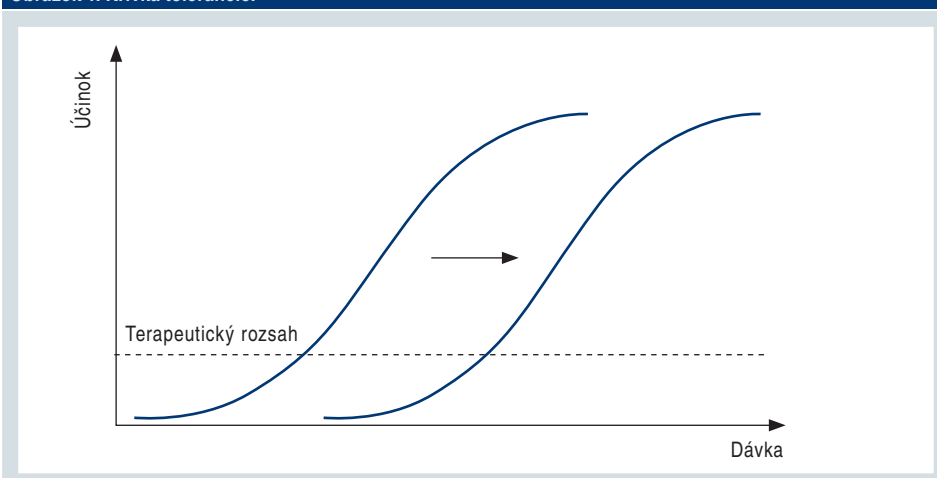
Úvod

Strach z vedľajších účinkov opioidov bol vždy limitujúcim faktorom pri širšom a adekvátnom používaní týchto látok v liečbe akútnej aj chronickej bolesti. A hoci sa bariéra v posledných dvoch desaťročiach čiastočne prelomila, naďalej sú výber a dávky opioidov volené veľmi opatrne a často nezodpovedajú intenzite bolesti. Okrem strachu z vedľajších účinkov existujú aj objektívne mechanizmy, ktoré sú zodpovedné za nedostatočný účinok opioidov na bolesť. Patrí sem *tolerancia*, *rezistencia* a *pseudotolerancia*. V praxi sú tieto tri mechanizmy najčastejšie zamieňané za závislosť, čo je určitým dôvodom na reštrikciu liečby opioidmi. Kým u pacientov s nádorovým ochorením dochádza k progresii spravidla rýchlo a nutnosť postupného zvyšovania dávky analgetík je akceptovaná, zostáva klinický stav pacientov s nenádorovou bolesťou stabilný aj niekoľko rokov. Ak je dávka u týchto pacientov nízka a pacienti iba čiastočne profitujú z liečby, je len prirodzene, že sa dožadujú zvyšovania dávky. Požiadavka na zvýšenie dávky opioidu je nesprávne označovaná ako psychická závislosť.

Tolerancia

Tolerancia sa dostala do pozornosti až pri rozšírenejšom používaní opioidov v liečbe chronickej nenádorovej bolesti, keďže ide o stavy s dlhodobým prežívaním a je predpoklad, že liečba potrvá aj niekoľko rokov pri stabilnom klinickom stave. Experimentálne bol výskyt tolerancie sledovaný u laboratórnych zvierat, ktorým boli podávané opioidy bez adekvátneho bolestivého stimulu, čo výsledky spochybnilo. Omnoho relevantnejšie boli klinické pozorovania, keď boli pacienti na korektné

Obrázok 1. Krivka tolerancie.



nastavených stabilných dávok aj niekoľko mesiacov až rokov.

Tolerancia je farmakologický pojem a je definovaná ako redukcia analgetického účinku po opakovanom užívaní lieku, resp. potreba zvyšovania dávky lieku na dosiahnutie rovnakého analgetického účinku, bez relevantnej progresie základného ochorenia. (1, 3, 5) Krivka vzťahu medzi dávkou lieku a terapeutickým účinkom sa posúva vpravo (obrázok 1). (2) Základným predpokladom na diagnostiku pravej tolerancie je stabilný nezmenený klinický stav.

Klinicky je tolerancia definovaná ako stav adaptácie organizmu po opakovanej expozícii lieku. Dôsledkom tejto adaptácie je pokles jedného alebo viacerých účinkov lieku. (4) Klinické skúsenosti dokazujú, že tolerancia sa vyvíja rýchlo na niektoré nežiaduce účinky opioidov (nauzea, zvracanie, sedácia, ovplyvnenie kognitívnych funkcií). Na iné nežiaduce účinky, predovšetkým na obstipáciu, sa

vyvíja iba čiastočne a veľmi pomaly, takže pacienti sú nútení užívať laxancia počas celého obdobia liečby opioidmi.

