

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Dlouhodobá léčba opioidy a závislost

Lejčko J.¹, Gabrhelík T.²¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Centrum léčby bolesti, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni, Fakultní nemocnice Plzeň²Anesteziologicko-resuscitační oddělení Krajské nemocnice Tomáše Bati Zlín, a. s.*Anest. intenziv. Med., 28, 2017, č. 2, s. 106–113*

SOUHRN

Chronická bolest je v současné době závažný společenský a zdravotnický problém. Nedostatečně léčená chronická bolest narušuje fyzické a psychické zdraví pacientů, vede k výraznému funkčnímu oslabení a negativně ovlivňuje kvalitu života. Ukázalo se, že i dlouhodobé podávání opioidů je pro pacienty s nádorovou bolestí přínosné a výhody jednoznačně převažují nad riziky. Dlouhodobá léčba opioidy však může přinášet řadu komplikací. Léčebná odezva na opioidy je u chronické nenádorové bolesti poněkud odlišná. Klinická zkušenost ukazuje, že překročení středních dávek opioidů již nepřispívá ke zlepšení kvality analgezie, ale vede spíše ke zvýraznění fyzické závislosti a tolerance. Z klinického hlediska je proto nutno považovat opioidy u chronické nenádorové bolesti za látky se stropovým efektem. Závislost se může u některých pacientů užívajících opioidy stát dominantním klinickým problémem a někdy je obtížné ji odlišit od adiktivních projevů. Léčba příznaků abstinčního syndromu je podmínkou adekvátní kontroly bolesti, zlepšení psychického stavu a compliance léčby.

KLÍČOVÁ SLOVA

opioidy – fyzická závislost – adikce – abstinční syndrom

ABSTRACT

Lejčko J., Gabrhelík T.: Long-term treatment and addiction to opioids

Chronic pain is a serious public health concern. Under-treatment of chronic pain causes intense physical and psychological suffering and can destroy patient's quality of life. Experience with long-term opioid analgesia in patients with cancer pain has shown highly favourable risk/benefit ratio. Where standard therapeutical methods have failed, patients can be treated by administration of strong opioids. However, opioid treatment has its issues. Life expectancy of chronic pain patients is temporarily unlimited and for that reason the time horizon of opioid therapy is unlimited as well. The effect of opioids on the organism is very complex. In comparison with cancer pain, opioid responsiveness to chronic non-cancer pain is somewhat different. Clinical experience has shown that exceeding medium-sized doses of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain does not lead to further improvement of analgesia, but only increases degree of physical dependency and tolerance. Therefore, from a clinical point of view, opioids in chronic non-cancer pain should be regarded as substances with a ceiling effect. In some patients medicated with opioids, dependency can appear to be the dominant clinical problem that might be difficult to distinguish from addiction. Management of withdrawal symptoms may enhance pain control, mental state and compliance with pain management.

KEYWORDS

opioids – physical dependency – addiction – withdrawal syndrome

ÚVOD

Léčba intenzivní bolesti opioidy je účinnou farmakologickou volbou k navození analgezie bez ohledu na to, zda se jedná o akutní (AB) nebo chronickou bolest (CHB). Pro akutní medicínu jsou silná analgetika zcela nezbytná. U nádorové bolesti (NB) představují opioidy **základní pilíř farmakoterapeutického algoritmu. Analgeticky**

efektivní jsou opioidy i u některých typů chronické nenádorové bolesti (CHNNB). Jsou-li opioidy analgeticky účinné u CHB, je tento stav předurčen k dlouhodobé léčbě. I u onkologických onemocnění se v důsledku zlepšení výsledků léčby také stále častěji musí počítat s dlouhodobou opioidní medikací. Počet pacientů s CHB, jež vyžaduje specifickou dlouhodobou léčbu, je podobný jako počet

diabetiků – cca 8 % populace. CHB narušuje fyzické a psychické zdraví pacientů, vede k výraznému funkčnímu oslabení s dopadem na běžné denní aktivity a rodinný život. Má i významné existenční a sociální důsledky a negativně ovlivňuje kvalitu života. Prevalence CHB neustále stoupá a tento stav lze označit za pandemii. Příčinami jsou zásadní změna v životním stylu, prodlužování lidského věku a následky léčby, která dříve nebyla myslitelná [1].

CHB bohužel nemá ve velké většině případů kauzální řešení. Základní lékařské obory, jako jsou ortopedie, chirurgie, neurochirurgie nebo neurologie, jsou zaměřené vesměs na kauzální řešení chorob a nemají pacientovi s perzistující bolestí většinou co nabídnout. Efektivní léčba podle jejich měřítek úspěšně proběhla a objektivní diagnostické nálezy to potvrdily. Přesto je ve společnosti množství pacientů s CHB a jednoduché řešení jejich potíží neexistuje.

