

Syndróm opioidmi navodenej hyperalgézie

MUDr. Zuzana Otrubová

Hospic Domu Božieho milosrdenstva, Banská Bystrica

Pri postupujúcom nevyliciteľnom ochorení je potrebná častá pravidelná kontrola účinnosti nastavenej analgetickej liečby. Zmena intenzity bolesti je často znakom progresie ochorenia, no súvisí aj s farmakologickými procesmi, ktoré nazývame tolerancia na účinok analgetika. Aj rozvoj abnormálneho vnímania bolesti pri dlhodobej liečbe opioidmi môže byť príčinou zníženia efektivity liečby chronickej bolesti. Hyperalgézia je významným reálnym klinickým fenoménom, ktorý zhoršuje kvalitu života pacienta. Tomuto stavu je potrebné predchádzať a aktívne ho riešiť (5). Skúsenosť s týmto fenoménom sa odráža vo viacerých publikovaných štúdiách o prehodnocovaní dlhodobej analgetickej liečby, správnom indikovaní rotácie opioidných analgetík a ďalších stratégiách bezpečnej analgetickej liečby.

Kľúčové slová: opioidná analgetická liečba, tolerancia na účinok analgetika, rotácia opioidov, syndróm opioidmi navodenej hyperalgézie, aplikačné cesty podávania analgetík.

Opioid-induced hyperalgesia syndrome

Periodic control of effectiveness of the analgetic treatment is necessary in the ongoing malignant disease. Changes of intensity of the pain should be signs of progression of the disease, although has relation with pharmacologic phenomenon called tolerance of the analgetic efficacy. Development of the abnormal perception of the pain should be due by the long term treatment with opioid analgetics should cause decrease effect of the treatment. Hyperalgesia is meaningful clinical phenomenon, worsening the quality of life of the patients. Prevention and active solution of the problem is necessary. Experience of this phenomenon, the need of reevaluation of analgetic treatment, the right indication of the rotation of the opioids, and other pharmacological strategies of safe treatment is published in some clinical reviews.

Key words: opioid analgetic treatment, tolerance off the analgetics, opioid rotation, opioid induced hyperalgesia /OIH/, routs of application of analgetics

Paliat. med. liec. boles., 2015; 8(2e): e52–e55

Liečba rôznych telesných symptómov a bolesti pri nevyliciteľnom ochorení sú nielen povinnosťou lekára a naplnením jeho povolania, ale sú aj dôležité na zachovanie dôstojnosti a udržanie čo najlepšej kvality života chorého.

Silné opioidy podávané proti bolesti môžu pozitívne ovplyvniť aj iné časté symptómy pokročilého ochorenia – dýchavičnosť a úzkosť, avšak nie sú všeliakom na riešenie všetkých aspektov utrpenia (9). Progresívne zvyšovanie ich dávky môže pacienta celkovo utlmiť a zhoršiť jeho delirantný stav.

Výskyt nežiaducich účinkov môže obmedziť postupnú titrácia dávok opioidov, voľba účinnej látky s ohľadom na stav a orgánové rezervy pacienta a dostatočná hydratácia. Nie vždy sa podarí nájsť optimálny opioid – s maximálnym analgetickým účinkom a minimálnymi nežiaducimi účinkami – a jeho dávku na začiatku liečby. Musíme počítať aj s rozvojom liekovej tolerancie a opioidnej fyzickej závislosti (1).

Analgetická liečba silnými opioidmi

Analgetický účinok súvisí so špecifickou farmakologickou charakteristikou konkrétneho opioidu, čo sa týka nielen jeho afinity k jednotlivým receptorom, ale aj jeho vnútornej aktivity na receptore. Čím je vyššia, tým menej receptorov

musí opioid obsadiť, aby bol rovnako klinicky účinný. Rozdielny potenciál silných opioidov indukovať toleranciu závisí aj od rozdielov v biologickej dostupnosti a biologického polčasu opioidu.

Opioidy sa viažu na opioidné receptory (GPCR, s G-proteínom spriahnuté receptory), nachádzajúce sa najmä v mozgu a mieche. Tri subtypy μ , κ a δ majú špecifický farmakologický účinok. Nachádzajú sa aj na periférii, napríklad v tkanivách GIT-u.

