

Kazuistika č. 16

Riziko serotoninového syndromu u polymorbidní pacientky a terapie chronické bolesti

Autoři:

PharmDr. Šárka Erbanová^{1*}, RNDr. Zdeňka Šterbáková², MUDr. Ivana Doleželová³

Pracoviště:

¹ Nemocniční lékárna Ústřední vojenské nemocnice, Praha

² Lékárna Na Vráži U sv. Kryštofa, Černošice

³ Geriatrické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

* e-mail: sarka.erbanova@seznam.cz

Souhrn:

Kazuistika se zabývá riziky polyfarmakoterapie u seniorů. Primárně je zaměřena na riziko serotoninového syndromu, jeho příznaky a léčiva, která mohou tento stav vyvolávat. Nadměrná serotoninová aktivita vytváří celou řadu symptomů, včetně kognitivních, autonomních a somatických. Symptomů je celá škála, od těžko rozeznatelných až po fatální. Pozornost kazuistiky je zaměřena i na chronickou bolest a na možnosti její terapie. V rámci komplexního posouzení medikace jsou rozebrány možné lékové interakce, dávkovací schémata terapie bolesti a problematika sedativních léčiv spojená s rizikem pádů v seniorském věku.

Klíčová slova:

Serotoninový syndrom – bolest – staří – polypragmatie – nežádoucí účinky – léky, interakce – vertebroplastika – oddělení nemocnice.

Charakteristika pacienta:

Žena, ročník 1924.

Rodinná anamnéza:

Matka i otec zemřeli v Osvětimi v 51 let, sestra umírá v 72 letech (příčina neznáma) a bratr v 80 letech na karcinom prostaty.

Dcera (56 let) zdráva.

Ve 14 letech v Osvětimi, od návratu těžká endogenní deprese (údaje převzaty z lékařské dokumentace, není možno ověřit jejich validitu).

Nikdy nekouřila, alkohol dříve příležitostně, nyní absolutní abstinent.

Osobní anamnéza:

- dyspepsie,
- nevolnost, zvracení, průjmy při gastroenteritidě,
- divertikulóza (od 2004),
- těžká endogenní deprese na terapii (od 1945),
- polytopní algický vertebrogenní syndrom,
- stav po ablaci prsu pro karcinom (1969),
- stav po implantaci kardiostimulátoru pro kompletní AV blok (1995),
- paroxysmální fibrilace síní (FISS),
- vředová choroba žaludku a duodena, počátek choroby není v dokumentaci zaznamenán,
- hypofunkce štítné žlázy,
- cévní mozková příhoda (2006), od té doby závratě.

Rizikové faktory:

- vysoký věk,
- špatná hydratace,
- závratě,
- warfarinizace,
- vředová choroba žaludku a duodena,
- FISS.

Pracovně-sociální anamnéza:

V plném invalidním důchodu, v částečném od roku 1969 (karcinom prsu), předtím časté střídání zaměstnání, nekvalifikované práce.

Žije s manželem v bytě.

Alergická anamnéza:

Neznámá.

Laboratorní hodnoty:

- hematokrit 0,49 arb. j. (0,36–0,48),
- erytrocyty $5 \times 10^{12}/l$ (3,8–4,8),
- leukocyty $5,9 \times 10^9/l$ (3,6–10),
- hemoglobin 153 g/l (112–158),
- osmolalita séra 289 mosmol/l (278–305),
- urea 3,2 mmol/l (2,5–8,3),
- kreatinin 83,7 mmol/l (53–110),
- Na 136 mmol/l (132–150),
- K 3,6 mmol/l (3,4–5,4),
- Cl 102 mmol/l (94–110),
- Ca 2,03 mmol/l (2,05–2,80).

Vždy se jedná o hodnoty v séru. Referenční rozmezí dle oddělení hematologie a biochemie ÚVN.

Léková anamnéza:

| | | |
|---------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Lescol 80 mg tbl. | fluvastatin | 0–0–1 |
| Apo-Metoprolol 50 mg tbl. | metoprolol | 1–0–1/2 |
| Warfarin 5 mg tbl. | warfarin | 1/2–0–0 |
| Xanax 1 mg tbl. | alprazolam | 1–0–1 |
| Citalec 20 mg tbl. | citalopram | 1–0–0 |
| Trittico AC 150 mg tbl. | trazodon | 0–0–1 |
| Euthyrox 50 µg tbl. | levothyroxin | 1–0–0 |
| Helicid 20 mg tbl. | omeprazol | 1–0–0 |
| Paralen 500 mg tbl. | paracetamol | 2 tbl. (při bolesti) |
| Caltrate Plus cps. | vápník, vitamín D3 a stopové prvky | 1–0–1 |
| Miacalcic nasal spray | kalcitonin | 1x denně |
| Hypnogen tbl. | zolpidem | 0–0–0–1 (při nespavosti) |
| Dicloream 100 mg supp. | diklofenak | max. 3x denně (při bolesti) |
| Meteospasmyl 60 mg tbl. | alverin, dimetikon | max. 3x denně (při nadýmání) |
| Tramal 100 mg tbl. | tramadol | max. 3x denně (při velké bolesti) |

Hospitalizace:

Pro 14 dní trvající nevolnost s občasným zvracením a průjmy, celkovou slabost a dehydrataci byla pacienta přijata k hospitalizaci. Po dobu 18 měsíců byla imobilní pro kompresní fraktury obratlů, její stav nebyl shledán neurochirurgy adekvátní k operaci. Od té doby trpí bolestmi, které byly řešeny před 3 měsíci fentanylem v transdermální formě. Pacientka toto analgetikum špatně tolerovala, proto byly 14 dní před hospitalizací náplasti vysazeny. V době přijetí do nemocnice pozorováno zhoršení deprese, kterou trpí již od 21 let. Řadu let byla pacientka dostatečně kompenzována.

