

Spinální morfin up-to-date

Buršík D.^{1,2}, Romanová T.^{1,5}, Vodička V.^{1,2}, Jor O.^{1,3}, Máca J.^{1,3,4}

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

²Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

³Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

⁴Ústav fyziologie a patofyziologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

⁵Katedra chirurgických oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Spinální (intratékální) aplikace opioidů se stala během posledních desetiletí ověřenou metodou analgezie pro perioperační období. V praxi však stále naráží na obavy z možných komplikací, nutnost zvýšené pooperační monitorace a nedostupnost vhodného komerčního preparátu na tuzemském trhu. S pokračujícím výzkumem v této oblasti se vyvíjí patofyziologický výklad nežádoucích účinků a jejich možná prevence. Stejně tak se vyvíjí i uplatnění spinálních opioidů v klinické praxi. Při vhodném použití se jedná o bezpečnou metodu, která může zlepšit pooperační průběh celého spektra operačních výkonů napříč věkovými skupinami. Zdravotnická zařízení, disponující individuálně připravovaným morfinem pro intratékální aplikaci, se tak při jeho použití mohou těšit nejen benefitům vyplývajícím z kvalitní analgezie pacientů, ale i minimalizaci periferních nežádoucích účinků opioidů. Cílem textu je poukázat na nové poznatky o způsobu použití spinálního morfinu. Zaměřuje se i na preventabilitu nežádoucích účinků a specifika použití u seniorské populace.

Klíčová slova: opioidy, intratékální morfin, multimodální analgezie, anestezie seniorů.

Spinal morphine up-to-date

Over many decades, spinal (intrathecal) opioid administration has become a proven method of analgesia for the perioperative period. However, in clinical practice, it is confronted with concerns about potential complications, the need for increased postoperative monitoring, and the unavailability of a relevant commercial product on the Czech market. Pathophysiological interpretation of adverse effects and their potential prevention is evolving as research continues. The implementation of spinal opioids in clinical practice is likewise changing. When used appropriately, it is a safe method to improve the postoperative course of the full spectrum of surgical procedures across age groups. Thus, healthcare facilities with individually prepared morphine for intrathecal administration can enjoy the benefits of not only quality patient analgesia but also the minimization of peripheral adverse effects of opioids. This article aims to highlight new findings on the use of spinal morphine. It also focuses on the preventability of its adverse effects and the specifics of its use in the elderly population.

Key words: opioids, intrathecal morphine, multimodal analgesia, anaesthesia in the elderly.

Úvod

Intratékální opioidy jsou součástí anesteziologických technik již od sedmdesátých let. Oblibu si získaly zejména díky rychlé a relativně jednoduché aplikaci, nízkému procentu selhání metody, cost-effective, absenci další péče a požadavků na vybavení (na rozdíl od epidurálních katétrů a pump pro kontinuální aplikaci) a rovněž díky všem výhodám plynoucím z dobré analgetizace, jako je lepší hojení ran, časná mobilizace, nižší incidence deliria aj.

Spinální morfin v klinické praxi

Jako první byl pro spinální aplikaci použit morfin, prototyp silného opioidu. Přes následné zkoumání jiných látek a aditiv, které vedly k různě vyjádřeným žádoucím i nežádoucím účinkům, se pro většinu situací morfin stále jeví jako ten nejvhodnější, a to zejména díky prodlouženému působení při své hydrofilitě. Současně ale představuje největší riziko na dávce závislého pozdního dechového útlumu. Původní práce popisovaly aplikaci jednotek až nižších desítek gramů,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Denis Buršík, bursikdenis@gmail.com

Článek přijat redakcí: 15. 5. 2024; Článek přijat k tisku: 16. 7. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(3):155-161

dlouhodobá klinická zkušenost však vedla k výrazné redukci dávek. Dnes se za ideální kompromis mezi nežádoucími účinky a kvalitní analgezií považuje koncept nízkodávkovaného spinálního morfinu. Doporučeno je používat co nejnižší efektivní dávku, zpravidla 75 až 150 µg a nepřekročit 300 µg [1, 2]. Nutné je zohlednit celkový stav pacienta a případná rizika, věk a předchozí zkušenost s potentními analgetiky. Bezpodmínečně je potřeba respektovat kontraindikace této metody analgezie i samotné spinální punkce. Intratékální aplikace opioidů je kontraindikována u pacientů s kvantitativní poruchou vědomí nebo u stavů, kde taková porucha hrozí, např. kraniocerebrální poranění, dále u obstrukce dýchacích cest a u stavů s hrozcí nebo přítomnou depresí dechu. Mezi rizikové faktory se řadí aplikace vysokých dávek především hydrofilních opioidů, opakovaná aplikace opioidů, současné podání sedativně působících látek či magnezia, celková anestezie, pokročilý věk, ženské pohlaví, koexistující kardiopulmonální onemocnění či opioid-naivní pacient [1].