Tolerancia na analgetický účinok

Pojem tolerancia vyjadruje, že podanie tej istej dávky lieku po určitom čase vyvolá nižšiu odpoveď. Tolerancia proti analgetickému účinku vzniká pri chronickej bolesti pomalšie, no na vedľajšie účinky analgetika (nauzea, sedácia) už za dni až týždne. Tolerancia je progresívne nedostatočná odpoveď na podávaný liek, môžu sa však vyvinúť aj celkové nežiaduce účinky (pruritus, nauzea, sedácia alebo útlm dýchania) (4). Vyskytuje sa pri rôznych druhoch liekov.

Opioidy, ktoré neprechádzajú do centrálného nervového systému (CNS) (loperamid, difenoxylát, používané na liečbu zvýšenej črevnej motility), nemajú centrálnu nežiaduce účinky a majú nízky návykový potenciál. Navýšenie dávky morfinu, μ -agonistu na dosiahnutie centrálnej

analgézie, vyvolá aj nárast obstipácie. Nepomer vo vývoji centrálnej a periférnej tolerancie na rôzne účinky opioidných analgetík komplikuje manažment analgetickej liečby, pretože napríklad účinok opioidov na GIT – obstipácia – je tiež zdrojom bolesti pacienta (6). Od prejavov liekovej tolerancie je potrebné klinicky rozlíšiť fenomén opioidmi navodenej hyperalgézie (OIH), spôsobený narastajúcou spotrebou analgetík v liečbe intenzívnej bolesti. Pri tolerancii sa znižujúci účinok lieku dá prekonať navýšením dávky, zatiaľ čo OIH nemožno takto prekonať, pretože je to druh senzitivizácie na bolesť, navodenej liekom, ktorá sa objaví v centrálnom nervovom systéme.

Syndróm opioidmi indukovanej hyperalgézie (OIH)

Hyperalgézia je neúmerne zvýšená odpoveď na bolestivú stimuláciu. Primárna hyperalgézia je spôsobená hyperaktivitou periférneho nociceptora (pronociceptívne molekuly, časovo priestorová sumácia). Sekundárna hyperalgézia je daná senzitivizáciou CNS (sekundárny neurón, komplex NMDA receptora, fenomén nadmernej aktivácie neurónov zadných rohov miechy wind-up). Zásadné je, že spontánna aktivita sekundárneho neurónu presahuje zotavenie po pôvodnom inzulte (5). V klinickej medicíne

sa stretávame s hyperalgéziou napríklad pri viscerálnej bolesti – prenesená bolesť, pri neuropatických bolestiach, pri Sudeckovom syndróme.

Pri dlhodobej liečbe opioidmi je po príznakoch abnormálnej percepcie bolesti nutné aktívne pátrať a takýto stav aktívne riešiť. Hyperalgézia bola často referovaná u onkologických pacientov s liečbou vysokými alebo rýchlo sa zvyšujúcimi dávkami morfinu a fentanyl a ich dlhodobým podávaním.

Patofyziologické mechanizmy

Pokročilá tolerancia na analgetiká a vznik OIH majú zrejme určitú spojitosť. Klasické súvislosti boli pripisované desenzitizácii a internalizácii receptorov, zatiaľ čo neurotoxita morfinu sa predtým pripisovala najmä jeho metabolitu morfin-3-glukuronidu (M3G) a chemickej štruktúre fenantrénového jadra, ktoré spôsobujú dráždivosť a alodýniu. Podľa niektorých štúdií podávanie morfinu navodzuje bunkovú smrť neurónu (4).

Nové vedecké štúdie nachádzajú ďalšie súvislosti na poli neurotransmiterov, iónových membránových kanálov a receptorov pre rôzne humorálne pôsobky.

Zvýšená aktivita transportného P-glykoproteínu. Patrí medzi transportné proteíny v hemoencefalickej bariére (nachádza sa aj v GIT-e). Patrí medzi charakteristické efluxné transportéry, má vplyv na absorpciu, distribúciu a elimináciu liekov, t. j. na ich biodostupnosť. Tie opioidy, ktoré sú jeho substrátom, t. j. lipofilné s molekulárnou hmotnosťou do 500 daltonov – aj morfin a jeho metabolity, vylúči za plazmatickú membránu do extracelulárneho priestoru. Hladina morfinu a jeho metabolitov tak v cerebrospinálnej tekutine náhle stúpne. Opakované podávanie opioidov vedie k up-regulácii P-glykoproteínu a k zníženej antinociceptívnej odpovedi (6). Predpoklad takto navodeného vyplavovania morfinu z mozgu vedie k vysvetleniu mechanizmu morfinovej tolerancie. Pacienti predliečení inhibítorom P-glykoproteínu, chinidínom, nemali po intravenóznom podaní morfinu zvýšený opioidný účinok v CNS, no po perorálnom podaní bola klinická odpoveď zodpovedajúca, čo svedčí aj o úlohe P-glykoproteínu v črevnej dostupnosti morfinu a aj fentanyl (6). Inhibítormi P-glykoproteínu sú verapamil, cyklosporín, chinidín, ketokonazol a ďalšie.

