

21.5. Analgosedace a relaxace v intenzivní péči

MUDr. Radovan Uvízl, Ph.D., MUDr. Ctirad Sedlák

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Olomouc

1. Analgosedace

1.1. Definice

Analgosedace je farmakologicky navozený centrální či periferní útlum vnímání bolesti (analgetická složka) spolu s útlumem psychomotorické aktivity (sedativní složka). Při přítomnosti bolestivé stimulace je nutná zejména analgetizace, kdy lze zmírnit neklid a agitovanost malou dávkou opioidů, zatímco ke stejnému efektu je potřebná vysoká dávka sedativ. Bolestivá stimulace nemusí být způsobena pouze poraněním či operačním výkonem, ale i dlouhodobě vynucenou polohou či přidruženými onemocněními (vertebrogení algický syndrom, artrózy velkých kloubů, stará poranění, meteorismus, apod.). Proto by analgetická složka měla být pravidelně přítomna a k jejímu případnému nepodání by měly vést zcela evidentní důvody. Aktuální pohled na optimální způsob analgosedace zahrnuje zejména používání farmak s krátkodobým poločasem, kombinaci metod analgosedace, sledování hloubky analgosedace v pravidelných intervalech, zavádění sestrou řízeného protokolu sedace, omezování hluboké analgosedace a minimalizaci použití svalových relaxancií. Možná vhodně úplně rozlišit analgezií a sedací. Ac se pravidelne kombinují, bolest ma byt lecena analgetiky zatimco stres, psychomotoricky neklid a agitovanost sedativy.

1.2. Cíle

Cílem analgosedace na JIP je klidný pacient, spolupracující při vyšetřeních, léčebných a ošetrovatelských postupech. Důležitá je absence známek bolestivé reakce. Není vhodná amnézie na pobyt na JIP, jelikož to vede k vyšší incidenci postraumatické stresové poruchy (PTSD).

Podávání analgosedace pacientům v intenzivní péči má eliminovat psychický i fyzický stres. Nemocný na pracovišti intenzivní medicíny je vystaven jak strachu a úzkosti v souvislosti s onemocněním samotným, tak i bolesti a dyskomfortu, jež doprovázejí nutné diagnostické, léčebné a ošetrovatelské postupy (invazivní výkony, umělá plicní ventilace, odsávání z dýchacích cest, mobilizace pacienta, fyzioterapie, toaletní úkony). K těmto faktorům lze přičíst i plnou závislost na ošetrujícím personálu, nemožnost komunikace s okolím i se svými blízkými, nemožnost přednést své potřeby. Deprimujícími faktory jsou i dezorientace v čase, ztráta rytmu spánku a bdění. Nepřetržitý provoz pracoviště vede ke spánkové deprivaci.

Optimálně zvolená analgosedace účinně zmírňuje stresovou reakci organismu, která je charakterizována sympatikotonií, zvýšenou hladinou katecholaminů, kortizolu, glukagonu, růstového hormonu, ADH, aldosteronu a inzulinu, zvýšenou spotřebou kyslíku, často i zvýšením nitrolebního tlaku.

Nedostatečná analgosedace vede k přetrvávání katabolického stavu se sníženou proteosyntézou, retencí sodíku a vody s tvorbou edémů a rezistentní hyperglykémii. Vystupňovaná stresová reakce s hypertenzí a tachykardií zvyšuje srdeční práci i spotřebu kyslíku s následnou ischemií myokardu.

1.3. Nežádoucí účinky analgosedace

Neadekvátně hluboká analgosedace vede k prodloužení pobytu pacienta na JIP. Dochází k prodloužení závislosti na UPV z důvodu atrofie svaloviny či zvýšené incidence VAP (ventilator associated pneumonia). Časté jsou i další související komplikace jako paralytický ileus, tromboembolická nemoc, polyneuromyopatie kriticky nemocných, poruchy syntézy bílkovin (imunosuprese, dekubity). Nadměrná sedace je buď nepoznána nebo záměrně nadužívána. Pro ošetrující personál je péče o neztlumeného pacienta náročnější vzhledem k nutnosti častého osobního kontaktu při zajišťování jeho potřeb. Takto používaná nadměrná sedace je nežádoucí.

1.4. Management analgosedace na JIP

Při vedení adekvátní analgosedace je prvořadým úkolem zhodnocení pacientova stavu se zaměřením na bolest, agitovanost či útlum CNS. Následná titrace analgetik a sedativ vede k dosažení tzv. end-pointu, tedy optimálního stavu sedace. End-point je možno stanovit na tzv. skórovacích škálách či pomocí skórovacích systémů. Ideální skórovací systém pro hodnocení uvedených modalit však neexistuje.

1.5. Hodnotící škály

V současnosti používáme různé škály, zaměřené na komunikující i nekomunikující pacienty. Kromě obsahu slovního sdělení se hodnotí projevy pacientovy hybnosti (pohyby končetin úhybné či necílené, grimasování, úhybné pohyby hlavy, interference s UPV) i fyziologické parametry oběhu a dýchání společně s ostatními vegetativními projevy (pocení, bledost, svalový tonus apod.).

