

HYPERALGEZIE indukovaná opioidy

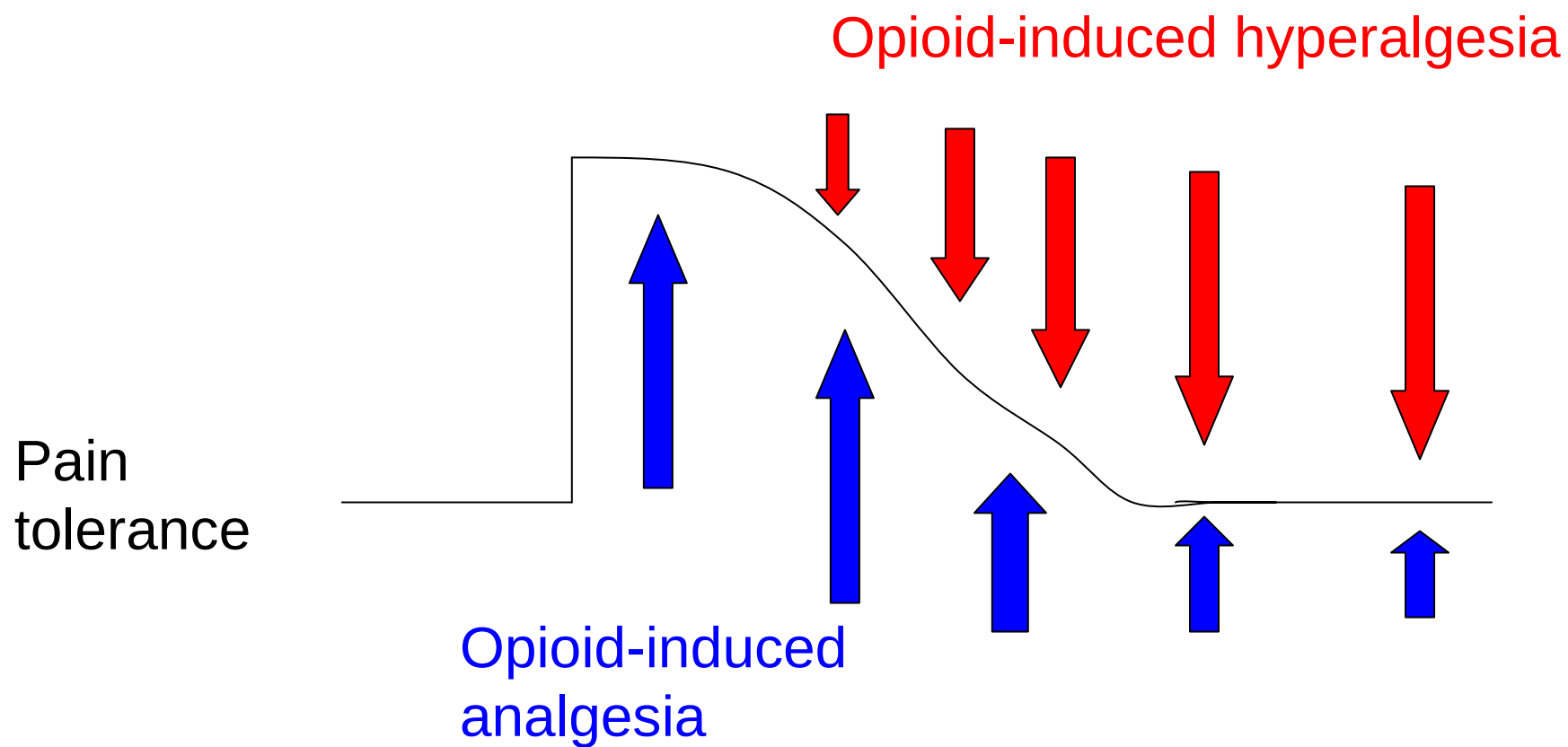
J. Málek

Shrnutí problematiky

Látky, které by měly potlačit vnímání bolesti, působí naopak snížení prahu bolesti (PB) nebo tolerance bolesti (TB) pravděpodobně centrální senzitivací

- Hyperalgezie – snížení prahu bolesti
- Alodynies – bolest vyvolaná normálně nebolestivým podnětem