Otázka č. 1:

Jaké jsou účinky serotoninu v organismu? Jakou roli v organismu hrají první dvě třídy serotoninových receptorů?

Odpověď:

Serotonin je neurotransmitter (biogenní amin), syntetizuje se z aminokyseliny L-tryptofanu. Jeho účinek se projevuje v periferních tkáních i centrálním systému.

Mezi periferní efekty řadíme ovlivnění kardiovaskulárního systému. Zde způsobuje kontrakci hladké svaloviny cév a podporuje agregaci destiček a cévní propustnost. Zdá se, že by mohl mít vliv na vznik žilní trombózy. Serotonin také ovlivňuje srdeční rytmus, může zvyšovat i snižovat krevní tlak. Svým účinkem na hladkou svalovinu zesiluje kontrakci střev (zvláště tenkého střeva). Tak může navodit nevolnost, zvracení, průjmy, ve vysokých dávkách může přispívat i ke vzniku žaludečního vředu. Ovlivňuje i hladkou svalovinu bronchů, kde navozuje bronchokonstrikci a dělohy, kde přispívá ke kontrakci.

V nervovém systému serotonin silně stimuluje senzory pro bolest a svědění a je zodpovědný za některé příznaky po bodnutí hmyzu. V mozku (CNS) se serotonin podílí na řízení spánku, stavu vědomí, náladě, kognitivních funkcích, smyslovém vnímání, motorické aktivitě, regulaci teploty, sexuálním chování a utlumuje chuť k jídlu.

Do dnešní doby bylo objeveno 7 rodin serotoninových receptorů, označují se 5-HT. Hlavními kritérii pro klasifikaci 5-HT receptorů jsou jejich funkční, strukturní a transdukční vlastnosti, a také jejich klinický význam. Pro účely kazuistiky jsou níže podrobněji popsány první 2 třídy 5-HT receptorů.

5-HT₁ receptory jsou v CNS. 5-HT_{1A} receptor ovlivňuje chování (např. agresi, úzkost), spánek, termoregulaci, příjem potravy. 5-HT_{1B} má vliv na vykonávání pohybu, erekci a může vyvolávat plicní vazokonstrikci. 5-HT_{1D} receptor ovlivňuje pohyb a stres.

5-HT₂ receptory zprostředkovávají mnoho serotoninových funkcí jak v CNS, tak na periférii. Kardiovaskulární efekty zahrnují kontrakce cév, změny tvaru krevních destiček, v CNS pak zesilují citlivost neuronů k dotekovým stimulům a zprostředkovávají halucinogenní efekty. 5-HT_{2A} receptor je zapojen do celé řady procesů, jako jsou chování, učení a úzkost, ovlivňuje vazokonstrikci a vazodilataci hladké svaloviny (včetně dělohy), zvyšuje cévní permeabilitu a tělesnou teplotu. V neposlední řadě se účastní agregace krevních destiček a formování trombu. 5-HT_{2B} receptory mají vliv na chování a mohou ovlivňovat zúžení cév v plicích.

Otázka č. 2:

Co je to serotoninový syndrom?

Odpověď:

Serotoninový syndrom (SS) je závažnou komplikací terapie farmaky, která ovlivňuje serotoninový receptorový systém. Podkladem je hyperstimulace zejména postsynaptických 5-HT_{1A} a v menší míře 5-HT₂ centrálních a pravděpodobně i periferních receptorů. Mezi klinické symptomy SS náleží změny psychického stavu (úzkost, zmatenost, neklid, agitovanost, hypománie), neurologické a nervosvalové poruchy (myoklonus, ztráta koordinace, tremor, záchvaty dyspnoe), gastrointestinální příznaky (nauzea, průjem, zvracení, bolesti břicha), kardiovaskulární a hematologické příznaky (hypertenze, tachykardie, diseminovaná intravaskulární koagulace, trombocytopenie) a další, převážně vegetativní příznaky (zimnice, pocení, horečka). Průběh SS je variabilní, od mírného až po mnohočetné orgánové selhání s letálním koncem. Mezi mírné projevy řadíme tremor, myoklonie, hyperreflexii, akatizii, tachykardii, zvýšené pocení, mydriázu a průjem. Při vystupňování se pak připojuje alterace mentálního stavu: předrážděnost, agitovanost a nespavost, doprovázené zvláštními rotačními pohyby hlavou se sklonem k extenzi krční páteře. V těžkých případech dochází k vystupňování tachykardie, tremoru a agitovanosti až ke vzniku deliriantního stavu. Objevuje se hypertermie a trvalá hypertonie až svalová rigidita. Tito jedinci jsou ohroženi vznikem těžké metabolické laktátové acidózy a rhabdomyolýzy, křečemi, akutním renálním selháním a rozvojem diseminované intravaskulární koagulopatie. Dlouhodobě léčení pacienti obvykle mívají mírné až střední příznaky, které však mohou být akcentovány interakcí s novou medikací. Těžké případy serotoninového syndromu se objevují rychle v průběhu

několika hodin od požití velké dávky či od změny dávkování. Serotoninový syndrom může být také vyprovokován abúzem excitačních drog.

Otázka č. 3:

Která léčiva či jejich kombinace mohou vyvolávat serotoninový syndrom?