Nejjednodušší škálou pro hodnocení bolesti je VAS (visual analog scale). Pacient by měl být bdělý a orientovaný. VAS hodnotí pouze algickou komponentu dyskomfortu číslem od 0 do 10. Hodnoty 4 a více by měly vést k navýšení analgetizace (Obr. 1.5.1). K lepšímu porozumění či pro dětské pacienty je možno užít škálu FACES, pracující s grafickým znázorněním obličeje (Obr. 1.5.2). Pro dospělé nekomunikující pacienty je možno užít další uvedená skórovací schémata, např. RASS či SAS (Tab. 1.5.1). SAS je vhodné pro svou schopnost zahrnout širší projevy pacientova jednání, často je užíváno Ramsay score v různých modifikacích (Tab. 1.5.2). Velmi široce je užívané Glasgow Coma Scale, i když v případě hodnocení pacientů s endotracheální intubací či s poraněním obličeje s periokulárním edémem či s fixací poraněných končetin je jeho přínos sporný. Hodnotí pouze stupeň poruchy vědomí, podle počtu bodů jej klasifikuje jako lehkou, střední či závažnou poruchu vědomí (Tab. 1.5.3).

Obr. 1.5.1.	Visual Analog Scale (VAS)	viz příloha
Obr. 1.5.2.	Schema FACES	viz příloha
Tab. 1.5.1.	SAS (Sedation-Agitation Scale)	viz příloha
Tab. 1.5.2.	Ramsay score	viz příloha
Tab. 1.5.3.	GCS (Glasgow Coma Scale)	viz kap. 8.2. Monitorování v neurointenzivní péči

1.6. Protokol analgosedace

Protokol analgosedace podporuje multidisciplinární přístup k péči o pacienta a zvyšuje její účinnost určením klinického cíle. Důležitým momentem je možnost samostatného rozhodování ošetřovatelského personálu v mezích stanovených protokolem. Lékař pak není nucen trvale vstupovat do vlastního procesu analgosedace.

Protokoly analgosedace jsou algoritmy, podle kterých jsou nastavovány dávky analgetik a sedativ na základě vyhodnocení úrovně sedace pacienta (PTSP – Patient-targeted sedation protocol). Schéma takového protokolu je uvedeno na obr. 1.6.

Obr. 1.6. Schéma protokolu řízení analgosedace v doporučení SCCM 2002, volně upraveno s aktualizací užívaných farmak v ČR.

1.7. Cirkadiánní protokol přerušené sedace (DIS – Daily interruption of sedative infusions)

Od r. 2000, kdy Kress a spol. představili protokol přerušované sedace, je tato metoda obecně přijímána. Spočívá v pravidelném přechodném snížení sedace (až dočasném vysazení). Cílem je obvykle získání vědomého kontaktu s pacientem, nejčastěji otevření očí na výzvu. Změlčení analgosedace se zvykle provádí každých 24 hodin, avšak s podmínkou zachování dostatečné míry

analgetizace. Je prokázáno, že tento undulující rytmus změlčování analgosedace zkracuje ošetrovací dobu na intenzivním lůžku, snižuje počet dní umělé plicní ventilace, omezuje dlouhodobé postižení kognitivních funkcí, zkracuje celkovou dobu hospitalizace, snižuje mortalitu a zvyšuje dlouhodobé přežití těchto pacientů. Metoda denního přerušování sedace je spojena s redukcí incidence šesti typických komplikací na JIP: VAP (*ventilator-associated pneumonia*), bakteriémie, barotraumat, TEN (trombembolická nemoc), cholestázy a sinusitidy. Pravidelné změlčování hloubky analgosedace umožňuje nastavení minimálních dávek farmak, nutných pro navození potřebné hloubky analgosedace. Toto schéma není vhodné pro ty nemocné, u nichž by mohlo mít změlčení sedace nežádoucí vliv. Jsou to pacienti s křečovou aktivitou, se syndromem z odnětí při abúzu alkoholu, výrazně motoricky agitovaní nemocní a také pacienti s nitrolební hypertenzí nebo se známkami ischemie myokardu. Rovněž se neprovádí změlčování analgosedace v průběhu terapeutické hypotermie po KPR. V indikovaných případech je výhodná kombinace systémové analgosedace a kontinuální epidurální anestezie, umožňující redukcí dávek užitých farmak.

1.8. Přístrojové monitorování hloubky analgosedace

Snahy o objektivizaci stupně (hloubky) analgosedace vedly k zavedení přístrojové monitorace. Nejrozšířenější je sledování BIS (bispektrální index), který informuje o míře elektrické aktivity mozku vyhodnocováním EEG. Výsledek je podáván na stupnici v rozmezí od 0 po 100 (od nulové EEG aktivity po aktivitu při plném vědomí). Optimální stupeň sedace, zpravidla okolo 50, znamená dostatečnou toleranci UPV pacientem bez zbytečné hloubky analgosedace. Kromě hodnocení a zpracování EEG bývají objektivizační metody založeny i na vyhodnocování kontraktility dolního esofageálního svěrače či senzoryckých sluchových evokovaných potenciálů (AEP) či variability srdeční frekvence (HRV).

2. Farmakologie látek užívaných k analgetizaci a sedaci na JIP

2.1. Farmakologická analgosedace

Farmakologicky velmi potentní látky, které užíváme k analgosedaci ať už v monoterapii nebo častěji v kombinaci ve formě analgosedací směsi, zpravidla podáváme přímo do centrálního kompartmentu. Tato moderní farmaka mají relativně krátký eliminační poločas. K zajištění klinicky efektivní plazmatické hladiny je zpravidla nutné jejich kontinuální podávání. Dříve preferované bolusové podávání sedativ a analgetik, které vycházelo z obavy z protražovaného sedativního efektu, je v současné době málo užíváno, avšak je možné, že v blízké budoucnosti zazijí určitou renesanci vzhledem k analogii s DIS a probíhajícím studiím. Dnes jsou k dispozici farmaka s krátkým biologickým poločasem a neaktivními metabolity a tyto vlastnosti umožňují jejich kontinuální podávání.