Algeziologie jako lékařská disciplína zaměřená na léčbu bolesti má k dispozici léčebné modalitty jak farmakologické, tak nefarmakologické, se kterými se pacient s CHB doposud ještě nesetkal. Základní rolí algeziologa je stanovit pro daného pacienta individualizovaný léčebný postup, který by mu zajistil alespoň parciální, ale již přínosnou a stabilizovanou kontrolu CHB. Algeziolog je pod velkým tlakem, jelikož pacient s CHB má za sebou již řadu léčebných postupů a vyšetření v řadě zdravotnických zařízení. Neuspokojivý výsledek negativně ovlivňuje jeho psychické ladění a celkový postoj ke zdravotnickému systému. V důsledku oprávněného úsilí za zlepšení kvality léčby CHB a s tím spjaté kampaně proti *opiofobii* (dodnes společensky převažující postoj) se opioidy v posledních letech v západním světě značně rozšířily [2]. Tím se však i významně zvýšilo zneužívání předepisovaných opioidů k ilegálním účelům. Také v ČR lze v posledních letech zaznamenat zvýšený zájem o preskribované opioidy a jejich následné zneužití na ilegálním trhu. Ve vztahu k opioidům prošla algeziologie logicky obdobím *opioeuforie*. Pozitivním výsledkem bylo zlepšení kvality léčby bolesti u mnoha pacientů. Na místě je však nyní *opiorealismus*.

POSTAVENÍ OPIOIDŮ V LÉČBĚ CHRONICKÉ BOLESTI

Opioidy jsou jednou ze základních farmakologických možností k navození analgezie. Považují se obecně za nejúčinnější analgetickou třídu. Jejich účinek je komplexní, ovlivňují řadu orgánových systémů a funkcí. Jako každá léková skupina má své výhody, ale bohužel i nevýhody. Výhody opioidů jsou zřejmě především ve srovnání s nesteroidními antirevmatiky (nejsou parenchymově

toxické, hematotoxické, nezpůsobují gastropatii nebo koagulopatii).

Vedle klasických nežádoucích účinků, jako jsou nauzea, zvracení, pruritus nebo obstipace, mají opioidy i několik dalších nevýhod (velmi individuální snášenlivost, adiktivní potenciál nebo nejistá opioid-senzitivita bolesti). Je-li léčba opioidy vedena dlouhodobě, je třeba počítat s jejími důsledky. V důsledku složitých neuroadaptivních změn v CNS mohou opioidy vést i k rozvoji abnormálního citlivosti s paradoxní hyperalgezií [3]. Vždy je nutno vzít v úvahu specifické opioidní efekty, jako jsou rozvoj fyzické a psychické závislosti, tolerance nebo imunoalterace [4].

U intenzivní AB (trauma, pooperační bolest) je analgetický účinek opioidů nespochybnitelný. V léčbě nádorové bolesti (NB) jsou rovněž velmi účinné [5]. Jelikož u silných opioidů není z čistě farmakologického hlediska vyjádřen stropový efekt, lze na progresi nádorového onemocnění spojenou s eskalací bolesti reagovat opakovanou titrací, a tak průběžně zajistit náležitou analgezii. Délka léčby NB bývá zpravidla časově limitovaná.

U CHNNB je však situace poněkud odlišná. Ve většině případů nelze odstranit její příčinu. CHNNB nemá spontánní tendenci odeznívat jako AB. Pokud je opioidní léčba účinná, pro pacienta přínosná a jsou splněna kritéria efektivní léčby CHB (analgezie a zlepšení kvality spánku, zvýšení funkční kapacity), vzniká otázka, jak dlouho budeme léčebný postup s opioidy udržívat? Kdy terapii ukončíme nebo máme ji cíleně přerušit z obavy z rozvoje dlouhodobých nežádoucích účinků a závislosti? Organická podstata CHB v těchto případech přetrvává, proto jen těžko můžeme předpokládat časově omezené použití opioidů. Musíme počítat spíše s dlouhodobou možná i celoživotní léčbou. Pro řadu pacientů (např. senioři s CHB na podkladě degenerativní etiologie v oblasti myoskeletálního systému) je opioidní léčba, při respektování závažných kontraindikací třídy neopioindních analgetik, často jedinou využitelnou a relativně účinnou léčebnou modalitou. Když jsou opioidy tak analgeticky účinné u AB a NB, proč jsou u CHNNB výsledky léčby poměrně často problematické a rozporuplné? Problém leží zřejmě někde jinde. Je třeba si uvědomit, že u CHNNB ve srovnání s NB nebo AB je léčebná odezva na opioidy (tzv. opioid responsiveness) poněkud odlišná. Na této odlišné terapeutické odpovědi se podílí celá řada faktorů, jež se mnohdy u AB nestihnou rozvinout a uplatnit:

- difference v patofyziologii jednotlivých složek nociceptivního procesu (transdukce, transmise, percepce, modulace) – u AB je dominantní složka nociceptivní aferentace, u CHB se více uplatňují descendantní modulační vlivy;

- neuroplasticita CNS, rozvoj specifických neuroadaptivních mechanismů CNS – farmakologická tolerance, fyzická závislost;
- lékové degradační a metabolické vlivy;
- genetická predispozice;
- psychosociální faktory;
- časový faktor léčby;
- komorbiditů a lékové interakce při celkové farmakoterapii;
- psychiatrická onemocnění (anxiózně-depresivní stavy atd.), účelové tendence;
- závislosti různé etiologie v anamnéze.