Odpověď:

Ke vzniku SS dochází u jedinců, u kterých je 5-HT systém alterován, ať už v důsledku vrozených faktorů (např. snížená aktivita monoaminoxidázy) nebo získaných faktorů, jako jsou některá chronická onemocnění nebo v důsledku podávání serotoninergních léčiv. K vlastní hyperstimulaci serotoninového systému může dojít u predisponovaných jedinců pouhým podáním jednotlivých látek zvyšující 5-HT neurotransmisi, jejich předávkováním anebo nejčastěji jejich nevhodnými lékovými kombinacemi.

Růstu hladin serotoninu v organismu docilují léčiva různým způsobem. Nejčastěji předepisovanou skupinou se serotoninergním potenciálem bývají antidepresiva ze skupiny SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu). Tyto látky blokují zpětné vychytávání serotoninu ze synaptické štěrbin. Podobně jsou na tom i antidepresiva ze skupiny TCA (tricyklická antidepresiva), především amitriptylin, klomipramin, desipramin, imipramin, doxepin, nortriptylin. Blokádu zpětného vstřebání serotoninu také způsobují dextrometorfan, duloxetin, meperidin, nefazodon, trazodon, tramadol, venlafaxin, sibutramin, amfetaminy a kokain.

Dalším významným mechanismem, jak léčiva zvyšují hladinu volného serotoninu v organismu, je inhibice monoaminoxidázového systému (MAO), čímž zabrání biotransformaci různých neurotransmiterů včetně serotoninu. Nejvíce nebezpečná byla antidepresiva ze skupiny neselektivních inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO), tyto se však již v psychiatrii neužívají. V současné době představuje největší riziko látka, která patří do skupiny antibiotik a působí neselektivní inhibicí MAO (linezolid). Ze selektivních inhibitorů monoaminoxidázy bývá nejvíce zmiňován ve smyslu serotoninového syndromu moklobemid, selegilin je na druhém místě. Nedosahují však takového rizika jako linezolid.

Dalším mechanismem, jak lze zvýšit hladinu serotoninu, je přímá stimulace serotoninových receptorů. Takový efekt vykazují triptany (selektivní agonisté 5-HT₁ receptoru), buspiron, třezalka tečkovaná i halucinogenní amfetaminy.

Mirtazapin způsobuje zvýšené uvolňování serotoninu (zvýšením aktivity serotoninergních neuronů stimulací α_1 -adrenoreceptorů umístěných na tělech serotoninergních neuronů a

blokádou α_2 -heteroreceptorů, umístěných na presynaptických částech těchto neuronů). Pravděpodobně nejpodstatnější pro antidepresivní a anxiolytické působení mirtazapinu je specifické zesílení neurotransmise převážně cestou 5-HT_{1A} receptoru.

Poslední cestou navýšení hladin serotoninu v organismu je zvýšená syntéza tohoto neurotransmiteru díky větší nabídce prekurzorů serotoninu. Toto riziko způsobují látky obsahující L-tryptofan (doplňky stravy). Riziko serotoninového syndromu narůstá současným podáním léčiv, která jakýmkoliv způsobem zvyšují hladinu serotoninu v organismu.

Přehled lékových interakcí, které mohou vést ke vzniku serotoninového syndromu, a hodnocení stupně rizikovosti dané kombinace.

- SSRI a IMAO (A, B, RIMA, linezolid), (velmi závažné),
- SSRI a lithium (u paroxetinu – středně závažné),
- SSRI a karbamazepin (klinicky nepotvrzeno),
- fluoxetin a L-tryptofan (velmi závažné),
- SSRI a TCA (velmi závažné, neplatí však pro citalopram),
- SSRI a nefazodon (středně závažné u paroxetinu, kazuistika),
- SSRI a venlafaxin (středně závažné u fluoxetinu),
- IMAO a TCA (klomipramin, amitriptylin, desipramin), (závažné až velmi závažné),
- IMAO a venlafaxin, nefazodon (velmi závažné, kazuistika),
- SSRI a tramadol (středně závažné, kazuistiky),
- SSRI a trazodon, tramadol (středně závažné, kazuistiky),
- SSRI a triptany (klinicky nepotvrzeno),
- tramadol a venlafaxin (středně závažné, kazuistika),
- SSRI a erythromycin (závažné u sertralínu, kazuistika),
- SSRI a atypická NL – risperidon (doposud nebyl přesně objasněn mechanismus vzniku této interakce),
- trazodon a nefazodon (středně závažné).

Poznámka:

SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), IMAO (inhibitory monoaminoxidázy), RIMA (reverzibilní inhibitory monoaminoxidázy), TCA (tricyklická antidepresiva), NL (neuroleptika).

Nutno upozornit, že řada skutečností týkajících se serotoninového syndromu zůstává dodnes neobjasněna. Například, proč většina pacientů snáší zmíněné rizikové kombinace dobře, bez

nežádoucích příhod. Zřejmě existují určité regulační mechanismy, po jejichž selhání dojde teprve k vážné příhodě.

Otázka č. 4:

Mohl být akutní stav pacientky způsoben projevy serotoninového syndromu?

Odpověď:

Stav pacientky mohl být odrazem změny serotoninergní neurotransmise založené na kombinaci léčiv: trazodonu (antagonista serotoninových 5-HT₂ receptorů a inhibitor zpětného vychytávání serotoninu), citalopramu (inhibitor zpětného vychytávání serotoninu) a tramadolu (opioidní analgetikum zvyšující uvolňování serotoninu).