Ďalším dôležitým poznatkom je, že tolerancia nie je kompletne skřížená medzi všetkými opioidmi. (6, 7) V praxi sa s toleranciou stretávame zriedka a predpokladá sa, že jedným z možných mechanizmov vzniku je zmena v distribúcii alebo metabolizme opioidu po opakovanom užívaní. Výsledkom je potom nižšia koncentrácia opioidu na receptoroch. Proti tejto teórii svedčia výsledky štúdie u pacientov s nádorovou bolesťou, u ktorých boli sledované plazmatické hladiny morfinu a jeho metabolitov morfin-3-glukuronidu a morfin-6-glukuronidu počas 5–8 mesiacov, pričom došlo k lineárnemu vzostupu plazmatických hladín morfinu a jeho metabolitov s postupným zvyšovaním dávky morfinu aj po 5–8 mesiacoch. Pomer medzi morfinom a jeho metabolitmi bol konštantný a nemenil sa v závislosti od dĺžky užívania. (1)

Tabuľka 1. Pravdepodobné mechanizmy slabej odpovede organizmu na opioidy.**1. Rezistencia**

- strata opioidných receptorov
- aktivácia antiopioidných peptidov – cholecystokinín
- aktivácia NMDA receptorov

2. Tolerancia

- metabolické zmeny
- psychologické procesy (zvýšený psychický stres)

3. Pseudotolerancia

- zmena klinického stavu
- progresia ochorenia
- interakcie s inými užívanými liekmi

Záver dlhodobých pozorovaní uvádzajú, že tolerancia nehrá veľkú úlohu v dlhodobej liečbe opioidmi.

Pseudotolerancia

Skutočnosť, že rovnaká dávka toho istého opioidu má po určitom čase menší efekt, ešte nemusí znamenať toleranciu, pretože príčinou potreby vyššej dávky opioidu môže byť aj zhoršenie základného ochorenia. Termínom pseudo-tolerancia sa označuje stav, keď treba zvyšovať dávku opioidov z iných dôvodov ako je pravá tolerancia, predovšetkým pre progresiu ochorenia, vzostup fyzickej aktivity v dôsledku lepšej kontroly bolesti, pri nedostatočnom nastavení prvotnej dávky opioidu, pri niektorých liekových interakciách alebo pri manifestácii nových ochorení sprevádzaných bolesťou. (4)

Rezistencia na opioidy

Bolesť, ktorá nereaguje na liečbu opioidmi je označovaná ako opioid-rezistentná. S rezistenciou sa v praxi zvyčajne stretávame hneď na začiatku liečby a vyskytuje sa častejšie ako tolerancia. Pri jej vzniku sa predpokladá niekoľko mechanizmov (1):

1. strata opioidných receptorov pre mechanické, termické, chemické alebo metabolické poškodenie. Až 70 % presynaptických opioidných receptorov môže byť zničených pre mechanické, termické, chemické a metabolické poškodenie. Avšak iba stratou opioidných receptorov nie je možné vysvetliť rezistenciu.
2. Ďalším z možných mechanizmov je aktivácia antinociceptívnych peptidov, predovšetkým cholecystokinínu (CCK). Experimentálne štúdie ukázali, že vyššie hladiny cholecystokinínu sú spojené s nižšou účinnosťou opioidov a podanie antagonistov (CCK) viedlo k obnove opioidnej senzitivity.

3. Tretím a pravdepodobne najdôležitejším mechanizmom vzniku rezistencie je aktivácia n-methyl-D-asparátových (NMDA) receptorov.

Rotácia opioidov

Podľa toho, ako progreduje ochorenie, upravuje sa priebežne aj dávka opioidu. Horná hranica u silných opioidov síce nie je známa, ale výskyt vedľajších účinkov môže túto hranicu limitovať. Riešením ako zvládnuť vedľajšie účinky, včítane tolerancie je rotácia opioidov. Vychádzajúc z predpokladaných mechanizmov vzniku tolerancie a odlišných metabolických ciest u rôznych opioidov je rotácia opioidov terapeutickým riešením. Odporúčať, ktorý opioid meniť za iný nemá význam, keďže v bežnej klinickej praxi nepoznáme u pacientov geneticky podmienené subtypy opioidných receptorov, zodpovedné tak za analgetický efekt, ako aj za nežiaduce účinky. Avšak dávku nového opioidu volíme buď podľa tabuľky equianalgetických dávok zníženej o 50 – 25 %, alebo postupne titrujeme novú terapeuticky optimálnu dávku (2, 8).

