

v mozku, především v mozgovém kmeni, mediálním thalamu, hypothalamu a limbickém systému. Posledním mechanismem účinku je následné 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 lipofilitě. 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).

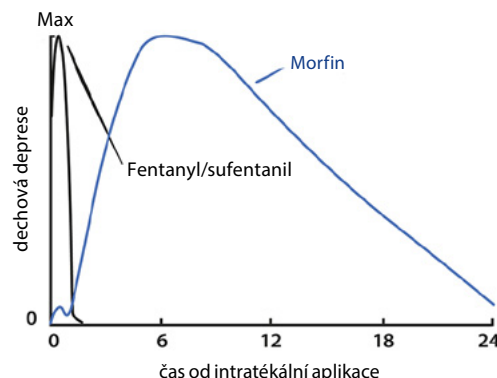
Nežádoucí účinky a prevence

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 lipofilitě 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