Tramadol byl do terapie přidán pro nedostatečně tlumenou bolest, navíc jeho dávkování bylo ponecháno na úvaze pacientky, tak mohlo docházet k výkyvům v hladinách serotoninu při užívání „dle potřeby“. Mohlo se tedy jednat o mírnější formu serotoninového syndromu, který se projevil pouze GIT příznaky.

Otázka č. 5:

Zhodnoťte rizika warfarinu vzhledem k seniorskému věku.

Odpověď:

Rizikem při podání warfarinu je vysoký věk. V seniorském věku je syntetizováno méně koagulačních faktorů a citlivost vůči warfarinu stoupá. Hodnotíme také schopnost pacienta spolupracovat, neboť non-adherence pacienta může vést k neúčinné, nebo nadměrně účinné terapii. U seniorů zohledňujeme též dispozici k častějším pádům, a tím vyššímu riziku krvácivých komplikací s nimi spojených. Nevýhodou warfarinu jsou i četné lékové interakce. Některá z interagujících léčiv si je možno zakoupit i bez lékařského předpisu a představují tak vysoké riziko pro pacienta. Všechna tato kritéria nám pomáhají rozhodnout, zda warfarin nepředstavuje pro seniora větší riziko než benefit.

Otázka č. 6:

Jaké faktory se mohly podílet na celkové slabosti a únavě pacientky?

Odpověď:

Únava a slabost pacientky mohly být podpořeny jednak občasným zvracením a průjmy, špatnou hydratací (všeobecně snížený pocit žízně u seniorů), špatně kompenzovanou depresí pacientky, kombinací řady sedativních léčiv (alprazolam, zolpidem, trazodon, tramadol) a nevhodně vysokými dávkami těchto léčiv vzhledem k věku pacientky. Seniorská dávka zolpidemu je pouze 5 mg (1/2 tbl.). Alprazolam patří mezi léčiva, která by se neměla dlouhodobě podávat u seniorů. Způsobují sedaci, která může být vzhledem k fyziologickým změnám farmakodynamiky i farmakokinetiky ve stáří zvýrazněna. Zvyšuje se tak riziko pádů a při delším užívání se zhoršují kognitivní funkce.

Otázka č. 7:

Jaké faktory přispěly ke zhoršení endogenní deprese?

Odpověď:

K destabilizaci terapie deprese nejspíš přispěl stav pacientky, který vyžadoval hospitalizaci, pobyt v nemocnici spojený s existenční nejistotou, metabolické změny při chronickém průjmu, ale hlavně nedostatečný výsledek terapie bolesti již řadu měsíců. Teoreticky mohlo přispět i náhlé vysazení fentanylu. O způsobu vysazení však nemáme podrobnější informace.

Otázka č. 8:

O jaký typ bolesti se u pacientky jednalo? Co je obecně základem léčby tohoto typu bolesti?

Odpověď:

Důvodem přetrvávající bolesti je degenerativní onemocnění páteře, jehož podkladem byla s nejvyšší pravděpodobností osteoporóza. Komplikací osteoporózy v seniorském věku bývá právě kompresní fraktura obratlů. Jedná se o typ chronické nenádorové bolesti. Jako syndrom chronické bolesti označujeme bolest, která trvá déle než 3 měsíce, interferuje se sociálním fungováním pacienta a je provázena závažnými psychosociálními souvislostmi (úzkost, deprese, osamělost). Dle etiologie rozdělujeme chronické bolestivé stavy na nociceptivní, neuropatické, dysautonomní, psychogenní a smíšené. Vertebrogenní bolesti zad a osteoartróza patří mezi bolest nociceptivní. Ta vzniká podrážděním nociceptorů v tkáních (měkké tkáně,

kůže sliznice, periost). Ve většině případů dobře reaguje na analgetika. Základem je stanovení adekvátní léčby, která uleví pacientovi od bolesti a umožní mu navrátit se k normálnímu životu, nebo alespoň zlepši kvalitu života a tím odstraní i stresory podporující souběžně rozvoj deprese a poruchy spánku. Tohoto cíle se dosahuje většinou souhrou farmakologických i nefarmakologických přístupů (rehabilitace, psychoterapie, sociální podpora). Z hlediska farmakoterapie se postupuje dle základního třístupňového žebříčku WHO, popř. se přidávají koanalgetika, postupuje se metodou „step up“, tedy od nejnižších analgeticky účinných dávek směrem k vyšším (vzestupná titrace dávky), postupuje se dle časového plánu, takže se předchází rozvoji bolesti. Přednost mají neinvazivní léčivé přípravky (náplasti, tablety).

Otázka č. 9:

Zhodnoťte stávající terapii bolesti u pacientky, dávkování analgetik v lékové anamnéze a posuďte jejich vhodnost vzhledem k ostatní medikaci a seniorskému věku pacientky.

Odpověď:

Bolest je u pacientky řešena podáváním těchto léčiv: diklofenak, tramadol a paracetamol. Všechna léčiva jsou ponechána na vůli pacientky, kdy je bude užívat. Pacientka nemá žádnou chronickou medikaci bolesti, což v jejím případě není dostatečné. Otázkou také zůstává, zda senior vysokého věku je schopen dávkovat si vhodně analgetika dle potřeby a nedochází u něj k non-adherenci k léčbě nebo naopak k nadužívání léčiv.

Pokud je bolest způsobena trvalým degenerativním onemocněním, pak lze předpokládat, že bude obtěžovat pacienta po celých 24 hodin. Proto musí mít pacient léčbu obdobnou jako při léčbě nádorové bolesti – tedy základní kontinuální analgezii a popř. analgetika na průlomovou bolest.