Kromě dobré říditelnosti s rychlým nástupem a odezněním účinku a rychlou eliminací z organismu je základním požadavkem i absence účinných metabolitů. Dalšími požadavky jsou snadná příprava k aplikaci, stabilita při skladování a cenová dostupnost.

Mezi nejčastější příčiny, ovlivňující účinek farmak u kriticky nemocných patří:

- nestabilita cirkulace s orgánovou hypoperfúzí (jater, ledvin, GIT)
- ovlivnění vazby na plazmatické bílkoviny (změny hladiny proteinů, albuminu, iontů, pH)
- změněný distribuční objem, často je u kriticky nemocných vyšší
- používání mimotělních eliminačních metod

V důsledku snížené clearance nastává často kumulace podávaného farmaka či nahromadění jeho metabolitů. Naopak nedostatečný účinek farmaka může být způsoben nárůstem tolerance.

2.2. Skupiny látek užívané k analgetizaci a sedaci na JIP

2.2.1. Benzodiazepiny

Benzodiazepiny jsou nejrozšířenější skupinou látek užívaných pro psychomotorickou sedaci. Mechanismus účinku je dán aktivací GABA-receptorů CNS. Obliba benzodiazepinů je dána především jejich dobrou říditelností, anxiolytickým, amnestickým, antikonvulzivním a mírným centrálním myorelaxačním účinkem. Při kontinuálním několikadenním podávání však vedou k rozvoji tolerance a závislosti. Jejich vysazování by mělo probíhat postupně, event. za současného podávání neuroleptik ke zmírnění vegetativní nestability a psychomotorického neklidu. Benzodiazepiny se potencují v sedativním účinku s opioidy, alkoholem, barbituráty. Jejich podání je kontraindikováno u pacientů s myasthenia gravis, myopatickým syndromem a při přecitlivělosti na benzodiazepiny. Při event. předávkování lze účinek zrušit kompetitivním specifickým antagonistou flumazenilem v titrační dávce po 0,1-0,3 mg i. v. Biologický poločas flumazenilu je 20 minut. V současnosti existuje odklon od rutinního používání benzodiazepinu jelikož se předpokládá, že mohou přispívat svým amnestickým účinkem k deliriu a zmatenosti pacientu.

Midazolam

Midazolam je hypnotikum benzodiazepinové řady s rychlým nástupem účinku v desítkách sekund a s krátkým účinkem, který po jednotlivé dávce zcela odezní nejpozději za 4 hod po podání. Midazolam se velmi rychle distribuuje (poločas distribuce 10 min.), metabolizuje a vylučuje (poločas eliminace 2 hod.). Dávkování ke kontinuální analgosedaci u dospělých je velmi individuální. Dostatečný stupeň klinické sedace lze navodit již dávkou 1 mg/hod, avšak u motoricky neklidných pacientů se dávka zvyšuje až k 10 mg.h⁻¹ i. v. (obvyklá bolusová dávka 0,02–0,08 mg.kg⁻¹). Kontinuální dávkování se pohybuje v rozmezí 0,04–0,2 mg.kg⁻¹.h⁻¹.

Diazepam

Méně obvyklou a pro omezenou říditelnost nepříliš vhodnou alternativou sedace benzodiazepiny je podání diazepamu. Diazepam je farmakologicky aktivní látkou, z níž vznikají další účinné metabolity. Má rychle nastupující a dlouhodobý účinek. Nástup účinku je po p.o. podání v minutách, po i.v. podání v desítkách sekund. Biologický poločas je prodloužen, dle poločasů aktivních metabolitů diazepamu až na 48 hodin. Obvyklá bolusová dávka je 0,03–0,1 mg.kg⁻¹ s možností opakované dávky po 0,5–6 hodinách. Ke kontinuálnímu podání není vhodný. Užíván bývá v paliativní léčbě a při odvykání od alkoholu.

Alprazolam

Je benzodiazepin se zvýrazněnými anxiolytickým účinkem, nastupujícím po p.o. podání v řádu minut, středně dlouze působící, s eliminačním poločasem 12-15 hodin a s minimální kumulací. Indikací pro nasazení jsou úzkostné neurózy či úzkostné stavy při organických onemocněních, panické ataky, fobie, ale i mírné a středně těžké deprese s anxiétou. Je nevhodný u starších pacientů! Dávkování je 0,25-0,5 mg co 6-8 hod., max. denní dávka je 10 mg. Existuje pouze v perorální formě, tablety je možno drtit do sondy.

Bromazepam

Vyukazuje silnější anxiolytické účinky. Nástup účinku je po p.o. podání v minutách až desítkách minut, eliminační poločas 10-20 hodin. Indikací je závažná úzkost. Je nevhodný u starších pacientů, působí vyšší incidence paradoxních reakcí (halucinace, insomnie aj.). Dávkování 1,5-3 mg co 6-8 hod., max. denní dávka je 12 mg, výjimečně až 60 mg.

Oxazepam

Vyukazuje silné účinky anxiolytické, slabší sedativní, má kratší až střední poločas. Relativně první volba pro starší pacienty. Nástup účinku po p.o. podání v desítkách minut, poločas okolo 8 hodin. Dávkování po 10 mg tbl. co 8 hod., u starších pacientů jen na noc, u odvykacích stavů až 20 mg 3-4x denně.

Hydroxizin

Nebenzodiazepinové anxiolytikum, antiemetikum, sedativum a antihistaminikum, vhodné pro abstinenční a delirantní stavy, neklid, nespavost. Nástup účinku po p.o. podání v minutách až desítkách minut, eliminační poločas 12–24 hodin, prodlužuje se s věkem. Dávky p.o. tbl 10-25 mg co 8 hod, inj i.m. 100 mg co 4-6 hod.