Plasticita CNS

Patofyziologicky je predpokladaný súvis s rozpoznávaním a moduláciou aferentných

bolestivých stimulov v spinálnej mieche, v mozgovom kmeni a vyšších kortikálnych centrách mozgu. Opakovaný prenos bolestivých podnetov vedie k senzitivizácii prvého neurónu a pravdepodobne k aktivácii pronociceptívnych dráh, k zvýšenej produkcii a uvoľneniu excitačných neurotransmiterov a k zníženému spätnému vychytávaniu neurotransmiterov z primárnych aferentných vlákien. To je sprevádzané zvýšenou odpoveďou – senzitivizáciou druhého neurónu na nociceptívne neurotransmitery, napríklad substanciu P a glutamát. Excitačný neurotransmitter glutamát aktivuje NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptory, čo navodí tvorbu NO a prostaglandínov v mieche a zvýši nociceptívny efekt. Opioidy môžu indukovať tzv. up-reguláciu týchto excitačných receptorov, ktorej výsledkom je zvýšená transmisia nociceptívnych signálov. Ak je inhibovaný glutamátový transportný systém, väčšie množstvo glutamátu je dostupné pre NMDA receptory.

Dlhodobé podávanie morfinu podmieňuje NMDA receptorom riadenú apoptotickú bunkovú smrť neurónov dorzálnych rohov miechy, tiež neprípustné zvýšenie pro-nociceptívneho peptidu calcitonin gene-related peptide (CGRP) a substancie P v dorzálnych gangliách miechy. Táto senzitivizácia spinálnych neurónov tiež zvyšuje nocicepciu.

Niekoľko mozgových sietí moduluje bolesť a prefrontálny mozog má účasť na znižovaní nocicepcie. Pravdepodobnou dráhou pre tento mechanizmus je descendný bolesť tlmiaci systém v rostromediálnej mieche, ktorého aktiváciou stúpne regulácia spinálnych dynorfinov (7). Excitačný neuropeptid cholecystokinín (CCK) v mieche navodzuje up-reguláciu spinálnych dynorfinov, a tak nárast prenosu nociceptívnych podnetov. Okrem dynorfinov sa v mieche nachádzajú aj receptory spinálnej cyklooxygenázy, cytokínov a chemokínov. Dorzálne rohy miechy sú kľúčové vo viacerých mechanizmoch vývoja OIH.

Dochádza aj k zníženiu koncentrácie endogénnych opioidov, čím sa menej aktivuje μ -opioidný systém a viac sa prejavuje senzitivizácia u niektorých jednotlivcov. Chronická aktivita receptorov vyvolá adaptáciu v zmysle zníženej senzitivity na agonistu.

Iné možné mechanizmy

Ako adaptačná zmena po dlhodobom podávaní opioidov sa zistila aj zvýšená expresia adrenergických receptorov β 2-AR, ktorá je prítomná vo viacerých tkanivách.

Genetické vplyvy

Aktivita katecholamíny štiepiaceho enzýmu Catechol-O-methyltransferáza (COMT) má opísané 3 genotypy. Tento polymorfizmus v odbúravaní dopamínu a noradrenalínu je spojený s niekoľkými aspektmi funkcií pamäti, úzkosti a regulovania citlivosti na bolesť.

Súčasný výskum sa zameriava na objavenie ďalšieho receptorového systému, cez ktorý sa iným mechanizmom dosiahne analgetický efekt. Patria sem centrálna α -adrenergická látka, kanabinoidy, GABA-ergický systém, agonisty nikotínových receptorov a N-typu kalciových blokátorov, ako je zicotinide (podáva sa len intratekálne a v hraničných prípadoch). Je aj úsilie vyvinúť opioidné analógy bez aktivity substrátu P-glykoproteínu, skúma sa meperidín a 6-dezoxymorfin (6).