Diclorem 100 mg supp. (při bolesti, max. 3x denně). Diklofenak je nejbezpečnějším NSAID (nesteroidní antiflogistikum) v seniorském věku. Jelikož má ale pacientka v terapii antikoagulační léčbu, je zde vysoké riziko potenciace účinku warfarinu a krvácení. Přestože byla zvolena léková forma čípků, nezabrání se této lékové interakci. Navíc v tomto režimu je překročena maximální denní dávka diklofenaku, ta je stanovena na 150–200 mg v závislosti na indikaci. V seniorském věku se snažíme o redukci dávek NSAID z důvodu pravděpodobnosti snížení renálních funkcí a snížené biotransformace (u diklofenaku díky CYP2C9). U seniorů byla potvrzena stejná účinnost této látky i při nižších dávkách (75 mg/den). Se vzrůstající dávkou narůstá riziko nežádoucích účinků NSAID, zvláště gastrotoxicity, na kterou jsou senioři citliví. Dlouhodobé podávání vysokých dávek NSAID

ovlivňuje negativně chondrocyty. Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že podávání některých NSAID (zvláště vysoké dávky po dlouhou dobu) může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod, např. iktů nebo infaktu myokardu. Vzhledem ke vředové chorobě pacientky jsou NSAID dlouhodobě kontraindikována.

Tramal 100 mg tbl. (při velké bolesti 3x denně). U starších pacientů (nad 75 let) může být eliminace tramadolu prodloužena. Pokud je to nutné, intervaly mezi dávkami prodlužujeme. Denní dávka by neměla, až na zvláštní případy, překročit 400 mg/den. V kombinaci s dalšími serotoninergními léčivými může tramadol vyvolávat tzv. serotoninergní syndrom, problematika je popsána v otázkách č. 3 a 4. Dlouhodobé užívání tramadolu může u seniorů navozovat kognitivní dysfunkci, zmatenost, deliria nebo závislost. Častým nežádoucím účinkem tramadolu v chronickém použití bývá zácpa, u starých lidí k tomu přispívá navíc špatná hydratace a nedostatek pohybu, např. při hospitalizaci. Tramadol by byl možným krátkodobým řešením bolesti u této pacientky, pokud by zde nebylo riziko, že tramadol bude přispívat k serotoninovému syndromu.

Paralen 500 mg tbl. (při bolesti 2 tbl.). Paracetamol v analgetické dávce 750 mg až 1 g zůstává základním lékem v léčbě muskuloskeletálních bolestí. Je účinný a má dobrý bezpečnostní profil. Maximální dávka nesmí překročit 4 g/den. Velmi výhodně se využívá i jeho kombinace s dalšími analgetiky (neopioidními i opioidními), kdy zvyšuje velmi efektivně analgetickou účinnost. Paracetamol představuje bezpečnou volbu analgetika u této pacientky, avšak samostatně při fraktuře páteře nebude pravděpodobně jeho analgetický efekt dostatečný.

Otázka č. 10:

Jaký postup a analgetikum byste zvolili u této pacientky?

Odpověď:

Hlavním cílem léčby bolesti je zvýšení kvality života a snížení komplikací, které provázejí neléčenou nebo nedostatečně léčenou bolest. U chronické bolesti v mnoha případech nedochází k úplnému odstranění bolesti, ale snažíme se mírnit ji na nejnižší možnou míru, tím i odstranit utrpení pacientů, které může zanechávat stopy v jejich psychice. Nedostatečně kontrolovaná bolest provokuje ostatní stresové fenomény a vzniká stav, kdy člověk trpí nespavostí, úzkostí a depresí, což zhoršuje jeho situaci natolik, že bolestivý impulz vnímá silněji a rozvíjí se přidružená psychiatrická onemocnění. Proto je nezbytné nezapomínat užívat ve strategii léčby bolesti i psychologické a psychoterapeutické metody.

Nutná je pravidelná kontrola intenzity bolesti pacientky za pomoci vizuální analogové škály (VAS) monitorující změny v podané analgetické terapii, kde VAS 0 je stav bez bolesti a stav 10 je nejsilnější bolest, jakou si pacient dovede představit. Nemůžeme s jistotou rozeznat, jak byla předchozí analgetická terapie účinná. Proto přistoupíme k titraci analgetik od nižších stupňů. Zkusili bychom po několik dní pravidelně podávat kombinaci analgetik neopioidních s paracetamolem, což odpovídá 1. stupni žebříčku WHO (VAS 0–4, mírná bolest), vhodný by zde byl metamizol v dávce 500 mg až 1 g a současně paracetamol v dávce 1 g. Kombinaci metamizolu s paracetamolem by mohla pacientka užívat až 4x denně (tzn. v intervalu po 6 hod.). Metamizol má velmi dobrou analgetickou účinnost s minimálním rizikem gastrointestinální toxicity, nemá negativní účinek na chondrocyty jako NSAID. Na druhé straně tato látka s sebou nese riziko anafylaxe a agranulocytózy. Domníváme se, že samotný paracetamol nebo metamizol by u této pacientky nebyl dostatečně účinný. V případě pacientky nemůžeme zvolit NSAID, která do tohoto stupně léčby bolesti také patří, vzhledem k velkému riziku krvácení v kombinaci s antikoagulační léčbou. NSAID přináší i další rizika pro seniory – kardiovaskulární, poškození ledvin, gastropatii a zhoršení osteoporózy.