Opačné procesy

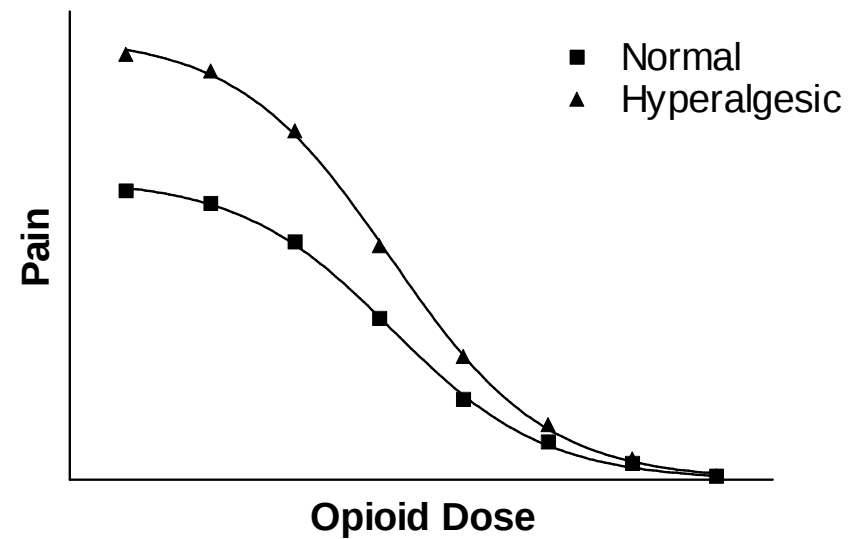
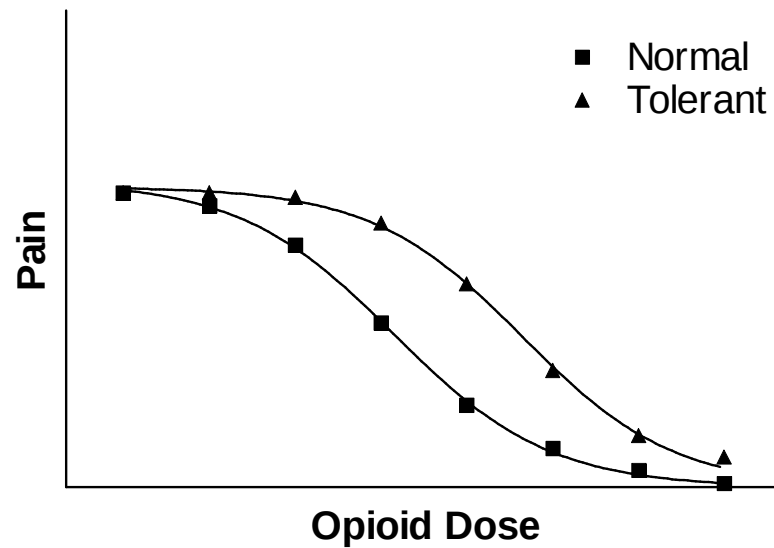


Opioidy indukovaná hyperalgezie (OIH) vs. tolerance na analgetické účinky opioidů

- Oba jevy mají pravděpodobně stejný patofyziologický základ
- Oba jevy mají stejné klinické projevy
- Rozdíly
 - PB se u tolerance nemění, nejsou projevy alodynzie a sekundární hyperalgezie
 - Tolerance – zvýšení dávky opioidu povede k větší úlevě od bolesti
 - OIH – zvýšení dávky opioidu nepovede k úlevě (teoreticky by mělo dojít ke zlepšení po vysazení opioidu)

Analgetická tolerance vs. OIH

(David J. Clark, 2007)



Experimenty na zvířatech

- Po opakovaném intratekálním podání morfinu v průběhu 1 týdne se u krys postupně snížil základní PB (Mao et al., 1994, 2002)
- Podobný výsledek se dostavil po 4 s.c. injekcích fentanylu, nebo heroinu a přetrvával až 5 dní (Celerier E et al., 2000, 2001, Laulin JP et al., 2002)
- Progresivní snižování prahu bolesti se objevilo i po kontinuálním intrathekálním podávání opioidů (Vanderah, TW et al., 2001)

Teoretické klinické dopady

(Fishbain et al., 2009)

- Osoby závislé na opioidech (terapie, abusus) mají snížené PB/TB oproti stavu před léčbou a/nebo ve srovnání s jinou skupinou neléčenou opioidy.
- Po detoxifikaci by se PB/TB měly zvýšit.
- Alespoň u některých osob zlepší analgezii snížení dávky, detoxifikace nebo rotace opioidu.

- Infuze opioidu u zdravých dobrovolníků povede ke snížení jejich PB, TB, resp. k projevům hyperalgezie a alodynies.
- Perioperační podávání opioidů zvyšuje pooperační bolest a/nebo spotřebu opioidů
- Vysazení opioidů před operací povede ke zhoršenému vnímání bolesti po operaci.