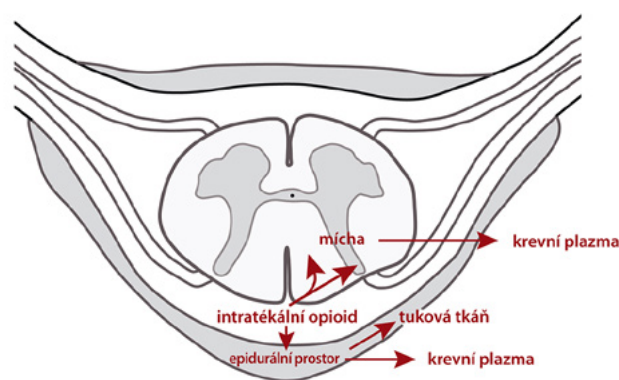
Nežádoucí účinky spinálních opioidů však netřeba demonizovat. Navzdory současným postupům pro léčbu pooperační bolesti je tato často nedostatečně léčena. To s sebou nese zhoršený klinický výsledek a může prodloužit hospitalizaci i náklady na léčbu [2]. Bolest a chirurgický stres působí řadu nežádoucích účinků od zhoršeného hojení, chronických bolestivých stavů, imunosuprese až po zvýšení incidence deliria u starší populace se všemi důsledky [3]. Výskyt útlumu dechu a nadměrné sedace po jednorázové intratékální aplikaci opioidů v nízkodávkovaném schématu do 100 µg je nižší než u 1 % případů a srovnatelný s opioidy aplikovanými jinou cestou [2, 4–8]. Rozdíl je ale v době vzniku (viz níže). American Society of Anesthesiologist (ASA) v této souvislosti upozorňovala v doporučeních z roku 2016 na nedostatečně silné důkazy pro adekvátní srovnání výskytu dechového útlumu s jinými cestami podání opioidů [5]. V nových doporučeních však budou pravděpodobně závěry recentních studií, zkoumajících incidenci a závažnost dechové deprese, reflektovány, a požadavky na pooperační monitoraci ventilace pacientů tak sníženy. Vzhledem k raritnímu vzniku deprese dechu a nadměrné sedace při nízkodávkovaném schématu vydala americká Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology (SOAP) v roce 2019 doporučení rozvolňující podmínky pooperačního monitoringu. Důvodem byla neopodstatněná obava z této metody analgezie a její nižší využívání a naopak nadměrné využívání kapacit jednotek intenzivní péče [7]. U dávek do 50 µg SOAP nevyžaduje ve svých doporučeních žádný nadstandardní monitoring, při aplikaci 50–150 µg pak monitoraci dechové frekvence a sedace co 2 h po dobu 12 h, při vyšších dávkách doporučují dodržet doporučení ASA. Ty poslední z roku 2016 uvádějí jako minimální dobu monitorace po jednorázové spinální aplikaci hydrofilních opioidů 24 h, přičemž prvních 12 hodin musí být pacient monitorován nejméně jednou za hodinu, následně jednou za dvě hodiny [5].

Mechanismus účinku

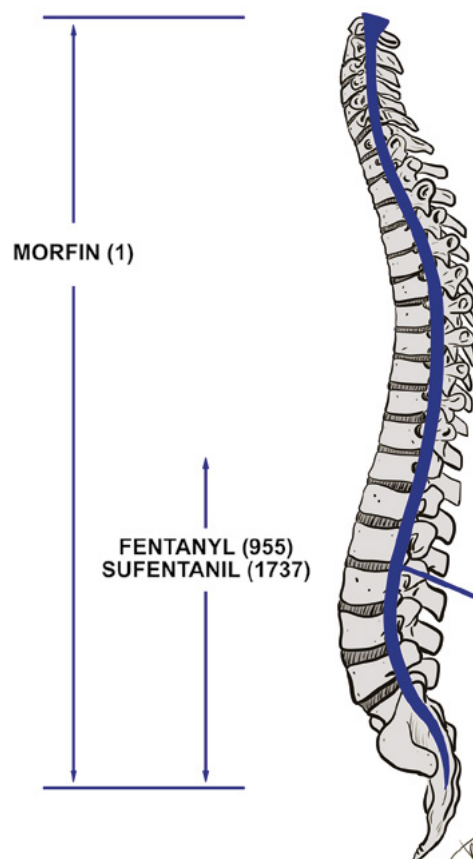
Po intratékálním podání pronikají opioidy do okolních struktur (Obr. 1). Rychlost průniku do nervové tkáně klesá s hydrofilitou. Vazba na receptory tak neprobíhá jen v místě podání, ale vzhledem

k cirkulaci mozkomíšního moku rovněž o několik segmentů rostrálně a kaudálně (Obr. 2) [2]. V daném anatomickém rozsahu se pak váží jednak na nespecifické receptory v bílé hmotě míšni a jednak na specifické opioidní receptory v šedé hmotě míšni. Vazbou na izoformu μ -opioidního receptoru (MOR1) způsobují analgezii. V případě morfinu dochází k jeho distribuci v celém páteřním kanálu. Část podané dávky se tak váže i na opioidní receptory lokalizované

Obr. 1. Distribuce opioidu po intratékální aplikaci. Volně podle James P. Rathmell, MD. [10]



Obr. 2. Kraniokaudální šíření opioidů po intratékální aplikaci. Hodnoty v závorkách ukazují rozdělovací koeficient oktanol : voda. Vyšší hodnoty indikují větší lipofilitu. Volně podle James P. Rathmell, MD. [10]. Překreslila Romanová T., MUDr.



v mozku, především v mozkovém kmeni, mediálním thalamu, hypothalamu a limbickém systému. Posledním mechanismem účinku je následně vstřebávání do systémové cirkulace, a tedy opět účinek jak na centrální, tak ale i periferní opioidní receptory, a to v množství a časovém horizontu podle typu opioidu. Zejména v závislosti na jeho hydro- či lipofilítě. Morfin, hydrofilní opioid, zůstává v mozkomíšním moku déle a průnik do nervové tkáně je pozvolný. Vzniká tak poměrně velká frakce, která se v subarachnoidálním prostoru šíří rostrálně a může vést k pozdní dechové depresi s maximem mezi 6–12 hodinami od aplikace [2]. Současně je díky silné vazbě na receptory v šedé hmotě a pomalé absorpci z mozkomíšního moku prodloužena i doba působení na 18–24 h [9]. U dávek vyšších než doporučených lze očekávat další prolongaci účinku. Farmakokinetika lipofilních opioidů je pak pochopitelně rozdílná – průnik do nervové tkáně je rychlejší, vazba na receptory slabší a volná frakce a šíření v mozkomíšním moku menší. Současně probíhá i jejich rychlejší redistribuce do systémové cirkulace (Obr. 1).