Pokud by tato analgetická léčba nebyla dostatečná, museli bychom zvolit vyšší stupeň v analgetickém žebříčku (VAS 4–7, středně silná bolest), který představují slabé opioidy, popř. opět v kombinaci s paracetamolem v analgetické dávce (750 mg až 1 g). Otázkou zůstává snášenlivost této skupiny v seniorské populaci. Staří lidé velmi často trpí po těchto látkách nevolností, zácpou, i když tyto látky nemusí být jediným faktorem, který tyto nežádoucí účinky vyvolají. Tento problém lze farmakologicky dále řešit. Při delším užívání mají i riziko ovlivnění kognitivních funkcí. Dobré analgetické výsledky a pestrost lékových forem a dávek nabízí právě tramadol. Této volbě bychom se měli vyvarovat vzhledem k riziku podpory vzniku serotoninového syndromu v lékové anamnéze pacientky. Účinnější farmakologickou možností by byly silné opioidy, představující 3. stupeň v analgetickém žebříčku WHO (VAS 7–10, silná bolest). Opět je možná i kombinace s analgetiky nižších tříd, zvláště metamizolem a paracetamolem, za účelem potenciace účinku. Nebo je lze pacientce ponechat k řešení průlomové bolesti, pokud silné opioidy nepokryjí výskyt bolesti po celý den. Z hlediska předchozího vývoje případu je pravděpodobné, že v analgetické terapii dospějeme až do tohoto stupně. Při nasazování opioidu musíme být opatrní u seniorů a u této pacientky zvláště, vzhledem k předchozí zkušenosti s transdermálním fentanylem. I když je všeobecně dobře snášen, asi u 30 % pacientů se v úvodu vyskytuje nauzea. Je nezbytné titrovat fentanyl od nejnižších dávek, popř. použít antiemetika, a tím mírnit nežádoucí efekt látky. Časem vzniká na tento nežádoucí účinek tolerance. Transdermální forma představuje

určitý komfort pro pacienta. Pokud by fentanyl nebyl u této pacientky dobře snášen, lze problém vyřešit rotací opioidů. Tzn. např. změna na oxykodon v tabletách, který se osvědčil dobře i u osteoartrózy. Tato látka má větší riziko zácpy než fentanyl. Použití silných opioidů je u laické i odborné veřejnosti bohužel stále spojováno s častými obavami. Klinické zkušenosti s využitím silných opioidních analgetik v léčbě chronické nenádorové bolesti jsou však podporovány výsledky mnoha studií prováděných ve světě i v České republice. Tato data potvrzují, že silné opioidy jsou účinnou a bezpečnou možností léčby chronické nenádorové bolesti v případech, kdy selhaly jiné léčebné postupy a kvalita života nemocného je bolestí výrazně alterována. V průběhu všech stupňů analgetického žebříčku WHO lze řešit bolest s pomocí adjuvantních analgetik. Tedy léčiv, která primárně nejsou určena k terapii bolesti (antidepresiva, antiepileptika). Nutnou podmínkou je cílený účinek adjuvancia dle etiologie bolesti (např. neuropatická složka). V lékové anamnéze této pacientky se vyskytuje citalopram, který tuto úlohu může plnit, byť analgetický efekt je u něj slabší. Zde je podáván za účelem kompenzace deprese. Pokud se podaří vhodným způsobem zvládnout bolest pacientky, bude i velká šance k redukci a stabilizaci hypnotické a antidepresivní terapie.

Otázka č. 11:

Jaké jsou jiné, nefarmakologické, možnosti terapie zlomeniny obratle?

Odpověď:

Jako velmi účinné a efektivní řešení přinášející okamžitou úlevu od bolesti a možnost okamžité mobilizace nemocného se jeví perkutánní vertebroplastika (PVP). Nejen pro svou miniinvazivitu je vhodným řešením kompresních osteoporotických fraktur i pro polymorbidní seniory vyšších věkových skupin. V seniorském věku je osteoporóza příčinou kompresní fraktury obratle v 50 % případů, u žen to bývá až v 80 % případů. Základní charakteristikou kompresivních fraktur páteře jsou intenzivní bolesti a ve většině případů negativní neurologický nálezh.

PVP spočívá v aplikaci přibližně 2–8 ml kostního polymethylmetakrylátového cementu do poškozeného obratlového těla pod skiaskopickou a CT kontrolou. Výkon se provádí v analgosedaci a místním znecitlivění.

Ošetření PVP je efektivní u kompresních fraktur vzniklých v rozmezí od 2 týdnů do maximálně 1 roku. Je to dostatečně dlouhé časové období, které umožňuje přehodnocení i starších bolestí páteře a v případě vhodné indikace podniknout PVP. U starších kompresních fraktur je šance na efektivitu metody PVP nižší a to tím více, čím starší jsou fraktury.

Tato metoda, stejně jako ostatní invazivní metody, s sebou přináší určitá rizika, nejčastěji jde o únik cementu mimo obratlové tělo do meziobratlového disku. Pak vzniká až 58% pravděpodobnost vzniku nové fraktury kontaktního obratle.

I při rizicích má tato nová metoda velký prospěch pro mobilizaci pacienta v seniorském věku a hlavně pro odstranění bolestivosti. U naší pacientky by byla nejvhodnějším řešením, pokud by tato metoda nebyla z nějakého důvodu pro pacientku kontraindikována (např. špatná spolupráce) a jestliže by byla pacientka indikována k této metodě včas. Jelikož se ale v současné chvíli jedná o zlomeninu starší jednoho roku, snižuje se šance na dostatečnou efektivitu této metody.

Alternativní způsoby nefarmakologického tišení bolesti zahrnují i akupunkturu, TENS (transkutánní elektrická nervová stimulace) či ultrazvuk. Své místo při tišení bolesti u vertebrálních fraktur má i mechanická podpora zad. Podle současných doporučení by ale měla být použita pouze po dobu 2–6 týdnů, delší nošení je vždy následováno ochablostí svalových struktur.