Diagnóza

Rozlíšenie OIH od liekovej tolerancie je hlavnou dilemou lekára, pretože ich následná liečba je odlišná. Do úvahy prichádza aj progresia choroby, problém intervalu podávania analgetík alebo zhoršenie už existujúcej bolesti. Pri OIH sa typicky objavuje difúzna bolesť, zle definovateľnej kvality, šíriaca sa mimo distribučných miest predchádzajúcej bolesti a v miestach bez evidentného tkanivového poškodenia. Klinicky je zmenený prah bolesti. Tiež narastajú sprievodné neurologické príznaky: záškľby svalov až kŕče typu grand mal, poruchy kognitívnych funkcií – kvalitatívne až kvantitatívne. Tento stav býva preto nazývaný aj syndróm opioidmi indukovaná neurotoxita a nepriaznivo ho ovplyvňujú predchádzajúce hraničné kognitívne stavy, dehydratácia, renálne zlyhanie a užívanie psychoaktívnych liekov (3).

Na hyperalgéziu treba mať podozrenie vždy, keď pri denných ekvianalgetických dávkach 500 a viac mg morfinu nedochádza k ústupu bolesti (9). Stáva sa „začarovaným“ kruhom a zdrojom napätia pre pacienta aj lekára. Bolestivé reakcie pacienta sa napriek neprítomnosti známok progresie ochorenia a navýšovanej analgetickej liečbe výrazne zhoršujú, pociťuje extrémne bolestivo každý dotyk a zmenu polohy, niekedy nastáva alterácia psychického stavu pacienta v zmysle dezorientácie až nepokoja. Pacient môže byť, paradoxne, viac citlivý na určité bolestivé stimuly. Druh vnímanej bolesti môže byť rovnaký alebo odlišný ako pôvodná bolesť.

Ak je prítomná farmakologická tolerancia, navýšenie dávky opioidu spôsobí zníženie bolesti, OIH sa však zvýšením dávky opioidu zhorší (5).

Liečebné stratégie

Z liečebného hľadiska je zvyčajným postupom zníženie – obrátená titrácia – dávky opioidu, čo vyžaduje čas a trpezlivosť lekára aj pacienta. Pacient môže mať prechodné mierne príznaky z odňatia a zhoršené bolesti, čo zníži jeho dôveru a spoluprácu (4).

Je potrebné použiť kombinovanú neopioidnú analgetickú a neanalgetickú medikáciu, aj behaviorálne postupy, do liečebnej stratégie zahrnúť:

- pridanie koanalgetík – s cieľom znížiť dávku opioidov, napríklad COX 2 inhibítory
- intenzívnu liečbu nežiaducich účinkov a príznakov z odňatia
- prechod na alternatívny opioid (rotácia opioidu)
- použitie špecifickej látky ako – NMDA antagonistu
- alternatívny spôsob podania (napríklad intraspínálny opioid)

Koanalgetiká

Paracetamol. Zrejme pôsobí priamo v mozgu na izoenzym COX, má analgetický, no nie antiflogistický efekt. Nepôsobí negatívne na hemokoaguláciu a má dobrú toleranciu GIT. COX 2 inhibítory (parecoxib, rofecoxib) cez inhibíciu tvorby prostaglandínov a ich pôsobenia na uvoľnenie glutamínu v dorzálnych rohoch miechy môžu takisto antagonizovať NMDA receptor.

Atypické neuroleptikum Tiapridal je selektívny antagonist dopamínového D2 receptora, prednostne sa viaže na už senzibilizované D2 receptory. Okrem jeho využitia pri stareckej agitovanosti a anxiózite má pre efekt zvyšovania cirkulujúcich β -endorfínov aj pomocný analgetický potenciál. β -endorfíny sú pravdepodobne hlavné hypofyzárne peptidy s opioidovou aktivitou. Tiapridal väzbou na limbický systém ovplyvňuje aj emočnú zložku vnímania bolesti. Môže oddialiť podávanie opioidných analgetík. V kombinácii s ďalšími CNS tlmiacimi látkami je potrebná opatrnosť.

Antiepileptiká novšieho typu. Gabapentín a pregabalin, analógy kyseliny gamma-aminomaslovej (GABA) v CNS potencujú inhibičný mechanizmus spracovania vzruchov väzbou na napäťovo riadené kalciové kanály. Ich analgetický účinok sa využíva v liečbe bolesti s neuropatickou zložkou.