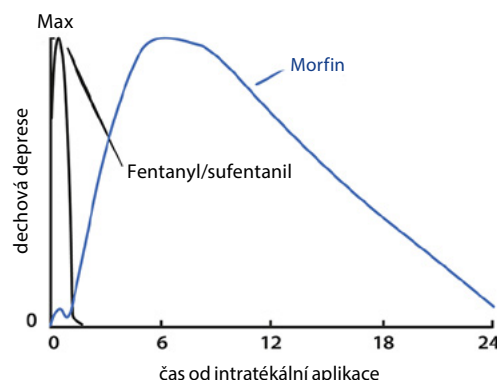
Nežádoucí účinky a prevence

Pozdní dechová deprese

Riziko dechové deprese je s podáváním opioidů vždy spojeno a je známo již po staletí. Přesto je přesný patofyziologický mechanismus stále nejasný. Podkladem je ovlivnění opioid-senzitivních oblastí mozku kmeny, a to působením na různé receptory s dominantním vlivem receptoru μ . Anatomických struktur odpovědných za řízení ventilace je celá řada, nejvýznamnější roli však hraje pre-Bötzingerův komplex umístěný ve ventrolaterální části prodloužené míchy. Ten je aktivní v inspiriu a odpovědný za dechovou frekvenci [11]. Zároveň je na opioidy nejcitlivější [12]. Nejdříve tak dochází k poklesu dechové frekvence. Až následně klesá dechový objem, což je způsobeno snížením citlivosti pneumotaxického centra na tenzi CO_2 . Potence dechového útlumu je pro každý opioid jiná vzhledem k různému stupni afinity k jednotlivým opioidním receptorům a úrovni navozené sedace. Mezi pacientovy rizika pro vznik dechové deprese patří soubor akutních i chronických diagnóz, které ovlivňují jeho vigilitu (chronické, akutní či hrozící snížení úrovně vědomí), metabolismus (porucha funkce jater, lékové interakce, event. i porucha funkce ledvin – aktivní metabolity pethidinu – norpethidin či kodeinu – morfin), volnou frakci léčiva v krvi (hypoalbuminémie, malnutrice), citlivost dechového centra (chronická obstrukční plicní nemoc), toleranci k opioidům (abúzus v minulosti) aj.

Při systémové aplikaci opioidů nastává riziko dechového útlumu ve chvíli maximálních plazmatických hladin, tedy v řádu minut až desítek minut. Deprese dechu po neuroaxiální aplikaci je však již složitějším mechanismem. Kromě místa podání (neuroaxiálním kompartmentu) závisí i na výšce aplikace a lipofilítě opioidů (Obr. 3). Průnik do systémové cirkulace je zpomalen vytvořením depa v mozkomíšním moku, vazbou na okolní struktury a průchodem přes dura mater. Celkové plazmatické hladiny jsou nižší i vzhledem k významně redukované celkové podané dávce. Riziko dechového útlumu při spinální aplikaci lipofilních opioidů vzniká při maximálních plazmatických hladinách (0 až 1 hodina od aplikace) [6], oproti tomu morfin díky velmi pomalému průniku do

Obr. 3. Průměrný čas nástupu a trvání dechové deprese po intratékální aplikaci opioidů. Volně podle James P. Rathmell, MD. [10]



systémové cirkulace vyvolává riziko dechového útlumu téměř výhradně účinkem na opioidní receptory v CNS (nejčastěji 6 až 12 hodin po aplikaci) [2]. Poměrně široký časový rozptyl může být dán mj. různou definicí respirační deprese napříč studiemi.

V posledních letech byl vyvrácen předpoklad kontinuálního toku mozkomíšního moku z mozkových komor subarachnoidálním prostorem převážně kaudálně. Byly popsány komplexní mechanismy redistribuce mozkomíšního moku v subarachnoidálním prostoru [13, 14]. Spolehlivě tedy můžeme říci, že po intratékálním podání opioidu dochází k jeho šíření i směrem rostrálním a přímému obnovení opioidních receptorů v mozku. Pozdní dechová deprese je u spinálního morfinu způsobena jednak právě pomalým rostrálním šířením, jednak pomalým průnikem do nervové tkáně. V případě epidurální aplikace morfinu (dle některých článků i v případě aplikace intratékální) [15] se popisuje bifázický dechový útlum. Časný (< 2 hodiny), obecně typický více pro lipofilní opioidy, a pozdní (> 2 hodiny), častější u morfinu [1].

Prevence výskytu pozdního dechového útlumu zahrnuje především důsledný odběr anamnézy pacienta, odhalení všech rizikových faktorů zmíněných výše a použití schématu nízkodávkovaného spinálního morfinu.

Opioidy indukovaný pruritus

Nejčastějším nežádoucím účinkem je opioidy indukovaný pruritus, jehož výskyt stoupá s velikostí podané dávky. Jedná se o běžný jev, pozorovaný po podání opioidů jakoukoliv cestou. Nejčastěji se však vyskytuje právě po intratékální aplikaci, a to zejména hydrofilních opioidů. Incidence pruritu je nejvyšší u žen v peripartálním období (pravděpodobně z důvodu interakce estrogenů s opioidními receptory) [16, 17], a to 60–100 %. Oproti tomu u ortopedických pacientů je incidence pruritu v rozmezí 30–60 % [18]. Minimum pacientů však vyžaduje jeho léčbu. Riziko významně stoupá při dávkách nad 100 μg [7]. Patofyziologický mechanismus jeho vzniku je jedním z nejvíce diskutovaných nežádoucích účinků. Dle současných poznatků se vznik pruritu jeví jako komplexní děj, vznikající na několika na sobě závislých i nezávislých úrovních.