Studie ukazují, že až 90 % zlomenin krčku stehenní kosti, 1/3 zlomenin obratlů a prakticky všechny zlomeniny distálního předloktí jsou spojeny s pádem. Prevence pádů je tedy v těchto případech prevencí zlomenin. Pohybové programy cílené na získávání síly a rovnováhy mohou snížit riziko pádu o 10 %. Cvičení se zátěží má zase dopad na zlepšení kostní denzity. Pády jsou rovněž častější se zvyšujícím se věkem, u lidí se sklonem k ortostatické hypotenzii, při užívání některých farmakologických přípravků (analgetika, antikonvulziva, psychotropní látky apod.), nelze opomenout ani pacienty s nedostatečným přísunem živin, depresemi a onemocněním kognitivních funkcí.

Otázka č. 12:

Mohl být stav pacientky, pro který byla přijata, způsoben vysazením Durogesicu drm. emp. tdr.? Zhodnoťte možný klinický dopad.

Odpověď:

Z údajů, které máme o pacientce, nevyčteme podrobnosti, jak byly náplasti vysazeny. Jestliže došlo k náhlému přerušení terapie Durogesicem, je zde riziko opioidních abstinčních příznaků (fyzické závislosti), které se projevují nauzeou, zvracením, průjmami, úzkostí, třesem atd. Proto by se měly opioidní náplasti vysazovat pomalu. Tato otázka je však diskutabilní, neboť nemáme dost údajů, abychom mohli toto posoudit. V literatuře se vyskytují kazuistiky, které svědčí o riziku syndromu z vysazení po náhlém přerušení transdermálních náplastí

fentanyl, jsou však ojedinělé (Ishihara, 2005). Klinicky hodnotíme v našem případě tuto situaci spíše jako teoretickou.

Shrnutí a diskuze:

Přesnou příčinu akutního stavu pacientky neznáme. Domníváme se, že mohlo jít o mírnější formu serotoninového syndromu vyvolaného kombinací léčiv citalopram, trazodon, tramadol (podrobněji otázka č. 4). Na místě by bylo okamžité přehodnocení farmakoterapie obsahující kombinace léčiv potencujících serotoninový systém. V našem případě jsme se rozhodli vyvarovat podání pouze tramadolu, neboť kombinace antidepressivní terapie (citalopram, trazodon) byla po dlouhá léta dobře snášena a pacientka na ní byla poměrně stabilizována, představuje tedy pro pacientku větší benefit než riziko mírné formy serotoninového syndromu. Navíc nebyly konkrétnější důkazy, zda stav pacientky byl skutečně vyvolán touto kombinací. Na akutní stav pacientky mohla mít vliv i neadekvátně vysazená analgetická léčba (okamžité vysazení náplastí se silnými opiáty). Ale zde nemáme přesné informace. Komplexně ke špatnému stavu pacientky přispěla i nevyhovující hydratace. Na kaskádu problémů navazuje i zhoršení kompenzace deprese.

Stěžejním problémem pacientky je nedostatečná kompenzace chronické bolesti trvající již řadu měsíců. Je nezbytné stanovit adekvátní terapii, která by ulevila pacientce od bolesti. Bolest se musí podrobně sledovat, jak reaguje na jednotlivá analgetika (dle VAS). Postupujeme od analgetik z nižšího stupně analgetického žebříčku směrem k účinnějším. V tomto případě začínáme kombinací paracetamolu v dávce 750 mg až 1g a metamizolu v dávce 500 mg až 1 g. Analgetika podáváme v pravidelných intervalech, dokud se nám nezdaří dostat bolest pod kontrolu. Vhodnou úpravou analgetické terapie se dá očekávat i pozitivní efekt v oblasti spánku a deprese pacientky, které nedostatečně léčená bolest ovlivňuje. NSAID se raději vyvarujeme z důvodu lékových interakcí v terapii pacientky (warfarin) i z důvodů možných nežádoucích účinků vzhledem k vyššímu věku. Dle dřívějšího vývoje případu lze očekávat, že neopioidní analgetika nebudou dostatečně účinná. V takovém případě budeme nuceni postoupit k účinnějším analgetikům (2. stupeň WHO – tramadol, dihydrokodein, kodein). V řadě případů se ukázala jako efektivní kombinace těchto látek s paracetamolem v analgetické dávce. Při volbě analgetika nesmíme zapomenout na riziko serotoninového syndromu. Příkladem je tramadol, který může v kombinaci s jinými léčivy zvyšovat riziko jeho vzniku (antidepressiva u této pacientky – trazodon, citalopram). Je to syndrom, který má celou škálu symptomů, od méně závažných až po fatální. Existuje i podezření, že byl důvodem k hospitalizaci této pacientky. Odpověď na kombinaci serotoninergních léčiv může

být u jednotlivých pacientů různá, proto tento závěr nemůžeme učinit se 100% jistotou. Další analgetika 2. stupně WHO (kodein, dihydrokodein) bývají někdy seniory špatně snášena a vyžadují dostatečné vysoké dávky, aby byly účinné. Nejčastěji u nich působí nauzeu, zvracení, závratě a zácpu. Ta je potencována v seniorské populaci ještě dalšími faktory, jako jsou dehydratace, nedostatek pohybu, anticholinergní léčiva v anamnéze apod.