2.2.2. Intravenózní anestetika a hypnotika

Propofol

Propofol je nitrožilní nebarbiturátové krátkodobě působící celkové anestetikum asociativního typu. Jeho účinek spočívá v aktivaci non benzodiazepinové části GABA-receptorů CNS. Má rychlý nástup účinku cca do 1 minuty a doba trvání anestezie je po jednorázovém i.v. podání v závislosti na dávce a doprovodné medikaci 10 minut až 1 hodina. Odeznění je klidné, bez přespávání, probouzení rychlé k plnému vědomí. Nebyla pozorována kumulace propofolu ani při jeho kontinuálním podávání, avšak podávání delší než 24 hodin je spojeno s prodloužením probouzení na 1–2 hodiny. Propofol má negativně inotropní účinek na myokard a snižuje mírně vaskulární rezistenci.

Přípravek obsahuje lipidy (0,1 g lipidů na 1 ml emulze) a při vyšším kontinuálním přívodu propofolu je třeba počítat i s dodanou energetickou náloží. Lipidová emulze propofolu může působit nechtěné vedlejší efekty. U cca 10% pacientů po podávání propofolu infuzí protrahovanou nad 3 dny nastává elevace triglyceridů, proto by měla být jejich hladina v pravidelných odstupech sledována. Lipidová emulze rovněž podporuje bakteriální růst při nedodržení sterilních kautel při přípravě infuze, mohou se objevovat febrilie a infekce chirurgických ran. K eliminaci těchto příhod by měly přípravky propofolu pro infuzní podávání delší než 5 dnů obsahovat EDTA (disodium edetate) či sodium metabisulfit.

Dostatečné dávkování k navození hypnotického až sedativního účinku bývá nejčastěji v rozmezí 0,2-2 mg.kg⁻¹.h⁻¹, zřídka bývá nutnost vyšších dávek.

Propofol Infusion Syndrome

je řídká, avšak často smrtelná reakce charakterizovaná akutním srdečním selháním, bradykardií, metabolickou acidózou, hyperkalémií, hypertriglyceridemií, rhabdomyolýzou, renálním selháváním a hepatomegalii. Mechanismus vzniku není přesně znám, ale pravděpodobně dochází k poruše lipidové beta oxidace a mitochondriálního metabolismu. Tento syndrom se vyskytuje při prolongovaném podávání (nad 24-48 hodin) vysokých dávek propofolu (nad 4 mg.kg⁻¹.h⁻¹), často u pacientu bez enterálního příjmu potravy, u traumat a při sepsi. Triáda hyperlipidémie, bradykardie a rhabdomyolýza pomůže rozlišit tento syndrom od septického šoku. Infuzi s propofolem je nutno ukončit při vzestupu hladiny triglyceridů nad 4 mmol.l⁻¹. Léčba je podpůrná, v případě potřeby je nutné zavést kardiostimulaci. Mortalita je vysoká, přes 80%.

Thiopental

Klasickou indikací je barbiturátové koma při kraniocerebrálním poranění (KCP) s intrakraniální hypertenzí, neovlivnitelnou jinou terapií a při status epilepticus.

V managementu rezistentní **intrakraniální hypertenze** je thiopental mnohem efektivnější než pentobarbital. Doporučení uvádí úvodní dávku THP 2-10 mg.kg⁻¹ během 20 sec a pokud ICP neklesá pod 20 torr, následuje dávka 3 mg.kg⁻¹, při přetrvávání vysokého ICP až 5 mg.kg⁻¹. Následná kontinuální dávka je 3-5 mg.kg⁻¹.h⁻¹ i.v.

V terapii **status epilepticus** se užívá barbiturátové koma thiopentalem v obdobných saturačních i pokračujících dávkách jako v indikaci KCP. Při monitoraci EEG je cílovým stavem burst-

supression až několik sekund, s ojedinělými výboji. Po 6 hodinách snižujeme kontinuální dávku na polovinu. Sledujeme návrat epileptické aktivity klinicky i na EEG, v případě její absence pokračujeme dvěma třetinami úvodní dávky, do 24 hodin podávání vysazujeme za kontroly EEG. V opačném případě pokračujeme v řízeném komatu dalších 24 hodin, poté snižujeme rychlost přívodu na jednu třetinu a celý postup opakujeme. CAVE: Při dlouhodobém podávání barbiturátu a jeho kumulaci trvá eliminace mnohdy stejně dlouho jako koma samotné, tedy i 4-5 dnů. Dalším vedlejším účinkem thiopentalu je hypotenze (při negativně inotropním účinku), popřípadě poruchy kalémie.

Etomidát

Etomidát je derivát imidazolu, ceněný pro absenci vedlejších kardiovaskulárních účinků. Jeho kardiovaskulární stabilita je zprostředkována aktivací alfa₂-adrenoreceptoru, působí vazokonstrikci, je tedy možno jej užít i u hypovolemických pacientů. Prolongovaná infuze etomidátu vede k adrenokortikální insuficienci, avšak i podání jednorázové dávky 0,2-0,4 mg.kg⁻¹ vede k blokadě syntézy kortikoidů až na 24 hodin. Z těchto důvodů není užití etomidátu u pacientů v intenzivní péči doporučeno.