Za potenciálne účinné na ovplyvnenie glutaminergického systému cez priamu alebo nepriamu moduláciu NMDA receptora sa pokladajú antagonisti NMDA prvej generácie

– ketamín a dextrometorfan. NMDA receptor je zložený z rôznych podjednotiek s odlišnou expresiou, čo spôsobuje obmedzený klinický účinok u niektorých pacientov.

Ketamín používaný ako disociatívne anestetikum má v poslednom období miesto v liečbe chronickej neuropatickej bolesti a u pacientov s potrebou vysokých dávok opioidov. V zahraničí sa používa jeho izomér S-ketamín, v 30-minútovej infúzii, malé dávky periorbitálne modulujú prejavy ranovej hyperalgie alebo tolerancie na analgetiká. Niektoré algeziologické a paliatívne pracoviská používajú „off label“ pri neuropatickej alebo refraktérnej bolesti podávanie NMDA antagonistu ketamínu v subanestetických dávkach 0,1mg – 0,5 mg/kg/h intravenóznou infúziou, s titráciou dávky podľa účinku. Pre možné psychomimetické nežiaduce účinky je potrebné monitorovanie pacienta, súčasne podávanie benzodiazepínov – s. c. midazolam, p. o. alprazolam alebo haloperidolu (9).

Dextrometorfan je antitusikum kodeínového typu, non-kompetitívny NMDA agonista, v malých štúdiách sa uvádzal jeho OIH znižujúci efekt pri pooperačných stavoch a u onkologických pacientov; menej účinný je pri chronickej nenádorovej bolesti (11).

Metadon je μ a δ agonista, slabý NMDA antagonist a silný inhibitor spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu. Má nekompletnú skríženú toleranciu s opioidnými receptormi a opioidná rotácia naň významne znížila prejavy OIH. Pre jeho dlhší polčas a nepredpovedateľnú akumuláciu v organizme sa však aj pri použití jeho stredných dávok objavuje toxicita, prejavuje sa závažnými poruchami rytmu alebo respiračným útlmom (6). U pacientov liečených pre závislosť od opioidov však môže aktivovať aj pronociceptívne dráhy.

Propofol je celkové anestetikum, má predpokladané modulačné schopnosti cez GABA (kyselina γ -aminomaslová) receptory na supraspinálnej úrovni. Využitie z tejto indikácie zatiaľ nie je známe.

$\alpha 2$ agonista klonidín má prechodný antinociceptívny účinok, podávaný epidurálne samostatne alebo spolu s S-ketamínom pri opioidmi indukovanvej postinfúznej sekundárnej hyperalgie.

Lidokain sa odporúča na tlmenie neuropatickej bolesti a bolesti refraktérnej na opioidnú liečbu. Vhodné je podanie parenterálneho bolusu a v prítomnosti analgetického efektu do 30 minút je možné pokračovať kontinuálnou infúziou (10).

Opioidy s výhodným farmakologickým profilom

Tapentadol – agonista μ -opioidných receptorov a inhibitor spätného vstrebávania noradrenalínu v jednej molekule – je sľubný prínos pre liečbu všetkých typov chronickej bolesti. Umožňuje optimálnu kontrolu chronickej bolesti s predilekčnou neuropatickou zložkou a zdá sa, že v porovnaní s klasickými opioidmi vykazujú lepšiu tolerabilitu a menej nežiaducich účinkov, čo sa týka rozvoja tolerancie a gastrointestinálnych účinkov v porovnaní s inými opioidmi.

Buprenorfín je parciálny opioidný agonista a slabý κ -antagonista, viaže sa aj na receptor ORL-1 (opioid like receptor), dokázal navodiť senzitivitu na analgetický účinok u pacientov liečených metadonom aj ovplyvniť hyperalgiu (4) v porovnaní s fentanylom. Spinálne dynorfíny vedúce k OIH sú agonisty κ -receptorov, buprenorfín je ich antagonist.

Liečba závažných nežiaducich účinkov

Potrebné je najmä diferenciálne diagnosticky odlišiť neurologické a iné príčiny: infekcia, dehydratácia, poruchy vnútorného prostredia, účinok ostatných podávaných liekov.