Klinická praxe s dlouhodobou léčbou opioidů svědčí pro to, že zvyšování dávky opioidu u CHNNB je racionální jen do oblasti středních dávek (120 až 180 mg perorálních ekvivalentů morfinu). Další eskalace denní dávky nepřináší již zlepšení kvality analgezie, ale stoupá výrazně riziko dlouhodobých nežádoucích účinků [6]. Z klinického hlediska bychom tedy měli silné opioidy v indikaci u CHNNB považovat za látky se stropovým efektem! Je někdy těžké odolat zdánlivě jednoduchému řešení v situaci, kdy jsou v konfrontaci na jedné straně pacientem důrazně deklarovaná nedostatečná (zpočátku však vyhovující) úleva od bolesti a na druhé straně prosté a zdánlivě snadno dosažitelné řešení – zvýšení dávky opioidu. Již prakticky dvacetiletá klinická zkušenost ukazuje, že problematika opioidní léčby je značně složitější a nejedná se pouze o pouhou preskripci a úpravu dávkování. Rychlé řešení spočívající v prostém zvýšení denní dávky opioidu v naprosté většině případů situaci nevyřeší. Tento postup má ze strany lékaře spíše charakter zkratové reakce (z nedostatku času, zájmu apod.). Důležité je proto analyzovat příčiny nedostatečné kontroly bolesti, především pečlivě s pacientem jeho zdravotní stav probrat a zevrubně zkoumat aktuální symptomatologii. Je třeba myslet i na další diagnostiku bolesti (psychologické vyšetření, zobrazovací metody, rozbor sociální situace) a hledat i jiné léčebné alternativy (intervenční postupy, fyzikální léčba, přidání antidepresiva aj.) k zajištění lepší úlevy od bolesti. Bolest může skutečně časem zesilovat ruku v ruce s progresí patologického nálezu. Je však nutno počítat i s fenoménem fyzické závislosti a tolerance.

OPIOIDY A ZÁVISLOST

Dlouhodobá expozice opioidů postupně navozuje procesy neuroadaptace v CNS. S tím souvisí i rozvoj pravé farmakologické tolerance, kdy k dosažení identického farmakodynamického účinku je třeba vyšší dávky opioidu. Je známo, že relativně brzy po zahájení léčby vzniká tolerance

na většinu NÚ opioidů, jako je sedace, nevolnost a zvracení. To je vítaný fenomén. Méně žádoucí je rozvoj tolerance na analgetický účinek. Klinická praxe však ukazuje, že pokud se podaří u nemocného s opioid-senzitivní bolestí po úvodní titrační fázi dosáhnout relevantní kontroly bolesti, rozvoj tolerance na analgetický efekt nebývá překotný, naopak dávku lze dlouho, někdy trvale udržovat na stejné úrovni. Týká se to především pacientů, kde již úvodní nízké dávky opioidu vedou k úlevě, která se může projevit nejdříve např. jako bezbolestný spánek. Pacient však může vyžadovat navýšení dávky ne proto, že bolest se zhoršila, ale proto, že prožívá abstinenci. Přitom si podstatu svého stavu primárně nemusí uvědomovat. Ani to nemusí být z jeho strany úmysl klamat svého lékaře. Symptomy syndromu z odnětí sice po zvýšení dávky opioidu odezní, může se někdy zlepšit i kvalita analgezie (většinou jen krátkodobě), ale často úprava léčby nemusí mít na bolest žádný vliv. To nastává v případech, kdy důvodem pro zvýšení dávky opioidu byl nerozpoznaný syndrom z odnětí, ne zhoršení původní CHB. Z algeziologického hlediska však opioidy nejsou indikovány primárně ke zklidnění nebo k tomu, aby potlačovaly abstinenci příznaky, ale aby snižovaly intenzitu bolesti! Je velmi náročné tyto příznaky od sebe oddělit a rozpoznat podstatu nespokojenosti pacienta s výsledkem léčby. Není to snadné, zejména v časové tísní dané hektickým provozem někdy personálně nedostatečně zajištěného algeziologického pracoviště. Zcela zásadní však je uvědomit si, že zvyšování dávky opioidu bez analgetické odezvy je jedna z nejčastějších chyb v algeziologii. Vede jen k dalšímu posílení stupně fyzické závislosti a možným neuroadaptivním (hyperalgezie, alterace prahu bolesti) a jiným důsledkům (endokrinopatie, imunosuprese). Je to situace, kterou lze označit za jakousi „dávkovou past“ – opakované zvyšování dávky opioidu bez náležité analgetické odezvy vede k rozvoji a fixaci fyzické závislosti a tolerance, avšak ne ke zlepšení kontroly bolesti [7].

PROBLEMATIKA ZÁVISLOSTI Z ALGEZIOLOGICKÉHO HLEDISKA

Termín závislost je víceznačný. Jinak ho chápe algeziolog, adiktolog či jiný lékař, který s opioidy rutinně vůbec nepracuje. Jinak na tento pojem pohlíží laik. Mění se i pohled algeziologů na tento fenomén. Autoři zabývající se problematikou bolesti tradičně rozdělují závislost na fyzickou a psychickou. Klíčový význam má i fenomén tolerance. Jak tedy máme chápat tyto pojmy?