Ketamin

Ketamin je celkové nitrožilní anestetikum ze skupiny halucinogenů, vyvolává anestezii dissociativního typu. Ta je charakterizovaná výraznou somatickou analgezií, minimálním ovlivněním viscerální bolesti, amnesií a průvodními halucinacemi zejména při odeznívání účinku. Podání ketaminu vede jen k malému a přechodnému útlumu dýchání. Ketamin stimuluje hemodynamiku ovlivněním sympatiku, vede ke zvýšení středního arteriálního tlaku a tepové frekvence. Po i.v. podání nastupuje účinek do 1 minuty. Distribuční čas je 11 minut, biologický poločas 2,5-4 hodiny. Anestetický účinek po jednorázovém podání i.v. trvá přibližně 15 minut, analgetický přetrvává podstatně déle a ustupuje pozvolna. Jako analgetická složka analgosedace je vhodný u popáleninových či končetinových traumat či bolestivých převazů. Bývá užíván i k uvolnění bronchospasmu při rezistentním asthma a jako antiepileptikum při rezistentním status epilepticus. Kontraindikací k podání ketaminu je cévní mozková příhoda v anamnéze, nitrolební hypertenze, glaukom, závažná plicní a systémová hypertenze, městnavá srdeční slabost, eklampsie a preeklampsie. Při odeznívání účinku jsou popisovány halucinace, živé sny o poruše tělesné integrity, neklid, delirantní chování při podráždění. Výskyt těchto halucinací i event. riziko psychomotorického neklidu snižuje současné nebo těsně předcházející podání benzodiazepinů. Dávkování je individuální, nejčastěji 0,5-5 mg.kg⁻¹, při kontinuální infuzi bývají dávky do 0,01-0,045 mg.kg⁻¹.min⁻¹. Ketamin je inkompatibilní s barbituráty.

2.2.3. Centrální alfa-2 adrenergní agonisté

Alfa-2 agonisté jsou stále oblíbenější složkou analgosedace v intenzivní péči pro svou schopnost snižovat stresovou sympatickou odpověď, potencovat ostatní složky analgosedace bez výrazných vedlejších účinků a respirační deprese.

Klonidin

Klonidin, primárně užívaný jako antihypertenzivum, vykazuje také sedativní a analgetický účinek. Užívá se i v terapii závislosti na opioidech, kdy zmírňuje abstinenční příznaky. Při indikaci sedace je využito prokázaného zlepšení tolerance k prostředí a léčbě na intenzivním lůžku. Klonidin je alfa-2 agonista, stimulací postsynaptických receptorů snižuje aktivitu vazomotorického centra v prodloužené míše. Aktivace presynaptických alfa receptorů mimoto v periférii snižuje uvolňování noradrenalinu. Plazmatický poločas klonidinu je okolo 13 hodin s rozmezím od 10 do 20 hodin, může však být prodloužen až na 41 hodin u pacientů se závažnou poruchou renálních funkcí. Klonidin má velkou terapeutickou šíři. Intoxikace se projevuje generalizovanou depresí sympatiku a

zahrnuje konstriktci zornic, letargii, bradykardii, hypotenzi, hypotermii, kóma, apnoi. Může dojít k paradoxní hypertenzi vyvolané stimulací periferních alfa-1 receptorů. Klonidin účinkuje i primárně na centrální nervový systém, což vede ke snížení aktivity sympatiku, snížení periferní rezistence, renální vaskulární rezistence, srdeční frekvence a krevního tlaku. Klonidin nesmí být podáván pacientům s těžkou bradyarytmií při sick-sinus syndromu či AV bloku 2. nebo 3. stupně. Dávkování je obvykle v rozmezí 0,5-1,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$.

Dexmedetomidin

Dexmedetomidin je látka ze skupiny alfa-2 sympatomimetik, která vyvolává unikátní profil sedace, spolu s amnézií a stabilitou vegetativního nervového systému, zejména oběhu. Ventilaci ovlivňuje pouze minimálně, potlačuje PONV (post-operative nausea and vomiting), má vlastní analgetický účinek a potencuje účinek celkových anestetik, opioidů a hypnotik. Při kombinaci s midazolamem a fentanylem je nutno počítat s významnou potenciací jejich účinků na dýchání a vědomí. Doporučená bolusová dávka je 1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ podávaná v průběhu 10 minut, následné kontinuální podání v dávce 0,2–0,7 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. V posledních letech je k dispozici nový firemní preparát dexmedetomidinu, který je schválen pro kontinuální dlouhodobou sedaci pacientů v intenzivní péči s velmi slibnými výsledky. Doporučené dávkování je 0,2 – 1,4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$.

2.2.4. Neuroleptika

Účinek na CNS je zprostředkován blokadou dopaminu. Sedativního efektu lze využít u agresivity, neklidu, agitovanosti.

2.2.4.1. Neuroleptika sedativní

Mají antidopaminový, anticholinergní, antihistaminový a adrenolytický efekt. Jejich účinek je tlumivý, extrapyramidový, antiemetický, hypotenzní, vyvolává tachykardie.

Chlorpromazin

Dříve terapie mánie, agitovaného chování a psychóz, dnes je jedinou uznávanou indikací laktační psychóza. Další možné indikace jsou nauzea, zvracení, škytavka, kontraindikací jsou psychické poruchy u demencí. Tlumí kašlací reflex. Prodlužuje QT interval, může spouštět maligní neuroleptický syndrom. Doporučená dávka je 25-50 mg co 6-8 hod. i.v. či i.m., maximální denní dávka u výrazných obtíží je až 600 mg.

Levomepromazin

Vhodný u psychóz, některých úzkostných a obsedantních stavů, agitovaných a agresivních pacientů. Potlačuje zvracení a škytavku. Doporučená dávka je 25-50 mg co 12 hod., maximální denní 100-250 mg ve 2-3 dílčích dávkách, i.v. či i.m.