Pri zmätenosti a halucináciách môžeme po overení adekvátnej hydratácie v liečbe použiť zníženie dávky a rotáciu opioidu, antipsychotiká symptomaticky (Haloperidol, Tiapridal), pri mimovoľných záškľboch svalov končatín benzodiazepíny – diazepam alebo klonazepam. Pre možnosť abstinenčného syndrómu ordinujeme záchrannú medikáciu rýchlo sa uvoľňujúceho opioidu, podľa súčasne používanej molekuly nasadenej po rotácii, najčastejšie morfín alebo fentanyl – perorálne, parenterálne alebo na sliznice nosa a dutiny ústnej.

Rotácia opioidov

Ide o známy klinický postup náhrady pôvodného opioidného analgetika novou molekulou, v tzv. „ekvianalgetickej“ dávke. Pri rotácii je potrebné myslieť na neúplnú skříženú farmakologickú toleranciu, keď ekvianalgetická dávka nového opioidu má silnejší účinok, ako sa očakáva. Jej molekulárnym podkladom sú zrejme malé rozdiely v štruktúre opioidov, a tým aj ich schopnosti interakcie s receptorom a farmakodynamike.

Niektorí autori odlišujú „switching“, prechod na ďalší opioid pri včasnej tolerancii na liek, danej individuálnou vnímavosťou opioidov, bez znižovania ekvianalgetickej dávky zvoleného opioidu (12). Ak poklesne analgetický účinok

po dlhodobom podávaní opioidu, alebo pretrvávajú nežiaduce účinky liečby (najčastejšie nauzea, vracanie, sedácia, obštipácia, poruchy vedomia), vykonávame rotáciu opioidov – ekvianalgetickú konverziu.

Po vysadení pôvodného opioidu nasleduje výmena za iný s vypočítanou ekvianalgetickou dávkou redukovanou o 25 až 50 %, podávanou po častiach cca à 8 hodín, spojená s častými kontrolami pacientov a predpisom záchranného analgetika. Predpokladá sa mechanizmus úvodného rýchleho „vymytia“ a resetovania receptorov naviazaním novej účinnej látky na μ -receptory neobsadené inou molekulou (2). Menej často používaným postupom je prekrytie sa – asi 3-dňová postupná redukcia dávky pôvodného a simultánna titrácia nového analgetika (1).

Zvyčajne rotujeme medzi sebou čisté agonisty opioidných receptorov, prípadne prechádzame zo zmiešaného agonistu – antagonistu na čistého agonistu. Pre efektívnu rotáciu opioidov je žiaduce začať dávkovanie na úrovni, ktorá nespôsobí abstinenčné príznaky ani toxické prejavy (1).

Zmena spôsobu podávania opioidu

Podľa celkového klinického stavu pacienta a niekedy aj podľa jeho preferencií môžeme prejsť z perorálnej na transdermálnu liekovú formu, v terminálnom štádiu ochorenia zvažujeme parenterálne podávanie opioidu.

U 10 – 20 % pacientov konštatujeme neúspešnosť systémového podávania analgetickej liečby pre refraktérnu bolesť, závažné netolerovateľné nežiaduce účinky alebo limity liečebných dávok pri polymorbidite s orgánovými dysfunkciami.

Prevalencia použitia neinvazívnych a progresívne postupujúcich invazívnych postupov:

- perorálne, transdermálne a rektálne lieky 75 – 85 %
- intravenózne a subkutánne lieky 5 – 20 %
- epidurálna a intratekálna analgézia 2 – 6 %
- nervové blokády, paliatívna chirurgia a ablatívna chirurgia 1 – 5 % (11)

Podľa niektorých autorov je hranicou na zväznenie takzvanej regionálnej alebo intraspínálnej blokády denná dávka perorálneho morfinu 200 mg (7).

Voľba niektorého anestéziologického postupu je ovplyvnená:

- dostupnou následnou starostlivosťou o konkrétny zavedený systém
- prognózou prežívania
- ekonomickou rozvahou v daných podmienkach

Použitie týchto postupov je v indikovaných prípadoch vhodné realizovať v premyslených optimalizovaných podmienkach na princípe benefit verus záťaž a pri účinnej spolupráci s pravoskom erudovaným v regionálnej anestézii.