Prvním a pravděpodobně nejdominantnějším mechanismem je vazba na μ -opioidní receptory (MOR) v zadních rožích míšních. MOR

je zde exprimován ve dvou izoformách – MOR1 a MOR1D. Isoforma MOR1 po navázání μ -agonisty zprostředkuje analgezii. Isoforma MOR1D je koexprimována s receptorem pro polypeptid uvolňující gastrin (GRP, gastrin-releasing peptide) a utváří tak heteromer MOR1D-GRPR, který je odpovědný za přenos signalizace pruritu [19]. Objev tohoto heteromeru se stal důkazem, že svědění vyvolané opioidy je aktivní proces, nikoliv pouze pasivní děj vyvolaný potlačením bolesti. Otázkou zůstává, jaký význam takovéto receptory pro člověka mají. Ozřejnění uvedeného mechanismu nám současně vysvětluje způsob účinku opioidních antagonistů v léčbě pruritu. Výhradní opioidní antagonisté jako naloxon či naltrexon, ale i smíšené agonisté-antagonisté jako nalbupin jsou neefektivnější cestou, jak opioidy indukovaný pruritus léčit. Bohužel, zcela očekávaně, za cenu současného potlačení či zrušení analgetického účinku. Jsou však popisovány i studie, kdy naloxon podávaný v kontinuální infuzi v nízkodávkovém schématu byl dostatečně efektivní v léčbě i prevenci pruritu a zároveň neměl vliv na analgezii [20, 21].

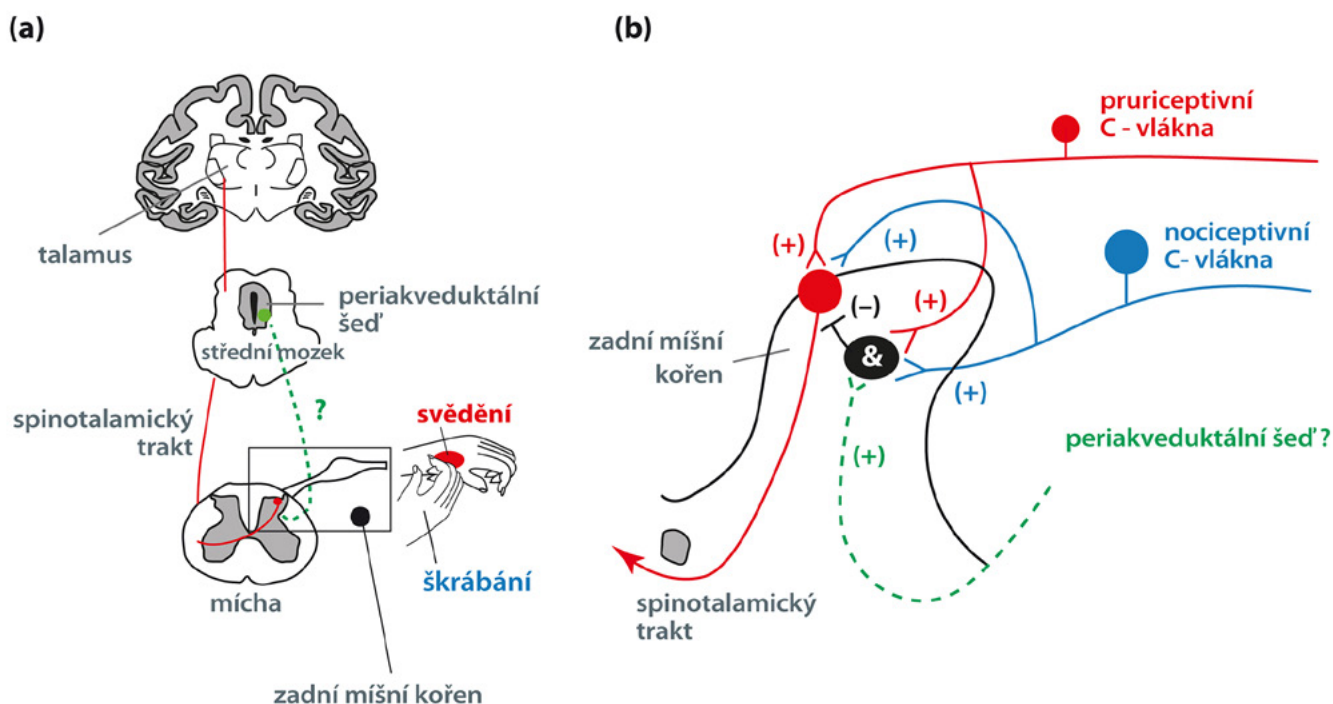
Druhým mechanismem, nezávislým na opioidních receptorech, je schopnost morfinu aktivovat serotoninové 5-HT₃ receptory. Děje se tak pravděpodobně přímo v zadních rožích míšních a v nucleus spinalis nervi trigemini. Vysoká koncentrace těchto receptorů (a stejně tak i MOR) v této oblasti je pak odpovědná za projevy svědění nejčastěji právě v senzorické inervační oblasti nervus trigeminus. Výše uvedený mechanismus vzniku by pak vysvětloval i způsob účinku 5HT-3 antagonistů, jako jsou ondansetron, granisetron či dolasetron, v prevenci a léčbě pruritu. Podání ondansetronu významně snižuje nejen závažnost opioidy indukovaného pruritu, ale i jeho incidenci. A stejně působí i na incidenci a závažnost nevolnosti a zvracení [22]. Jako klíčové se zdá správné načasování podání 5HT-3 antagonistů v závislosti na typu použitého opioidu, a to tak, aby 5-HT₃ antagonisté dosáhli receptorů dříve

než podaný opioid [17]. Poněkud rozdílně oproti zažitým postupům administrace ondansetronu spíše před koncem operačního výkonu je zde ke zvážení jeho podání v rámci premedikace při předpokladu aplikace spinálních opioidů lipofilních a nejpozději ihned po aplikaci opioidu hydrofilního [17]. S ohledem na výše uvedené je podávání 5HT-3 antagonistů doporučováno mnohými autory jako standardní prevence opioidy indukovaného pruritu [18]. Intravenózní podání ondansetronu v dávce 4–8 mg je efektivní pro prevenci i léčbu opioidy indukovaného pruritu.