Thioridazin

Dříve byl používán při agitovanosti, úzkosti, depresích při neurózách, dnes je jeho užití omezeno pro nežádoucí významné prodlužování QT intervalu. Dávkování je 25-100 mg co 8 hod., maximální denní dávka je 800 mg.

Promethazin

Je vhodný pro rychlé, krátkodobé zklidnění agresivního pacienta. Prodlužuje QT interval, může spouštět maligní neuroleptický syndrom. Doporučená dávka je 25-50 mg i.m. nebo pomalu i.v.

2.2.4.2. Neuroleptika incisivní

Mají selektivní účinek na dopaminové receptory, tlumivý a možný extrapyramidový efekt.

Haloperidol

Je neuroleptikem první volby u podnapilých nebo agresivních pacientů, u akutní agitovanosti, deliria tremens, schizofrenní psychózy. Haloperidol je klasické incisivní neuroleptikum, které se stalo mezi neuroleptiky standardem. Jde o první neuroleptikum s jinou chemickou strukturou než fenothiazinovou, o butyrofenon. Specificky blokuje centrální dopaminové receptory, což má klinický význam při schizofreniích s pozitivními příznaky (neklid, agresivita, halucinace, bludy, těžká anxiózní tenze), pokud k této blokádě dochází v limbickém systému. K této blokádě však dochází také ve striatu a v mozkové kůře. To má za následek rozvoj extrapyramidového syndromu a snížení iniciativy a spontaneity. Výhodou ve srovnání s jinými neuroleptiky je jen nízká adrenolytická účinnost, tedy jen nevýrazné ovlivnění krevního tlaku. Po intravenózní aplikaci je rychlá komponenta odbourávání 0,19 hodiny, pomalá 14 hodin. K ustálenému stavu dochází během 6 dní. Doporučená dávka je 5 mg i.v. nebo i.m., v případě potřeby i opakovaně až do maximální dávky 80-95 mg/den.

Může indukovat rozvoj maligního neuroleptického syndromu (hypertermie, svalová rigidita, rhabdomyolýza) či torsade de pointes (komorová tachykardie s prodloužením ST úseku).

Podávání haloperidolu u neklidu a delirantních stavů je v souladu s doporučeními SCCM z r. 2002.

Melperon

Blokuje dopaminové receptory velmi krátce, je minimálně sedativní, má extrapyramidové a anticholinergní účinky. Nevykazuje depresivní účinky na oběh, je vhodný pro starší pacienty. Indikací pro podání jsou stavy zmatenosti, schizofrenie, abstinenční syndromy. V současné době je k dispozici pouze ve formě potahovaných tablet. Doporučené dávkování 150-400 mg denně, maximální denní dávka je 600 mg, dávkování snižovat postupně.

Prochlorperazin

Je doporučen pouze v indikaci léčby úporného zvracení, dříve i pro agitovanost a psychózy. CAVE: prodlužuje QT interval, může indukovat rozvoj maligního neuroleptického syndromu. Doporučené dávkování je 5-100 mg co 8-12 hod.

2.2.4.3. Neuroleptika atypická

Nevyvolávají nežádoucí extrapyramidové účinky

Tiaprid

Tiaprid je atypické neuroleptikum ze skupiny substituovaných benzamidů. Selektivně blokuje dopaminergní postsynaptické receptory v centrálním nervovém systému. Příznivě ovlivňuje senzoricko-motorické neurologické poruchy a psychomotorickou behaviorální symptomatologii na základě antidopaminergního působení a vlivu na mezolimbický systém. Specifické postavení má v léčbě agresivního a agitovaného chování, zvláště při deliriu tremens, predeliriu a projevech chronického alkoholismu včetně těžších příznaků abstinenčního syndromu u drogových závislostí. Zlepšuje projevy některých dyskinetických syndromů (tardivní dyskineza, Huntingtonova chorea) a poruch chování u starších osob. Je velmi vhodný i pro starší agitované pacienty se stavy zmatenosti časem či místem, s tremorem či agresivním chováním. Jako adjuvantní prostředek slouží u chronických bolestivých stavů, např. nevladatelných bolestí hlavy. Eliminační poločas je 2,9 hod. u žen a 3,6 hod. u mužů. Kontraindikací podání tiapridu je feochromocytom (riziko hypertenzní krize). Vysoké dávky ohrožují pacienta rizikem prodloužení QT-intervalu a vznikem komorových arytmií. Dávkování je individuální podle indikací a klinického obrazu. Obvyklá bolusová dávka je 0,03-0,15 mg/kg s opakováním po 0,5-6 hod, kontinuální podávání v dávce 0,04-0,15 mg.kg⁻¹.h⁻¹, zpravidla 600–1200 mg/den.

Risperidon

Antagonista dopaminu a serotoninu, bez anticholinergní aktivity, proti klasickým neuroleptikům nezpůsobuje psychomotorický útlum. Použití v terapii psychózy, schizofrenie, agresivity a agitace u dementních pacientů. K dispozici ve formě potahovaných tablet nebo roztoku. Doporučené dávkování je 0,25-0,5 mg co 12 hod.

Olanzapin

Atypické neuroleptikum, v tabletové nebo injekční formě. Doporučené dávkování 10 mg i.m. jednorázově, maximální denní dávka 20 mg.