Prevenia OIH

Stratégiou prevencie a OIN u pacientov s chronickou bolesťou je dávkovanie opioidov podľa známych algeziologických postupov – v takej nízkej dávke, aká je klinicky účinná a udržiava nežiaduce účinky na minimálnej úrovni. Má sa začať liekom s najmenšími nežiaducimi účinkami a v najslabšej účinnej dávke. Analgetiká podávame v pevných časových intervaloch podľa známej lehoty ich účinku. Ďalšia dávka má byť podaná skôr, než odznie farmakologický účinok predchádzajúcej. Úvodná titrácia má byť často kontrolovaná, jej dĺžka závisí od individuálnej odpovede pacienta. Na posúdenie minimálnej účinnej dávky je vhodné používať dávky rýchlo sa uvoľňujúceho morfinu každé 4 hodiny, pri jej nedostatočnom účinku zvýšiť ďalšiu pravidelnú dávku o 50 % (3). Dávka sa nemá zvyšovať častejšie ako každé 2 – 4 dni. Po vytitrovaní požadovanej celkovej dávky prejdeme na štandardný postup v liečbe chronickej bolesti – preferovanie retardovaných proti rýchlo pôsobiacim formám opioidov, pre ich približne konštantné tlmenie bolesti bez eskalácií plazmatickej hladiny opioidov.

Nedostatočné dávkovanie vedie k nedostatočnému analgetickému účinku, k následnému zvyšovaniu dávok – pseudotolerancii – s rozvojom nežiaducich účinkov.

Podľa pôvodných ustanovení malo byť dávkovanie a frekvencia z daného stupňa pred prechodom na ďalší vyčerpané. Tento tzv. „step up“ postup je podľa intenzity bolesti možné nahradiť „lift up“ postupom – pri intenzívnej bolesti s jej predpokladanou progresiou pri nepriaznivej diagnóze vstúpiť priamo na zodpovedajúci stupeň rebríka.

Diskutované je podávanie nízkych dávok opioidných antagonistov počas liečby silnými opioidmi, vysvetlenie ich mechanizmu účinku je stále vo výskume.

Skutočne nízkym dávkam opioidných antagonistov sa pripisuje „resetovanie“ opioidných receptorov na určitý čas, analogicky, ako keď počítač vyčistí softvér a obnoví normálnu funkciu.

Odlíšenie nežiaducich účinkov liečby a progresie nádorového ochorenia pri individuálnej odlišnosti vo vnímavosti na opioidy, súčasnom výskyte viacerých symptómov a zmene kognitívnych funkcií nie je vždy jednoduché.

Literatúra

1. Gabrhelík T, Pieran M, Gocalová Z, Manová T. Rotace opioidu – retrospektivní analýza, *Bolest*. 2012;15(4):169–172.
2. Gatti A, Reale C, et al. Effects of opioid rotation in chronic pain patients: ORTI-BARN study. *Clin Drug Investing*. 2010;30(Suppl 2):39–47.
3. Kulichová M, ed., et al. *Algeziológia*. 1. vyd. Žilina: EDIS; 2005: 299.
4. Lee M, Silverman SM, et al. A comprehensive review of Opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14(2):145–161.
5. Lejčko J, Machart S. Hyperalgezie – co bychom o ní měli vědět? *Bolest*. 2014;15(Suppl. 1):17.
6. Mercer SL, Coop A. Opioid analgesic and P-glykoprotein efflux transporters: a potencial systems-level contribution to analgesic tolerance. *Curr Top Med Chem*. 2011;11(9):1157–1164.
7. Ripamonti C, Brunelli C. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J.clin. Oncol*. 2003;21(14):2801–2.
8. Sláma O. 2008. Užití léků off-label v paliativní péči. *IV. Brněnský den paliativní medicíny*. 30. 10. 2008 [online]. Brno. 2008 Available from: <<http://www.paliativnimedicina.cz/prilohy/303.pdf>>. Accessed December 3, 2010.
9. Sláma O. Mírnění bolesti u umírajících nemocných. *Klin Farmakol Farm*. 2007;21:59–61.
10. Thomas J, Kronenberg R, Cox MC, et al. Intravenous lidocaine relieves severe pain: results of an inpatient hospice chart review. *Palliat. Med*. 2004;7(5):660–7.
11. Vorlíček J, Adam Z, Pospíšilová Y, et al. *Paliativní medicína*. 2. vyd. Praha: Grada Publishing, a. s.; 2004: 540.
12. Webster LR, Fine PG. Review and critique of Opioid rotation practices and associated risks of toxicity. *Pain Med*. 2012;13(4):562–570.

MUDr. Zuzana Otrubová

Hospic Domu Božieho milosrdenstva
T. Andrašovana 44, 974 01 Banská
Bystrica
otrubova.zuzana@azet.sk