Třetím mechanismem je již zmíněné demaskování pruritu při tišení bolesti. Neuroanatomie pruritu a bolesti je úzce spjatá. Škodlivé stimuly (tepelné, mechanické, chemické a elektrické) jsou schopny inhibovat svědění [18]. Jejich odstranění pak vede k odhalení pruritu. Dle současných poznatků by mělo k inhibici svědění docházet hned na několika úrovních. Hypotéza amerických autorů publikovaná v časopise Cell říká, že se signál z pruriceptivních subpopulací neuronů spinálních ganglií přepojuje v zadních rožích míšních nejen na neurony spinothalamického traktu (STT), ale též na inhibiční interneurony (Obr. 4) [23]. Stejně se přepojují i vlákna vedoucí nociceptivní podněty. Současná aktivace inhibičního interneuronu pruriceptivním i nociceptivním podnětem je dostatečným podnětem k vyvolání inhibice STT. Zároveň má na inhibici vliv i zapojení sestupných drah z periaqueductální šedi a další méně probádané děje na segmentálních úrovních míchy [23]. Právě opioidy zprostředkované oslabení této inhibice vede k disinhibici pruriceptivních signálů [18].

Celý mechanismus opioidy indukovaného pruritu však stále není plně objasněn. Výše uvedené jsou jen základní nehistaminergní procesy, které jsou pak vzájemně modulovány. Vliv má pravděpodobně i řada dalších dějů na periferní, spinální a supraspinální úrovni.

Obr. 4. Schéma modelu inhibice pruriceptivních neuronů spinothalamického traktu (STT) škrábáním. (a) Pruriceptivní podněty aktivují neurony spinálního ganglia, informace se přepojuje v zadním míšním rohu a stoupá STT. Sestupná modulace pravděpodobně vychází z neuronů periaqueductální šedi. (b) Inhibice STT současnou aktivací inhibičního interneuronu (černě) podněty z pruriceptivních a nociceptivních vláken. Volně podle Steve Davidson [23]



Nevolnost a zvracení

Nevolnost a zvracení jsou nežádoucí účinky s opioidy úzce spjaté. Často se objevují u pacientů v ambulantní sféře, jsou častým, a dokonce nejhůře vnímaným (hůře než bolest) nežádoucím účinkem celkové anestezie, a nevyhýbají se ani pacientům podstupujícím regionální anesteziologické metody. Podkladem je stimulace chemorecepční spouštěcí zóny v area postrema mozkového kmene. Do jejího vzniku můžeme zasáhnout ovlivněním mnoha receptorů. V posledních dvou desetiletích proběhly tisíce studií ve snaze vydat jednoduchá doporučení jak pro léčbu, tak zejména pro její prevenci. V souvislosti s neuroaxiálními opioidy pak v prevenci hraje roli redukce dávky, multimodální analgezie s cílem vyhnout se dalším systémově podávaným opioidům, adekvátní hydratace a předoperační podání profylaxe – v tomto případě 5HT-3 antagonisty a dexamethasonu, což jsou nejčastěji doporučované látky v multimodální prevenci pooperační nevolnosti a zvracení. Četnost výskytu nauzey a zvracení se signifikantně zvyšuje při dávkách morfinu nad 100 µg. Dávky do 100 µg nevedou k vyššímu riziku vzniku těchto komplikací a představují tak ideální kompromis mezi dobrým analgetickým efektem a nežádoucími účinky [7].

Močová retence

Močová retence po aplikaci opioidů patří mezi další často pozorované nežádoucí účinky a rovněž je závislá na dávce. Výskyt po intratékálním podání je však méně dobře dokumentován. Většina pacientů podstupujících střední a velké chirurgické výkony se spinální aplikací opioidů má pro perioperační období dočasně zavedený močový katétr. Popisován je častější výskyt u mladých mužů [24]. Podkladem je jednak blokáda sakrálního parasymptiku, čímž se zvyšuje tonus pánviček, ureteru, detruzoru a sfinkteru močového měchýře, a jednak spinální účinek morfinu na přenos bolesti z naplněného močového měchýře [25]. Pokud močová retence vznikne, je pravděpodobná spontánní úprava. V případě přetrvávání více než 6–8 hodin může být vyžadována katetrizace močového měchýře po dobu do 24 h [7].

Sedace

Nadměrná sedace po intratékální aplikaci opioidů patřila v minulosti k obávaným nežádoucím účinkům především pro potenciaci dechové deprese. Při intratékálně podaném morfinu v dávce pod 500 µg však riziko nevzniká. S ohledem na dávky podávané v současnosti tak obava z nadměrné sedace pozbývá významu.

Periferní účinky opioidů – obstrukce a hypotenze

Absence či minimalizace periferních nežádoucích účinků opioidů je jedním z benefitů jejich spinální aplikace. Opioidy indukovaná obstrukce je dána působením systémově, ne intratékálně, podaných opioidů na receptorech (μ , κ i δ) v intramurální nervové pleteni, která reguluje gastrointestinální motilitu. Hypotenze je pak při podání morfinu intratékálně způsobena spíše úlevou od bolesti a snížením množství cirkulujících katecholaminů než samotným snížením periferní cévní rezistence, kterou navozuje morfin podaný systémově [26].

Vliv na imunitní funkce

Imunomodulační efekt opioidů patří rovněž mezi diskutované téma. Neanalgetické působení opioidů je děj komplexní, a ne zcela dobře probádaný. Účinků na různé orgánové systémy je celá řada. Rozdílný efekt mají opioidy endogenní a exogenní, rozdílný je mechanismus imunomodulace podle typu obsazovaných opioidních receptorů a rovněž je rozdíl v účincích dle místa podání. Roli pak hraje i doba podávání.