Quetiapin

Atypické neuroleptikum v tabletové formě. (viz kapitola psychiatrie)

Klomethiazol

Sedativum, hypnotikum s nootropními účinky. Indikován k léčbě akutní agitovanosti, která je toxicky či organicky podmíněná. Dále k léčbě akutních abstinčních příznaků, deliria tremens a zmatenosti spojené s mozkovou ischemií. U akutních stavů se užívá infuze 0,8% roztoku v dávce 5–10 ml i. v, maximálně 100 ml/24 hod. Ve formě kapslí nebo sirupu: 1-2 cps i po hodinových intervalech, max. 16 cps/24 hod.

2.2.5. Antidepresiva

2.2.5.1. Antidepresiva I. generace

Snižují zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu. Mají antidepresivní, anxiolytický a anticholinergní efekt. Indikací k použití jsou deprese při organických onemocněních, neurotické deprese, deprese s anxiózní složkou, nespavost. Eliminační poločas je až 24 hod, mají aktivní metabolity. Jsou nevhodné pro starší pacienty pro extrapyramidové příznaky, dezorientaci, arytmiogenitu a kardiotoxicitu. Kontraindikována jsou u glaukomu a hyperplazie prostaty. Potahované tablety, nelze drtit. Zástupci jsou **amitriptylin, dosulepin, klomipramin**.

2.2.5.2. Antidepresiva II. generace

Snižují zpětné vychytávání noradrenalinu s minimálními účinky anticholinergními. Jsou indikovány k léčbě deprese při těžších somatických onemocněních, somatogenní organické deprese, úzkostných, dysforických a apatických stavech, zejména ve stáří. Nástup účinku za 2-3 týdny. Kontraindikací je závažné onemocnění srdce, glaukom, hyperplazie prostaty, užívání IMAO. Zástupci jsou **dibenzepin a maprotilin**.

2.2.5.3. Antidepresiva III. generace - SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors)

Snižují zpětné vychytávání serotoninu. Indikovány jsou v léčbě deprese, i ve stáří, při obsedantně-kompulzivních, fobických a panických stavech. Nástup vyrovnaných hladin za 1-3 týdny. Kontraindikací je současné užívání IMAO a porucha jater.

CAVE: ojedinele mohou vyvolat serotoninový syndrom - pocení, průjem, horečka, třes, hyperreflexie. Zástupci jsou **fluoxetin, sertralin, citalopram, paroxetin**.

Indikace terapie psychofarmaky - příklad dle autora

Anxiózní pacient – bromazepam, alprazolam, clonazepam. Velmi vhodné časně kombinovat s SSRI. U starších pacientů vhodnější Oxazepam tbl.

Depresivní pacient - velmi vhodné časně SSRI, a to i pro starší pacienty (mimo fluoxetin a paroxetin) citalopram, sertralin, psychiatrické konzilium. Maprotilin je lékem volby u somatogenních organických depresí s úzkostnou složkou.

Starší, zmatený pacient - tiaprid inj., tbl., gtt. 4x denně, melperon tbl. 200-400 mg/den. Pokud je přítomna paranoidní složka, nebo je pacient dementní, je vhodný risperidon tbl., gtt. 0,5-1 mg na noc. U agresivních, zmatených pacientů je moderní terapie olanzapin 5 mg inj., tbl.

Agresivní pacient - levomepromazin inj. 3x denně, promethazin 25-50 mg bolus i.v., haloperidol 3x 1,5 mg, diazepam 5-10 mg bolus i.v., až 60-90 mg/den s maximem u alkoholiků.

Závislost na alkoholu - haloperidol inj. 1-2 amp. u aktuálně opilých. U delirujících pacientů jsou léky volby benzodiazepiny a klomethiazol, v druhém sledu neuroleptika.

Laktační psychóza - zastavit laktaci, chlorpromazin (jediná uznávaná indikace), event. olanzapin.

2.2.6. Opioidy

Opioidy jsou využívány nejen pro schopnost analgetizace, ale i pro léčbu dyskomfortu a úzkosti. Pro snížení účinné dávky se s výhodou kombinují s benzodiazepiny, propofolem, alfa-2 agonisty či neuroleptiky. Mohou však být podávány i v monoterapii, neboť závislost na opioidech vzniká poměrně pomalu v řádu týdnů. Hluboká analgezie opioidy může být provázena nežádoucími účinky jako je respirační deprese, muskulární rigidita (která může postihnout i hrudní svalstvo s nástupem respirační insuficience), myoklonické pohyby, bradykardie, nauzea, zvracení, závratě a pruritus. Přechodná hypotenze při podávání moderních opioidů není způsobena přímým účinkem na kardiovaskulární aparát (jako je tomu u morfinu), ale nepřímým snížením hladiny endogenních katecholaminů při redukcí stresové odpovědi. Významně vyjádřen je tento efekt u hypovolemických pacientů. Ve vyšších dávkách vykazují vagomimetický efekt reagující na atropin. I po epidurální aplikaci může nastat sedace, pruritus a močová retence. Antidotem při předávkování opioidy je naloxon.

Opiofobie

Neadekvátní tišení bolesti je zapříčiněno zčásti kvůli mylným názorům jednak na možný vznik tzv. opiátové závislosti, jednak též na vhodnou analgetickou dávku.

Následující premisy by měly tyto názory korigovat.

Bolest je subjektivní pocit - míra bolestivosti je tedy velmi individualní a je třeba ji vždy adekvátně léčit dokud není dosaženo subjektivní ulevy - viz bod 2.

1. opioidy užívané u hospitalizovaných pacientů s bolestmi nepůsobí narkomanií.

2. účinná dávka opioidu by měla být určena odezvou pacienta, nikoliv představou o tom, co má být účinná dávka.