Výsledky (Fishbain et al., 2009)

- Po infuzi opioidu (remiFNT) zdravým dobrovolníkům byla zjištěna sekundární hyperalgezie a alodynii (5 studií z 5, klasifikace A), a snížení PB (1 studie ze 3, C) n. TB (3 ze 4, C)
- Perioperační opioidy (remiFNT) zvyšují pooperační bolest a/nebo spotřebu opioidů (3 studie ze 4, klasifikace C)
- Snížení n. ukončení podávání opioidu či rotace opioidů zlepší analgezii nebo odstraní alodynii (100% studií, větš. nízké kvality, klas. D)
- Pooperační podávání opioidů vede k eskalaci dávky (akutní tolerance) – 1 studie, nepotvrdila

OIH během anestezie 1

- Intrathekálně přidání 25 µg fentanylu k bupivakainu u císařského řezu vedlo k lepší peroperační analgezii, ale zvýšilo spotřebu morfinu v pooperační analgezii (Cooper DW et al., 1997)
- Pacientky před AHY dostaly buď FNT 1µg/kg, nebo FNT 3 µg/kg +100 µg/hod. Po operaci významně vyšší spotřeba FNT u 2. skupiny (Chia YY et al., 1999)

OIH během anestezie 2

- U břišních operací 1. 0,5 MAC desfluranu vs. 2. remifentanil (RMF) 0,3 µg/kg/min., vs. 3. desfluran + RMF 0,1 µg/kg/min. Po operaci vyšší spotřeba morfinu v 2. (Guignard B et al., 2000)
- U CABG propofol+fentanyl±RMF 0,1 µg/kg/min. Po operaci iniciálně významně vyšší spotřeba morfinu u RMF (Rauf K et al., 2005)
- Během operace skoliozy kont. RMF vs. morfin intermitentně. Po operaci významně vyšší spotřeba morfinu po RMF (Crawford MW et al., 2006)

Další riziko představují pacienti,
kteří mají opioidy před operací

Acute pain management in patients with prior opioid consumption a case-controlled retrospective review

Rapp et al. 1995

- 180 kontrolních/180 pacientů s chronickou bolestí na orálních opioidech (CPOP)
průměrně s ekvivalentem 12,7 mg morfinu
- Průměr PCA morfinu/24 hod.

kontrola

42.8mg

CPOP

135.8mg

- CPOP měli horší skóre bolesti i přes vyšší dávku morfinu.
- Více nežádoucích účinků včetně sedace (50%) u CPOP

A comparison of postoperative epidural analgesia between patients with chronic cancer taking high doses of oral opioids versus opioid-naïve patients.
de Leon-Casasola et al., 1993

99 kontrolních pacientů (K) bez opioidů, 17 CPOC pacientů, s průměrným ekv. morfinu 183 mg; obě skupiny rozsáhlý chirurgický výkon.

- Po operaci epidurálně bupivakain/morfin
- Denní dávky morfinu CPOC 2-3x větší

Epidurální morfin celkem: 137 vs. 44mg (CPOC vs. K)

Nutnost i.v. morfinu: 48 vs. 10mg

Délka terapie: 218 vs. 76 hrs

Mechanismus OIH (Chu L et al., 2008, Silverman SM, 2009)

- Centrální glutaminergní systém působící cestou NMDA receptorů
- Spinální dynorfin. Jeho hladina se během infuze opioidů zvyšuje a stimuluje uvolňování pronociceptivních míšních stimulačních neuropeptidů (calcitonine gene-related peptide a jiné)
- Aktivace pronociceptivních neuronů v oblasti rostrální ventromediální medully
- Toxické účinky metabolitů opioidů (M-3-G)

Možnosti prevence a terapie

- Multimodální analgetické postupy snižují spotřebu opioidů a mohou snižovat i riziko.
- Použití opioidů se speciálním profilem (metadon Vorobeychik, Y et al., 2008, buprenorfin Koppert, W et al., 2005)
- Antagonisté NMDA receptoru (ketamin, dextrometorfan, memantin Suzuki, 2009)
- Přidání malého množství antidota k opioidu.

Mnohé zůstává dosud neznámé

- OIH:
 - Je mezi opioidy rozdíl, a pokud ano, proč
 - Hraje roli způsob podání
 - Za jak dlouho a při jakých dávkách se OIH vyvine?
- Můžeme rozlišit OIH od tolerance?
- Lze OIH předejít nebo ji léčit?

Co dále?

- Propofol může vyvolat hyperalgezii (Wang QY et al., 2005, Ewen A. et al., 1995), nebo ji naopak potlačit (Singer B et al., 2007),
- Inhalační anestetika mohou vyvolat hyperalgezii (Cheng, S. S., 2008, Flood, P., 2002), nebo by naopak měla být používána během operace samotná, bez opioidů
-