V případě nedostatečného efektu či snášenlivosti těchto látek budeme muset přistoupit k silným opioidům. Při dostatečně pomalé a šetrné titraci lze vyzkoušet opětně fentanyl v transdermální formě. Ta bývá pacienty snášena lépe než ostatní lékové formy. V historii naší pacientky je však špatná zkušenost s tímto léčivem, i když okolnosti nauzey a nesnášenlivosti právě těchto náplastí nejsou úplně jasné. Bude třeba hned zpočátku pacientku stabilizovat antiemetiky, a tak minimalizovat případné riziko nežádoucích účinků. Pokud by ani tato volba nebyla dobře vnímána, je zde ještě prostor pro rotaci opioidů.

V lékovém režimu pacientky by byla vhodná i revize léčiv působících sedativně. Zvyšují riziko pádů a tím i osteoporotických fraktur u seniorů. Dlouhodobá péče po osteoporotických frakturách by měla být cílena na motivaci pacienta k tomu, aby pokračoval v léčbě a vhodném cvičení. Důležitou součástí přístupu je také vnímání psychosociálních konsekvencí, sledování kvality skeletu a pravidelný kontakt s pacientem. Přerušování léčby či cvičení je většinou spojeno se ztrátou veškerého dosavadního přínosu těchto postupů.

Poznámka:

Text řeší pouze některé z problémů, které mohou v souvislosti s uvedenou kazuistikou vyvstat.

Závěr:

Polymorbidita a s ní související polypragmázie, nežádoucí účinky léků, lékové interakce, non-adherence a další problémy jsou pro geriatrickou populaci charakteristické. Farmakoterapie u seniorů se liší i kvalitativně, často převládá léčba symptomů, ne příčiny. Kompenzace bolesti je jedním ze základních problémů seniorského věku, je třeba ji věnovat dostatečnou pozornost a snažit se bolest alespoň zmírnit a zlepšit tak životní podmínky pacientů. V řadě případů může jít o postup, který nebude úplně ideální a bude třeba se rozhodnout, která medikace a postupy představují pro pacienta větší benefit než rizika.

Literatura:

1. Alušík, Š. *Farmakoterapie ve stáří: skripta*. Praha: IPVZ, 2010. 83 s. ISBN 978-80-87023-08-2.
2. Doležal, T. et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti. *Remedia*, 2004, roč. 14, č. 3, s. 243–253.
3. Doleželová, I. – Topinková, E. Perkutánní vertebroplastika – perspektivní metoda terapie osteoporotických fraktur u seniorů. *Česká geriatrická revue*, 2007, č. 4, s. 212–219. ISSN 1214-0732.
4. Fialová, D. *Specifické rysy geriatrické farmakoterapie I*. Praha: Karolinum, 2007, s. 36–42. ISBN 978-80-246-1353-6.
5. Hřib, R. – Hakl, M. Transdermální fentanyl v léčbě chronické bolesti zad. *Neurologie pro praxi*. 2005, č. 1, s. 39–41. ISSN-1213-1814.
6. Gut, J. Anticholinergika, serotonergika. *Pediatric pro praxi*, 2005, č. 4, s. 201–202. ISSN-1213-0494.
7. Ishihara, C et al. Withdrawal symptom after discontinuation of transdermal fentanyl at a daily dose of 0,6 mg. *Pharm World Sci*, 2005, vol. 27, no. 1, p. 13–15.
8. Kolektiv autorů. *Kompendium lékových interakcí INFOPHARM*, Praha, elektronická verze platná od 1. 7. 2009.
9. Kořínková, V. et al. Liečba a profylaxia depresie vo vyššom veku – naše skúsenosti. *Česká a slovenská psychiatrie*, 1997, roč. 93, s. 12–18. ISSN 1212-0383.
10. Lincová, D. – Farghali, H. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2002, s. 291. ISBN 80-7262-168-8.
11. Marek, J. et al. *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. Praha: Grada, 2010, s. 675. ISBN 978-80-247-2639-7.
12. *Mikro-verze AISLP – ČR*. Verze 2008.1 pro MS Windows.
13. Mohr, P. Serotoninový syndrom – diagnostika, terapie, prevence. *Psychiatrie pro praxi*, 2001, č. 3, s. 117–120. ISSN-1213-0508.
14. Okénková, K. *Úloha serotoninu v nespecifické imunitní odpovědi – vliv na oxidativní vzplanutí profesionálních fagocytů*. Brno: Masarykova Univerzita. Přírodovědecká fakulta, 2008. 63 s. Rigorózní práce. [online]. [cit. 2011–6–15]. Dostupné z <http://is.muni.cz/th/67606/prif_r/>.
15. Prokeš, M. *Zvláštní typ lékové interakce: serotoninový syndrom*. [online]. [cit. 2011–8–18]. Dostupné z <<http://drugagency.cz/soubory/722896325929431.doc>>.

16. *Rehabilitace pacientů s osteoporózou*. [online]. [cit. 2011–1–12]. Dostupné z <<http://www.osteoporozaz.cz/clinical.../rehabilitace-pacientu-s-osteoporozou>>.
17. Schatzberg, AF. Pharmacological principles of antidepressant efficacy. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2002, vol. 17, p. 17–22.
18. Vlček, J. – Fialová, D. a kol. *Klinická farmacie I*. Praha: Grada, 2010. 368 s. ISBN 978-80-247-3169-8.
19. Vondráčková, D. Léčení nenádorové bolesti geriatrických pacientů opioidy. *Česká geriatrická revue*, 2008, č. 2, s. 103–108. ISSN 1214-0732.

Datum doručení kazuistiky do redakce:

20. 1. 2011.

Datum přijetí kazuistiky k publikaci:

10. 2. 2012.