Endogenním opioidům je přisuzován účinek převážně imunostimulační. Aktivace μ a δ má permissivní imunomodulační účinky, zatímco aktivace κ působí imunosupresivně [27]. Exogenní opioidy potlačují aktivitu NK buněk, fagocytózu a expresi cytokinů. Jejich účinek je tedy obecně imunosupresivní, což je dáno mechanismy jak na centrální (osa hypothalamus–hypofýza–nadledviny a autonomní nervový systém), tak i periferní (vliv na sekreci a expresi prozánětlivých cytokinů) úrovni [28]. Který mechanismus centrální imunosuprese dominuje pak záleží na tom, jestli byl opioid podán jednorázově nebo se jedná o dlouhodobé podávání např. při léčbě nádorové bolesti. Při jednorázové aplikaci je imunosuprese způsobena ovlivněním sympatického nervového systému, při opakovaném podávání převažuje vliv osy hypothalamo–hypofýza–nadledviny [29]. Morfin inhibuje tvorbu protilátek, ovlivňuje aktivaci imunitních buněk a produkci cytokinů, čímž zvyšuje riziko oportunních infekcí či reaktivaci herpetických virů [30]. Na druhou stranu také bolest vede k potlačení imunitních funkcí. Důležité je tedy cílit podávání opioidů na co možná nejlepší rovnováhu mezi kvalitní analgezií a množstvím nežádoucích účinků [31].

V prevenci opioidy indukované imunosuprese hraje roli cesta podání, neboť tou intratékální se můžeme vyhnout periferním opioidním receptorům. V případě lipofilních opioidů s omezeným rostrálním šířením se vyhneme i opioidním receptorům v mozku (Obr. 2) [28]. V závislosti na lipofilitě opioidů bude tento mechanismus různě vyjádřen. Významná redukce dávky oproti systémové aplikaci však zřejmě přispívá k menšímu ovlivnění receptorů periferních, a vede tak k menší imunosupresi, než intravenózní či epidurální aplikace [30].

Opioidy a perioperační období u pacienta s nádorovým onemocněním

Perioperační období vytváří stavem relativní imunosuprese tumorogenní prostředí. Na jejím vzniku se podílí celá řada faktorů: předoperační stav pacienta, chronická bolest, chirurgický stres a bolest akutní. Nezanedbatelný vliv má i volba anesteziologického postupu ve smyslu intervenčních technik i podávaných léků.

Některé nádorové buňky mohou exprimovat μ -opioidní receptory a opioidy tak mohou přímo ovlivňovat růst metastáz. Byl popsán efekt morfinu na podporu nádorové neovaskularizace [27]. Pro různé typy syntetických opioidů je tento efekt různý. Předmětem výzkumu je tedy i to, jaký typ opioidu pro balancovanou anestezii využít. V anestezii pacientů s nádorovým onemocněním je doporučováno volit metody regionální anestezie, které vedou k redukcí dávek systémově podávaných opioidů.

Role spinálních opioidů v multimodální analgezi

Spinální aplikace opioidů vede k redukci jejich systémové aplikace, své místo tak v multimodální analgezi seniorů rozhodně má. Dávkování je ale nutno přizpůsobit věku pacientů. Věk nad 65 let je samostatným rizikem rozvoje deprese dechu [32]. Například studiem je jako bezpečná a zároveň efektivní popisována dávka 50 a 200 µg, při které minimalizujeme na dávce závislé nežádoucí účinky. Vyšší hranice se držíme u bolestivějších výkonů, jako je totální endoprotéza kolene [9]. Dávky do 100 µg nejsou spojeny s vyšším rizikem deprese dechu ani u této rizikové skupiny pacientů [8].

Kombinace opioidů podaných intratékálně a současně i jinou cestou není kontraindikována, doporučena je však zvýšená monitorace, ve smyslu doby trvání i intenzity [5]. V perioperačním období se s tímto setkáme u nemocných léčených opioidy dlouhodobě v rámci maligního či některého chronického onemocnění, u pacientů analgetizovaných pro akutní trauma, pro komfortní transport na operační sál a k polohování pro samotné provedení neuroaxiální techniky. V případě celkové anestezie jsou pak silné opioidy, anestetika a hypnotika součástí doplňované anestezie, po nástupu účinku neuroaxiálních opioidů ale zpravidla dochází k jejich redukci.

Doporučení ASA z roku 2012 upřednostňují preferenční použití neuroaxiálních opioidů, pacientem kontrolovanou analgezi (PCA) či periferní nervové blokády namísto intramuskulární aplikace opioidů [33]. Nesteroidní antirevmatika, ačkoli jsou ve stáří méně vhodná pro riziko vyššího toxického působení [34], snižují požadavky na dávku spinálního morfinu. Kombinace systémově podávaného diklofenaku a intratékální aplikace morfinu v dávce 50–100 µg odpovídá stejné úrovni analgezi jako monoterapie morfinem v dávce 250 µg. U intravenózní aplikace paracetamolu prokázala retrospektivní analýza geriatrických pacientů s frakturou proximálního femuru nejen výborný analgetický účinek, ale i výrazné snížení incidence pooperačního deliria.

Opioidy a perioperační neurokognitivní dysfunkce

Věk pacientů hraje při vzniku neurokognitivních odchylek v perioperačním období zásadní roli. Stejně jako příčin, i důsledků může být celá řada. Pooperační delirium prodlužuje dobu hospitalizace, zvyšuje náklady na léčbu a je spojeno se zvýšenou krátkodobou i dlouhodobou mortalitou. V horizontu měsíců až let je ohrožena pacientova soběstačnost a kvalita života. Za připomenutí stojí i skutečnost, že častěji se na jednotkách intenzivní péče setkáme s deliriem hypoaktivním, a tedy snáze přehléd-

nutelným [35]. Stárnutí populace a narůstající počet operačních výkonů u seniorů pak jasně odkazuje na aktuálnost tohoto tématu. Riziko vzniku pooperačního deliria je u pacientů nad 60 let až 5x zvýšené oproti pacientům v produktivním věku a pohybuje se v rozmezí 12–23,8 % [36].