Fyzická závislost je fyziologická adaptace na trvalou přítomnost určité látky v lidském organismu. Fyzickou závislost na opioidy charakterizu-

je rozvoj specifického abstinenčního syndromu (AS – syndrom z odnětí, withdrawal syndrome) následně po významné redukci denní dávky nebo po náhlém přerušení této léčby [8]. V průběhu léčby bolesti má AS nezdánlivě iatrogenní příčinu. Příkladem může být pacient, který nemá u sebe opioidy, které pravidelně užívá. AS může rovněž také vzniknout, je-li v průběhu léčby μ -agonisty podán opioid s antagonistickou aktivitou na μ -receptoru (např. nalbuphin, naloxon, naltrexon). AS vzniká v důsledku vysoké aktivity centrálního nervového sympatoadrenálního systému po odeznění obecně tlumivého účinku opioidů na CNS. AS se u pacientů léčených opioidy většinou projevuje jako zvýšená nervozita, podrážděnost, neklid nohou, zívání, snížený práh bolesti, myalgie, zimomřivost, poruchy spánku, úzkost a depresivní symptomatologie. Tyto příznaky lze zastihnout nejčastěji na konci dávkovacího intervalu (podle lékové formy a typu opioidu). Existuje i dlouhodobá forma AS přetrvávající po vysazení opioidu řádově měsíce. Projevuje se jako celkový diskomfort, anhedonie, hyperalgie, poruchy koncentrace, spánku a depresivní ladění [9]. AS by se neměl zaměňovat s psychickou závislostí. Pacient s pravou psychickou závislostí může, ale nemusí být fyzicky závislý. U nemocných léčených pravidelně opioidy je nutno s fyzickou závislostí automaticky počítat [10]! Nicméně, setkáváme se i s případy, kdy po vysazení opioidní léčby z vůle pacienta nebo prostého nedostatku medikace pacient nemá ani náznak AS.

Psychická závislost je komplexní biopsychosociální fenomén se zvláštním vzorcem chování, který charakterizuje nutkavý pocit a chorobná touha užívat danou látku i přes závažné zdravotní, psychosociální a existenční důsledky. Typická je ztráta kontroly nad užíváním léku. Jedinec neužívá opioid pro potlačení bolesti, ale hledá specifický euforizující, psychogenní efekt opioidu. Touží po opakování stavu, jež nastává po užití dané substance. Ke vzniku psychické závislosti však pravděpodobně nestačí pouhé podávání látky s potenciálem rizika rozvoje adiktivního chování. Pro vznik psychické závislosti na opioidy jsou nutné vedle expozice rizikové látky ještě další podstatné faktory: vnímavý jedinec s určitou biogenetickou a psychickou predispozicí a typický sociální kontext jako tzv. návykový trojúhelník.

Podstatným faktorem, který může vést k rozvoji psychické závislosti, je také užívání opioidů u stavu bez bolesti [11]. Bolest (nociceptivní proces jako celek) svým způsobem antagonizuje adiktivní potenciál opioidu. Obrazně řečeno, přítomnost bolesti jakoby filtruje nebo eliminuje rizikový euforizující efekt, který mají opioidy v sobě zakódovány, a farmakodynamický potenciál daného agens je

využit především k navození analgezie. Pro to svědčí i zkušenost s dlouhodobě úspěšnou opioidní terapií u některých pacientů s CHNNB. Značnou roli hraje rovněž i aplikační cesta a léková forma. Jedinec s psychickou závislostí na opioidy vyhledává injekční podání s rychle vzniklou vysokou koncentrací dané látky v séru, jež je důležitá pro vznik narkomany vyhledávaného pocitu euforie a zdánlivé kontroly nad svou životní situací. Naproti tomu lékové formy s postupným uvolňováním nejsou pro tyto osoby již tak atraktivní (lze je však rovněž zneužívat).

Bez vzájemné interakce všech výše uvedených faktorů je relativně málo pravděpodobné, že by lékař vytvořil “de novo” jedince s psychickou závislostí prostřednictvím pouhého předepisování opioidu pro bolest. Pacient se někdy opakovaně a agresivně dožaduje úpravy a zesílení léčby pro insuficientní analgezii. Z těchto důvodů se snaží hledat pomoc jinde, či si sám léčbu upravuje a zesiluje. Nemusí to vždy svědčit pro psychickou závislost, ale pro tzv. pseudozávislost [12]. S pseudozávislostí se můžeme setkat relativně často, např. v průběhu léčby pooperační bolesti (pokud je nedostatečně léčená), ale i u nádorové a CHNNB. Jde-li o tento typ “závislosti”, poruchy chování po náležité úpravě terapie a dosažení úlevy mizí. Zdravotnickým personálem však bývá taková situace hodnocena s despektem, jako pravá závislost.

Jiným fenoménem je tzv. terapeutická závislost. Pacient, který dříve trpěl neztížitelnou bolestí, lpí na určité léčebné modalitě (např. postupy intervenční léčby bolesti) o níž ví, že byla na bolest účinná, a ze strachu z recidivy algického stavu, na nějž zůstala silná paměťová stopa, si nedokáže představit opuštění této léčby. I s tímto stavem je možné se v průběhu léčby CHNNB opioidy setkat. Terapeutická závislost se může projevit jako sklon k hromadění opioidů do zásoby z obavy, že pokračování v této léčbě je v budoucnu nejisté [13]. Takové jednání se může nepřesně označovat za projev a důkaz adiktivního chování. Tento jev je známý i v jiných oblastech medicíny (vytváření zásob inzulinu u diabetiků nebo nitrátů u nemocných s anginou pectoris), ale nebývá ve srovnání s případem opioidů hodnocen tak negativně.