Zásady rotácie:

- meníme jeden silný opioid za iný silný opioid,
- dávku vypočítame podľa equianalgetických dávok, pričom štartovaciu dávku znížime o 50 – 25 %, event. titrujeme novú dávku,
- odporúča sa meniť aj aplikačnú formu,
- intenzívnejšie riešime nežiaduce vedľajšie účinky (obstipácia),
- pridávame adjuvantné lieky podľa typu bolesti.

Záver

Štandardným postupom v liečbe nenádorovej bolesti opioidmi je preto opakované prehodnocovanie klinického stavu pacienta s požiadavkou na primerane vysokú dávku opioidov.

Dlhodobé sledovania a placebo kontrolované štúdie mali potvrdiť účinnosť opioidov u nenádorovej bolesti a určiť výskyt tolerancie. Výsledky týchto sle-

dovaní ukazujú, že pacienti s nenádorovou bolesťou už viac ako 10 rokov profitujú zo silných opioidov a podľa niektorých štúdií 32 zo 40 pacientov sú dlhodobo (3 – 10 rokov) na stabilných dávkach opioidov. Kým tolerancia sa vyvinie po niekoľkých rokoch užívania jedného opioidu, s rezistenciou sa stretávame hneď na začiatku liečby a často sa viaže na všetky opioidy. Dôkladnou anamnézou a klinickým vyšetrením môžeme tieto dva stavy odlíšiť a dodržiavaním zásad správnej liečby opioidmi môžeme týmto stavom aj predchádzať.

Medzinárodne uznávané štandardy opioidnej liečby nenádorovej bolesti zahŕňajú:

1. interdisciplinárny prístup s cieľom korektnej diagnózy a optimálnej liečby,
2. test na citlivosť opioidu i.v. infúziou,
3. adjuvantnú liečbu, ktorá zahŕňa psychologickú liečbu, fyzioterapiu a doplnkovú medikáciu,
4. kontrolu liečby s pravidelným prehodnocovaním dávky, účinnosti a klinického stavu včítane spánku a celkovej kvality života.

Tolerancia na opioidy môže vzniknúť počas dlhodobej liečby aj keď jej incidencia je nízka. V určitých prípadoch je vytvorená aj iatrogénne:

- ak sa opioidy použili u bolesti refraktérnej na opioidy,
- ak do liečby neboli zaradené aj adjuvantné lieky,
- ak bola ordinovaná nesprávna, aj keď často používaná liečba analgetikami podľa potreby pri silnej bolesti.

Liečba opioidmi môže byť účinná a bezpečná aj niekoľko rokov, ak sa dodržia štandardné postupy.

**MUDr. Darina Hasarová**

Ambulancia chronickej bolesti,
ALGOS, s.r.o., Prešov
Hollého 14/A, 081 81 Prešov
e-mail: darina.hasarova@gmail.com

Literatúra

1. Dertwinkel R, Zenz M, Strumph M, Donner B. Clinical Status of Opioid Tolerance in Long-Term Therapy of Chronic Noncancer Pain, in Opioid sensitivity of Chronic Noncancer Pain, IASP Press, Seattle, 1999, s. 129–141.
2. Mercadante S. Opioid rotation in cancer pain. Curr.Rev.Pain 1998, 3, s. 131–142
3. Zenz M, Strumpf M Tryba M. Long-Term Oral Opioid Therapy in Patients With Chronic Nonmalignant Pain. Journal of Pain and Symptom Management Vol. 7, No.2. February 1992, 141, s. 69–77.
4. Jovey RD. Acute Pain in opioid-dependent Patients in Proceedings of the 11th World Congress on Pain, IASP Press Seattle 2006. s. 469–479.
5. Watson CPN, Watt-Watson JH, Chipman ML. Chronic noncancer pain and the long term utility of opioids. Pain Res.Manage 2004; 9 (1), 19–24.
6. Budd K, Raffa RB. Buprenorphine/The Unique Opioid Analgesic, G.Thieme Verlag 2005, Stuttgart, 58–61.
7. Kršíak M, Lejčko J, Doležal T. Opioidní analgetiká in Bolest. Tigris Praha, 2006, s. 121–134.
- 8 Fauler J. Analgetika gegen chronische Schmerzen in Praktische Schmerztherapie. Springer Verl. Heidelberg 2007, s. 188–207.