Na opioidy se můžeme při vzniku pooperačního deliria dívat ze dvou rovin. Rizikové je jak jejich nadměrné systémové podávání, tak i dávkování neadekvátně nízké, a tedy nedostatečně léčená pooperační bolest [37, 38]. Při srovnání těchto dvou rizikových faktorů se ukazuje, že větší riziko představuje u geriatrických pacientů bolest než opioidy [39]. Multimodální analgezie s využitím neopioidních analgetik, která vede ke snížení nároků na dávku opioidů, ale zároveň zajišťuje pacientovi dostatečný komfort, působí při vzniku deliria preventivně. Důležitost adekvátní analgezie s důrazem na multimodální charakter najdeme v mnoha doporučeních napříč odbornými společnostmi. Nejnovější doporučení vydala European Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine v roce 2024 [40]. Neuroaxiální opioidy umožňují eliminovat nebo alespoň snížit oba rizikové faktory – jak systémovou aplikaci opioidů, tak bolest. Spinální aplikace morfinu v nízkých dávkách je vhodnější při prevenci pooperačního deliria než pacientem kontrolovaná intravenózní anestezie s použitím sufentanilu [39]. Dle retrospektivní analýzy 485 pacientů je intratékální aplikace morfinu v dávce 100–150 µg spojena s menším výskytem pooperačního deliria u pacientů po operačním řešení fraktury proximálního femuru, a to pravděpodobně v důsledku nižší bolestivosti a nižší spotřeby opioidů [41]. Rovněž v intervenční studii zkoumající vliv nízkých dávek spinálního morfinu na vznik deliria u příjemců transplantované ledviny u 339 pacientů byl pozorován menší výskyt deliria ve skupině pacientů se spinálně podaným morfinem.

Závěr

Spinální aplikace morfinu patří mezi významné terapeutické modality pro perioperační období. Při správném použití má potenciál zlepšit pooperační průběh a může vést k lepšímu klinickému výsledku. Strategie bezpečného použití spočívá především v nízkodávkovaném schématu. V literatuře je patrný jasný trend k redukci podávaných dávek s cílem minimalizovat na dávce závislé nežádoucí účinky. Mezi ty nejdiskutovanější patří dechová deprese. Její incidence však není při dávkách přizpůsobených věku a celkovému stavu pacienta zvýšena. Výhledově nelze vyloučit změnu v doporučeních odborných společností s rozvolněním podmínek pro pooperační monitoring. Nové poznatky o mechanismech vzniku pruritu a jeho možné prevenci pak dále přispívají k většímu komfortu pacientů. Spinální morfin tak představuje jednoduchou, bezpečnou a kvalitní metodu perioperační analgezie.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:**

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** MUDr. Denis Buršík, MUDr. Tereza Ekrťová, MUDr. Vojtěch Vodička, MBA, MUDr. Ondřej Jor, Ph.D., doc. MUDr. Jan Máca, Ph.D. **Financování:** N/A. **Poděkování:** N/A. **Registrace:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Sultan P, Gutierrez MC, Carvalho B. Neuraxial Morphine and Respiratory Depression: Finding the Right Balance. *Drugs*. 2011;71(14):1807-1819. doi:10.2165/11596250-000000000-00000.
2. Mugabure Bujed, B.A. clinical approach to neuraxial morphine for the treatment of postoperative pain. *Pain Res Treat*. 2012;2012:612145. doi:10.1155/2012/612145.
3. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M, Koval KJ, McLaughlin MA, Orosz G, et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Jan;58(1):76-81. doi: 10.1093/gerona/58. 1. m76. PMID: 12560416.
4. Gehling M, Luesebrink T, Kulka P, Tryba M. The effective duration of analgesia after intrathecal morphine in patients without additional opioid analgesia: a randomized double-