Tolerance je farmakologický fenomén, k udržení původního analgetického účinku je nutno zvyšovat dávku opioidu. Klinické zkušenosti však ukazují na to, že dávka opioidu pro zajištění analgezie zůstává při profesionálně vedené léčbě dlouhodobě poměrně stabilní. Potřeba zvyšování dávky při nedostatečném analgetickém účinku může souviset s progresí základního onemocnění, přidružením jiného onemocnění nebo se zvýšením aktivit pacienta. Přesto je nutno s rozvojem tolerance na analgetický účinek opioidů počítat. Tolerance nežádoucích účinků opioidů (nauzea, zvracení, sedativní efekt,

ovlivnění kognitivních funkcí) se naopak rozvíjí rychle. Nevzniká pouze na obstrukci nebo miózu.

KLASIFIKACE ZÁVISLOSTI U PACIENTŮ S CHB LÉČENÝCH OPIOIDY

Algeziolog, který má dlouhodobé zkušenosti s léčbou opioidů, si z klinického pohledu uvědomuje, že výše uvedené dělení závislosti je poněkud schematické. Pojmy fyzická závislost a psychická závislost se prolínají. Použití obecného termínu závislost i v souvislosti s léčbou CHB opioidů má proto své opodstatnění. Pacienty léčené lege artis pro refrakterní bolest však nelze automaticky řadit do stejné skupiny jako jedince, kteří ilegálně zneužívají návykové látky. Podle poslední Mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10, tab. 1), uvedené v platnost od roku 1994, jsou však kritéria závislosti postavena tak, že prakticky každý pacient s CHB léčenou opioidy je splňuje. Pro psychiatrickou diagnózu závislost na opioidech stačí splnit tři kritéria ze šesti. Dvě kritéria – fyzická závislost a tolerance – jsou u pacientů s CHB léčenou opioidy splněna vždy. Změnu v klasifikaci přinesl DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, tab. 2) [14]. Zde se již nepoužívá termín léková závislost (substance dependence), ale je nahrazen pojmem „substance use disorder“. Tomu odpovídá český pojem onemocnění z užívání návykových látek, v daném případě onemocnění z užívání opioidů. Pro stanovení diagnózy zde musí být splněna alespoň dvě kritéria z jedenácti. Významnou změnou v DSM-V ve vztahu ke skupině pacientů léčených pro CHB opioidy pod lékařskou kontrolou však je to, že v těchto případech není průkaz tolerance a fyzické závislosti brán jako relevantní kritérium pro stanovení diagnózy onemocnění z užívání návykových látek.

Tab. 1 Závislost na opioidech vyžadující léčbu podle MKN-10

F11.2 Poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním opioidů – syndrom závislosti
V průběhu 12 měsíců musejí být splněna alespoň tři z následujících kritérií:
1. Silná touha nebo nutkání užít opioidy.
2. Zhoršená schopnost kontrolovat chování spojené s užíváním látky, ve smyslu začátku a ukončení užívání nebo množství látky.
3. Fyziologické projevy tělesného odvykacího stavu.
4. Průkaz tolerance k účinku látky.
5. Zaujetí užíváním látky, projevující se postupným zanedbáváním jiných potěšení nebo zájmů ve prospěch užívané psychoaktivní látky.
6. Trvalé užívání opioidů navzdory jasnému důkazu škodlivosti následků.

(World Health Organization. ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, 1992)

Tab. 2 Poruchy způsobené užíváním opioidů podle DSM-V

Problematické užívání opioidů, které způsobuje klinicky relevantní poškození nebo osobní újmu. V průběhu 12 měsíců musejí být splněna alespoň dvě z následujících kritérií:
1. Užívání opioidů ve vyšší dávce nebo po delší časové období, než bylo plánováno.
2. Přetrvávající touha po opioidech nebo neúspěšné pokusy o snížení dávky.
3. Velký objem času strávený obstaráváním, užíváním drogy nebo zotavováním se z užití.
4. „Craving“ nebo silná touha po užití opioidů.
5. Opakované užívání opioidů vedoucí k potížím na pracovišti, ve škole nebo doma.
6. Užívání opioidů navzdory trvalým nebo opakovaným sociálním problémům.
7. Vzdání se nebo omezení sociálních, pracovních nebo odpočinkových činností v důsledku užívání opioidů.
8. Opakované užívání opioidů v situacích, které mohou vyústit ve fyzické ohrožení.
9. Trvalé užívání opioidů navzdory patrným fyzickým nebo psychickým problémům způsobeným užíváním látky.
10. Vytvoření tolerance projevující se:
a) výrazným navýšením dávky k dosažení stejného účinku nebo
b) snížením účinku při ponechání stejné dávky.
<i>Toto kritérium se neuvažuje u pacientů užívajících opioidy pouze pod dohledem lékaře</i>
10. Odvykací stav:
a) výskyt odvykacích příznaků nebo
b) užívání opioidů k zabránění odvykacích příznaků.

(American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. ed. 2013.)