- blind multicentre study on orthopaedic patients: *European Journal of Anaesthesiology*. 2009;26(8):683-688. doi:10.1097/EJA.0b013e328329b045.
5. Practice Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Respiratory Depression Associated with Neuraxial Opioid Administration: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology*. 2016;124(3):535-552. doi:10.1097/ALN.0000000000000975.
 6. Hindle A. Intrathecal opioids in the management of acute postoperative pain. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2008;8(3):81-85. doi:10.1093/bjaceaccp/mkn016.
 7. Grape S, El-Boghdady K, Albrecht E. Management of adverse effects of intrathecal opioids in acute pain. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2023;37(2):199-207. doi:10.1016/j.bpa.2023.02.002.
 8. Rawal N. Intrathecal opioids for the management of post-operative pain. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2023;37(2):123-132. doi:10.1016/j.bpa.2023.01.001.
 9. Rathmell JP, Pino CA, Taylor R, Patrin T, Viani BA. Intrathecal Morphine for Postoperative Analgesia: A Randomized, Controlled, Dose-Ranging Study After Hip and Knee Arthroplasty: *Anesthesia & Analgesia*. Published online November 2003:1452-1457. doi:10.1213/01.ANE.0000083374.44039.9E.
 10. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The Role of Intrathecal Drugs in the Treatment of Acute Pain. *Anesthesia & Analgesia*. 2005;101(5S):S30-S43. doi:10.1213/01.ANE.0000177101.99398.22.
 11. Boom M, Niesters M, Sarton E, Aarts LW, Smith T, Dahan A. Non-Analgesic Effects of Opioids: Opioid-induced Respiratory Depression. *CPD*. 2012;18(37):5994-6004. doi:10.2174/138161212803582469.
 12. Pattinson KTS. Opioids and the control of respiration. *British Journal of Anaesthesia*. 2008;100(6):747-758. doi:10.1093/bja/aen094.
 13. Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS*. 2014;11(1):10. doi:10.1186/2045-8118-11-10.
 14. Telano LN, Baker S. Physiology, Cerebral Spinal Fluid. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. Accessed March 6, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519007>.
 15. Carvalho B. Respiratory Depression After Neuraxial Opioids in the Obstetric Setting. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;107(3):956-961. doi:10.1213/ane.0b013e318168b443.
 16. Aly M, Ibrahim A, Farrag W, Abdelsalam K, Mohamed H, Tawfik A. Pruritus after intrathecal morphine for cesarean delivery: incidence, severity and its relation to serum serotonin level. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2018;35:52-56. doi:10.1016/j.ijoa.2018.02.004.
 17. Bonnet MP, Marret E, Josserand J, Mercier FJ. Effect of prophylactic 5-HT₃ receptor antagonists on pruritus induced by neuraxial opioids: a quantitative systematic review. *Br J Anaesth*. 2008 Sep;101(3):311-9. doi: 10.1093/bja/aen202. Epub 2008 Jul 7. PMID: 18611915.
 18. Kumar K, Singh S. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013;29(3):303. doi:10.4103/0970-9185.117045.
 19. Liu XY, Liu ZC, Sun YG, Ross M, Kim S, Tsai FF, et al. Unidirectional cross-activation of GRPR by MOR1D uncouples itch and analgesia induced by opioids. *Cell*. 2011 Oct 14;147(2):447-58. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.043. PMID: 22000021; PMCID: PMC3197217.
 20. Miller JL, Hagemann TM. Use of pure opioid antagonists for management of opioid-induced pruritus. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2011;68(15):1419-1425. doi:10.2146/ajhp100475.
 21. Reich A, Ständer S, Szepietowski J. Drug-induced Pruritus: A Review. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(3):236-244. doi:10.2340/00015555-0650.
 22. Koju RB, Gurung BS, Dongol Y. Prophylactic administration of ondansetron in prevention of intrathecal morphine-induced pruritus and post-operative nausea and vomiting in patients undergoing caesarean section. *BMC Anesthesiol*. 2015;15(1):18. doi:10.1186/1471-2253-15-18.
 23. Davidson S, Giesler GJ. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends in Neurosciences*. 2010;33(12):550-558. doi:10.1016/j.tins.2010.09.002.
 24. Chaney MA. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth*. 1995;42(10):891-903. doi:10.1007/BF03011037.
 25. Durant PAC, Yaksh TL. Drug Effects on Urinary Bladder Tone during Spinal Morphine-induced Inhibition of the Micturition Reflex in Unanesthetized Rats. *Anesthesiology*. 1988;68(3):325-334. doi:10.1097/0000542-198803000-00002.
 26. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD, Morgan GE, Mikhail MS, Morgan GE. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology; 2018. Accessed September 19, 2021. <https://accessanesthesiology.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2444>.
 27. Vallejo R, De Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid Therapy and Immunosuppression: A Review. *American Journal of Therapeutics*. 2004;11(5):354-365. doi:10.1097/01.mjt.0000132250.95650.85.
 28. Raffaelli W, Salmosky-Dekel BG. Biological consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *Minerva Anesthesiol*. 2005;71(7-8):475-478.
 29. Mellon RD, Bayer BM. Evidence for central opioid receptors in the immunomodulatory effects of morphine: review of potential mechanism(s) of action. *Journal of Neuroimmunology*. 1998;83(1-2):19-28. doi:10.1016/S0165-5728(97)00217-8.
 30. Chen SH, Chen SS, Wang YP, Chen LK. Effects of systemic and neuraxial morphine on the immune system. *Medicine*. 2019;98(19):e15375. doi:10.1097/MD.00000000000015375.
 31. Kozák J, Lejčko J, Vrba I. Opioidy. 2., přepracované a doplněné vydání. Maxdorf; 2021.
 32. Morgan M. The rational use of intrathecal and extradural opioids. *British Journal of Anaesthesia*. 1989;63(2):165-188. doi:10.1093/bja/63.2.165.
 33. Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. *Anesthesiology*. 2012;116(2):248-273. doi:10.1097/ALN.0b013e31823c1030.
 34. Málek J, Ševčík P, eds. Léčba pooperační bolesti. Maxdorf, s. r. o., nakladatelství odborné literatury; 2021.
 35. Heitz JW, ed. Pooperační stavy: příznaky, diagnostika, postupy. 1. vydání. Grada Publishing; 2019.
 36. Kong H, Xu L, Wang D. Perioperative neurocognitive disorders: A narrative review focusing on diagnosis, prevention, and treatment. *CNS Neurosci Ther*. 2022;28(8):1147-1167. doi:10.1111/cns.13873.
 37. Card E, Nelson D, Tomes C, Lee C, Woods J, Hughes C, et al. Incidence and Risk Factors for Emergence and PACU Delirium. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*. 2014;29(5):e35-e36. doi:10.1016/j.jopan.2014.08.119.
 38. Teunissen AJW, Koning MV, Liefers WJ, Stap DVD, Roukema G, de Bruijn B, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial comparing intrathecal bupivacaine with bupivacaine plus morphine to reduce delirium in patients with hip fractures-Salmon-Mind trial study protocol. *BJA Open*. 2023 Jul 20;7:100216. doi: 10.1016/j.bjao.2023.100216. PMID: 37638088; PMCID: PMC10457486.
 39. Chen Y, Liang S, Wu H, Deng S, Wang F, Lunzhu C, et al. Postoperative delirium in geriatric patients with hip fractures. *Front Aging Neurosci*. 2022 Dec 22;14:1068278. doi: 10.3389/fnagi.2022.1068278. PMID: 36620772; PMCID: PMC9813601.
 40. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Aceto P, Audisio R, et al. Update of the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium in adult patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2024 Feb 1;41(2):81-108. doi: 10.1097/EJA.0000000000001876. Epub 2023 Aug 30. PMID: 37599617; PMCID: PMC10763721.
 41. Koning MV, Van Der Sijp M, Stalker RJ, Niggebrugge A. Intrathecal Morphine Is Associated with Less Delirium Following Hip Fracture Surgery: A Register Study. *Anesth Pain Med*. 2020;10(4). doi:10.5812/aapm.106076.