NEJASNOSTI V POJMECH

V oblasti problematiky závislosti existuje ještě další pojem – adikce (addiction). Jaký je rozdíl v pojmech závislost, psychická závislost a adikce? Je nějaký? Již sám pojem závislost má v sobě cosi negativního v tom smyslu, že existuje určitý podstatný faktor, bez kterého pacient nemůže existovat. Je tím narušena nezávislost a autonomie jedince. Je-li u pacienta léčeného opioidy z indikace refrakterní CHB dosaženo kvalitní kontroly bolesti, je skutečně na této terapii závislý! Analogicky je diabetik závislý na inzulinu, hypertonik na antihypertenzní medikaci nebo astmatik na inhalační bronchodilatační léčbě s kortikoidy. Pojem adikce však v sobě obsahuje z psychosociálního hlediska cosi vysloveně negativního a má až ilegální podtext. Výrazným obsahem tohoto pojmu je zneužívání něčeho. Slovo adikce v podstatě odpovídá výše uváděnému termínu psychická závislost. Mezi typické projevy adiktivního chování patří např.:

- falšování receptů,
- injekční a jiné způsoby aplikace perorálních opioidů,

- nedodržování a modifikování léčby bez souhlasu lékaře,
- prodej předepsaných opioidů,
- simultánní nekontrolovaný abúzus alkoholu a jiných drog,
- vyhledávání jiných lékařů k zajištění preskripce opioidů,
- opakované ztracení receptů a léků s „klasickým“ typem omluvy,
- časté telefonáty za účelem včasné kontroly,
- prezentace relativně dobré znalosti příslušné farmakologie a terminologie.

Přesně identifikovat pacienta s aberantním typem chování, jež by mohlo svědčit pro adikci (psychickou závislost), je často velmi obtížné. Tam, kde je léčba bolesti opioidy efektivní, bývá vidět zlepšení celkového funkčního stavu. U jedince, který zneužívá opioidy a nemá organicky podloženou bolest, se jeho funkční stav z hlediska zdravotního i sociálního zhoršuje. Zneužívané opioidy jsou zde používány jako metoda ke zvládnutí životní situace. V takovém případě můžeme hovořit o adiktivním chování. V těchto situacích může jedinec využívat i vedlejších účinků opioidů, jako je relaxační efekt, celkový útlum, eventuálně i potenciace účinku dalších farmak a alkoholu. Pacient často naléhá na zvýšení dávky opioidu. Další eskalace dávky opioidu v takové situaci (viz dávková past) může přinést maximálně jen krátkodobé zlepšení kontroly bolesti, ale každopádně zvýší stupeň fyzické závislosti a tolerance. Zkušenost s prožitkem AS je pro jedince velmi nepříjemná. Na tento negativní prožitek, podobně jako na intenzivní bolest, zůstává silná paměťová stopa. Opioid, jako látka s adiktivním potenciálem, může při užití vyvolat vlnu euforie a pocitu blaženosti (ale ne vždy), což vede k touze po opakování dávky. Tento tzv. pozitivní posilující efekt (positive reinforcing effect), který je klíčový v iniciální fázi rozvoje psychické závislosti (adikce) po určité době oslabuje. Klinická zkušenost ukazuje, že u nemocných s bolestí se tento fenomén většinou nevyskytuje [15]. To, co je však motorem adiktivního typu chování spojeného s nutkavou potřebou neustále si opatřovat danou látku (nezákonné používání), je tzv. negativní podpůrný efekt (negative reinforcing effect) daný následkem rozvoje AS [16]. Tomu se snaží za každou cenu zabránit jak ilegální uživatel opioidu, tak i pacient dlouhodobě léčený opioidy! Chování vyznačující se permanentní snahou zajistit si opioid je toho důsledkem (opioid seeking behaviour). I u pacientů léčených opioidy lege artis můžeme nacházet podobné příznaky, ale nemusí to být ihned stav zařaditelný pod nozologickou jednotku „onemocnění z užívání návykových látek“.

FARMAKOTERAPEUTICKÁ ALTERNATIVA LÉČBY ZÁVISLOSTI NA OPIOIDECH U PACIENTŮ S CHB

U pacientů s CHNNB, kde léčba opioidy nepřináší uspokojivý výsledek, není další zvyšování dávky racionální. Pacient má obavu se opioidů vzdát, obava pramení z možnosti zhoršení bolesti a možná ještě více s rozvojem AS. Za takové situace není zcela jasné, zda algeziolog léčí bolest nebo spíše AS. U vybrané skupiny pacientů by v těchto případech mohlo být řešením převedení na substituční léčbu sublingválním buprenorfinem, optimálně v lékové formě společně s naloxonem (Suboxone®). Buprenorfin je v algeziologii dobře známý v transdermální aplikaci. Osvědčilo se jeho nízké dávkování zejména jako analgetická léčba volby pro seniory, kde se často vystačí s denní dávkou 0,2 mg. V algeziologii se většinou nepřekračuje dávka cca 3,2 mg/24 hod (transdermální buprenorfin 2 x 70 µg/hod). Buprenorfin je parciální agonista na receptoru μ , k němuž má však velmi silnou afinitu a je antagonistou na receptoru κ . Naloxon, druhá složka kombinovaného preparátu, je antagonistou na receptoru μ . Tím se zabráňuje zneužití lékové formy narkomany, jelikož i. v. aplikace by vedla k silnému a obávanému AS. Nižší aktivita buprenorfinu na receptoru μ stačí k zajištění analgezie, ale nevyvolá euforii, dechovou depresi a bradykardii; rozvoj tolerance a fyzické závislosti je nižší než u ostatních silných opioidů. Antagonizaci na receptoru κ se přičítá nízký sedativní účinek a antidepresivní vlastnosti. Při substituci buprenorfinem je zdokumentováno potlačení touhy po opioidech, spolehlivé potlačení příznaků AS, zajištění stabilní kontroly bolesti a vysoká bdělost se zvýšením aktivit denního života. Vzhledem k vysoké afinitě buprenorfinu na receptoru μ se nemohou uplatnit žádné jiné opioidy. Typická je velká terapeutická šíře, dobrá kardiovaskulární stabilita a nemusí se brát zřetel na renální funkci.

ANESTEZIOLOGICKÝ PŘÍSTUP K OPIOID-TOLERANTNÍMU PACIENTOVÍ

Počet pacientů s CHB léčených dlouhodobě opioidy významně stoupl. Anesteziolog tak musí počítat s tím, že opioid-tolerantní pacient je fyzicky závislý (vysazení opioidů povede k rozvoji abstinenčního syndromu) a může mít také alterovanou reaktivitu se sníženým prahem bolesti. V předoperačním hodnocení je nutno vzít v úvahu diagnózu bolesti, denní dávku opioidu, tolerabilitu opioidů a také ekvianalgetické vztahy mezi opioidy a jejich aplikačními cestami. Je třeba zajistit kontinuitu opioidní léčby v perioperačním období. Náplastové lékové formy

se ponechávají, perorální formy s postupným uvolňováním se ponechávají až do operace. Při opioidní léčbě je důležité i zhodnocení EKG – bradykardie $< 60/\text{min}$ a interval QT $> 0,44$ zvyšují riziko arytmií. K pacientovi na opioidech se přistupuje jako k pacientům s plným žaludkem. Požadavek na dávku opioidu v průběhu celkové anestezie a v pooperačním období může být několikanásobně vyšší. Adekvátní hladina opioidu v krvi při probouzení z celkové anestezie koreluje s dechovou frekvencí 12–14/minutu a mírnou miózou. Techniky regionální anestezie mohou při odstranění bolestivé aferentace vést k dechovému útlumu. I při pooperační analgezii vedené regionální technikou by měla být zajištěna bazální denní dávka opioidu, abychom zabránili rozvoji abstinenčního syndromu. Přednost má kontinuální aplikace opioidu. Eliminuje-li operační léčba organický zdroj bolesti, jež byl indikací pro podávání opioidu (např. aloplastika kloubu) je na místě plánovat vysazení chronické léčby. V takovém případě by měly být opioidy v pooperačním období podávány delší dobu, dávku postupně redukovat o cca 25 % každé 3 dny. Nesouvisí-li operace s chronickou bolestí, je třeba pacientovi zajistit pokračování v opioidní medikaci.

ZÁVĚR

I v současné době zůstává léčba opioidy důležitou terapeutickou modalitou, ze které může mít prospěch řada pacientů s refrakterní formou CHB. Rozhodujícím faktorem úspěšné léčby je správný výběr pacienta. Cílená preselektce vhodných pacientů snižuje riziko rozvoje psychické závislosti s adiktivním chováním. Velká opatrnost je na místě i v případě pozitivní rodinné anamnézy, nevhodní jsou pacienti s psychiatrickými komorbiditami. Zásadní je znalost sociálního prostředí. Opioidy by neměly být izolovaným léčebným postupem. Vhodné je hledat další modalit a zařadit je do léčebného plánu s reálným cílem. Získání informovaného souhlasu je důležité také z forezního hlediska. Vlastní strategie léčby opioidy by měla zahrnovat tyto kroky:

- screening s preselekcí vhodných pacientů;
- pomalá iniciační titrace ke stanovení snášenlivosti a opioid-senzitivity dané bolesti;
- není-li bolest opioid-senzitivní, léčbu nutno ukončit;
- u CHNNB nepřekračovat dávky opioidu v ekvivalentu morfinu 120–180 mg denně;
- zařadit další léčebné modalit;
- pravidelné monitorování 4 A – analgezie, aktivity, aberantní chování, adverse efekt;
- při známkách adiktivního chování (zneužívání) je léčbu nutno ukončit.

Algeziolog musí neustále balancovat poměr risk/benefit opioidní léčby [17]. Jde-li dávka opioidu již přes dosažení dostatečné úlevy nebo bolest není opioid-senzitivní, vzniká problém v podobě deprese kognitivních funkcí, sedace, dysforie, dezorientace, zvyšování fyzické závislosti, tolerance a rozvoje abnormálního cití atd. Určitou analogií je výkon anesteziologa. Neadekvátně hluboká celková anestezie ve vztahu k relativně nízké nociceptivní aferentaci u operace menšího rozsahu má za následek protražované buzení po ukončení výkonu a nemocný přespává. Každý pacient léčený s CHB opioidy, musí být považován za fyzicky závislého. Mělo by to být vyznačeno i v jeho klinické dokumentaci podobně jako u nemocných na kortikoidech nebo při léčbě diabetes mellitus inzulinem. Vhodným termínem pro tento stav v seznamu klinických diagnóz může např. být *opioid-dependentní pacient* nebo možná lépe *opioid-dependentní chronická bolest*. Takový výraz je přesnější než pojem s určitým negativním nábojem – *závislost na opioidech*. Diagnóza opioid-dependentní chronická bolest nese v sobě i naléhavé sdělení o nutnosti zajistit kontinuitu léčby opioidy v podmínkách hospitalizace.

Léčba CHB opioidy je celkově náročný a zodpovědný léčebný postup. Existuje skupina pacientů léčených vysokou dávkou opioidu s velmi neuspokojivým výsledkem léčby. U těchto nemocných lze identifikovat známky silně rozvinuté fyzické závislosti a tolerance a možnosti další terapie jsou vyčerpány. V takových případech může být substituční léčba metodou volby a nadějným řešením i z hlediska kontroly vlastní bolesti. Odpovědí na celou řadu dalších otázek této složité problematiky nelze dosáhnout bez mezioborové spolupráce.

LITERATURA

1. Eriksen, J., Sjogren, P., Bruera, E. et al. Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: an epidemiological study. *Pain*, 2006, 125, 1–2, p. 172–179.
2. Machikanti, L., Singh, A. Therapeutic opioids: A ten-year perspective on the complexities and complications of the escalating use, abuse and nonmedical use of opioids. *Pain Physician*, 2008, 11, 2 Suppl., p. 63–88.
3. Cohen, S. P., Christo, P. J., Wang, S. et al. The effect of opioid dose and treatment duration on the perception of a painful standardized clinical stimulus. *Reg. Anesth. Pain Med.*, 2008, 33, 3, p. 199–206.
4. Moore, R. A., McQuay, H. J. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res. Ther.*, 2005, 7, 5, p. R1046–R1051.
5. Portenoy, R. K. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of critical issues. *J. Pain Symptom Manage*, 1996, 11, 4, p. 203–217.

6. Chou, R., Fanciullo, G. J., Fine, P. G. et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J. Pain*, 2009, 10, 2, p. 113–130.

7. Lejčko, J. Chronická bolest, opioidy a závislost – jdeme správným směrem? *Bolest*, 2015, 18, 4, p. 186–193.

8. Savage, S. R., Joranson, D. E., Covington, E. C., Schnoll, S. H., Heit, H. A., Gilson, A. M. Definitions related to the medical use of opioids: evolutions towards universal agreement. *J. Pain Symptom Manage*, 2003, 26, 1, p. 655–667.

9. Jaffe, J., Martin, W. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman, J. The pharmacological basis of therapeutics. 1st ed. New York: Mac-Millan, 1980, p. 491–531.

10. Portenoy, R. K., Lesage, P. Management of cancer pain. *Lancet*, 1999, 353, 9165, p. 1695–1700.

11. McQuay, H. J. Opioid use in chronic pain. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1997, 41, 1, p. 175–183.

12. Weissman, D. E., Haddox, J. D. Opioid pseudoaddiction – an iatrogenic syndrom. *Pain*, 1989, 36, 3, p. 363–366.

13. Compton, P., Darakjian, J., Miotto, K. Screening for addiction in patients with chronic pain and „problematic substance“ use: evaluation of a pilot assessment tool. *J. Pain Symptom Manage*, 1998, 16, 6, p. 355–363.

14. American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American psychiatric Publishing, 2013. ISBN 978-0-89042-554-1.

15. Ballantyne, J. C., Stannard, C. New addiction criteria: diagnostic challenges persist in treating pain with opioids. *Pain Clinical Updates*, 2013, 21, 5, p. 1–7.

16. Robinson, T. E., Berridge, K. C. Addiction. *Annu. Rev. Psychol.*, 2003, 54, 1, p. 25–53.

17. Woodcock, J. A difficult balance – pain management, drug safety and the FDA. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 22, p. 2105–2107.

Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do žádného média.

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce.

Oba autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína.

Do redakce došlo dne 13. 11. 2016.

Do tisku přijato dne 5. 12. 2016.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jan Lejčko

e-mail: lejcko@fnplzen.cz

ZAJÍMAVOSTI Z LITERATURY

JE PŘEDEHRŘÍVÁNÍ INFUZÍ POUZE OCHRANOU TĚLESNÉHO TEPLA?

VARGA Ch, LURIA J, GRAVENSTEIN N: *Intravenous Air: The Partially Invisible Phenomenon. ANESTHESIA&ANALGESIA* 2016; 123; 5: 1149–1155, 13 citací, www.anesthesia-analgesia.org, DOI: 10.1213/ANE0000000000001804

Řada bezpečnostních prvků je určena k vyloučení proniknutí vzduchu do oběhu při i. v. podání infuzí, transfuzí. Nicméně ve všech tekutinách jsou rozpouštěny mikroskopické bublinky vzduchu. Fyzikálně se

uplatní, i když klinicky neznatelně, při podávání tekutin i. v. o pokojové teplotě nebo dokonce nižší do prostředí s tělesnou teplotou 37 °C, tj. podstatně vyšší.

Studie se věnovala posouzení uvedeného fenoménu při podání krve o teplotě 4 °C pacientům s tělesnou teplotou 37 °C (n = 6). Pro 0,9% roztok NaCl výsledky prokázaly 1,4 ± 0,3 ml/l; pro erytrocytovou masu 3,4 ± 0,2 ml/l (n = 6) a pro čerstvě zmraženou plazmu 4,8 ± 0,8 ml/l (n = 6).

Předehrřívání, zejména krystaloidních roztoků na 37 °C před i. v. podáním, uvolňování vzduchu výrazně snížilo.

Připravila doc. MUDr. Jarmila Drábková, CSc., e-mail: jarmiladrabkova@gmail.com