Respektování uvedených premis je významným spolurozhodujícím prvkem při poskytování adekvátní analgetizace v intenzivní péči.

2.2.6.1. Silné opioidy

Do této skupiny se zahrnují morfin, fentanyl, sufentanil, alfentanil, piritramid. Jsou účinné u silných bolestí a nemají přítomen stropový efekt.

Morfin

Morfin po nitrožilní aplikaci dosahuje maxima klinického účinku po 30-60 minutách. U astmatiků může indukovat bronchospasmus, působí jako histaminoliberátor. Vedlejším účinkem na kardiovaskulární systém je vasodilatace kapacitních žil, může tímto mechanismem snížit tlak i omezit přívod krve k srdci. Některé aktivní metabolity se mohou kumulovat při renální insuficienci, dávky by měly být redukovány na 50%. Zvyšuje tonus svalů žlučových cest i Oddiho svěrače, může vyvolat biliární koliku či uspíšet progresi pankreatitidy. Úvodní bolusová dávka je 0,1-0,2 mg.kg⁻¹, kontinuální dávkování 0,07-0,5 mg.kg⁻¹.h⁻¹. Specifickým antidotem morfinu je naloxon.

Sufentanil

Sufentanil je vysoce účinné opioidní analgetikum (u člověka 7-10krát účinnější než fentanyl) se širokým bezpečnostním indexem. Intravenózně aplikovaný sufentanil vykazuje rychlý nástup účinku. Kumulace v organizmu je omezená a eliminace z tkání rychlá. Bolusová dávka $0,25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ obvykle zajistí analgetický účinek v trvání 45 minut. Pro kontinuální podání je uváděno dávkování v širokém rozmezí $0,02\text{-}2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, nejčastěji však cca $0,1\text{-}0,25 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ i.v. Kontinuální podávání sufentanilu je v současné době nejrozšířenější analgetickou složkou analgosedace jednak pro jeho vynikající bezpečnostní šíři a hemodynamickou stabilitu, jednak i pro jeho částečně sedativní účinky. Dávkování při odvykání od ventilátoru bývá okolo $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ i.v.

Fentanyl

Fentanyl má kratší a říditelnější klinický účinek než morfin. Nestimuluje uvolnění histaminu, nevyvolává závažnější arytmie a ektopické rytmy při bradykardii. Dávkování fentanylu v bolusových dávkách je $1\text{-}3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, kontinuální dávka je $0,7\text{-}5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$. Při dlouhodobějším přívodu eliminační poločas narůstá z původních 0,5 hod na 9-16 hodin, po infuzi trvající více než 4 hodiny hrozí kumulace ve tkáních a tak by dávka měla být jemně titrována na „co nejmenší možnou, avšak co největší dostatečnou k úlevě od bolesti“.

Alfentanil

Jeho farmakologický profil jej předurčuje pro analgosedaci kratšího trvání či při potřebě rychlého vyvedení z analgosedace. Uplatní se u některých bolestivých výkonů či při manipulacích s pacientem při toaletě. Nástup účinku je do 1 minuty, zotavení při monoanalgetizaci bývá do 4-5 min. Délka analgetizace bývá do 5 minut, je možno jej přidávat bolusově bez nebezpečí kumulace. Analgosedaci dosáhneme při dávce $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, anestezii při $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, je vhodné jej rozředit do většího objemu a podání protrahovat na 30-60 sekund. Vyhneme se tak svalové rigiditě, která může až omezit dýchací pohyby. Při rychlém podání vyšších dávek může dojít k bradykardii až asystolii. Prodloužení analgosedace lze docílit titračním podáváním bolusových dávek $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ při odeznívání analgezie či kontinuálním podáváním v dávce $0,5\text{-}1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, toto vysazujeme cca 10 minut před koncem výkonu.

Piritramid

Piritramid je užíván v severní Evropě a v Německu. Svým centrálním analgetickým účinkem je srovnatelný s morfinem. Je dobře tolerován, nauzea, zvracení, zácpa a respirační deprese (nikoli však útlum!) jsou méně časté než u morfinu. Může dojít k významné hypotenzi a bradykardii. Jako jiná opioidní analgetika tlumí piritramid kašel. V případě intestinální atonie mohou být obtíže zmírněny inhibitory cholinesterázy (např. neostigminem). Opatrnosti je zapotřebí u starších lidí, kdy jsou zvýrazněny nežádoucí účinky centrální a oběhové, rovněž je prodloužena doba eliminace. Metabolizován je v játrech, účinnost metabolitů není plně prozkoumána.

Analgezie se po intravenózní aplikaci dostavuje již během 1-2 minut, po intramuskulárním nebo subkutánním podání během 15-20 minut. Účinek přetrvává 4-6 hodin. K biotransformaci piritramidu dochází především v játrech, eliminační poločas se pohybuje mezi 4-10 hodinami.

Je určen i pro velmi silné bolesti. Je možno jej s výhodou kombinovat s neopioidovými analgetiky, s výhodou se používá při odvykání od ventilátoru.

Dávky lze podávat i intermitentně intramuskulárně či subkutánně, dospělým 15-30 mg, dětem $0,05\text{-}0,2 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Při intravenózní aplikaci lze dospělým aplikovat pomalu jednotlivou dávku 7,5-22,5 mg, dětem $0,05\text{-}0,1 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Dávku při i.m., s.c. nebo i.v. podání lze zpravidla každých 6-8 hodin opakovat. Kontinuální dávky se pohybují v poměrně širokém rozmezí $0,5\text{-}6 \text{mg}\cdot\text{h}^{-1}$ i.v., nejčastější však mezi 2 až $4 \text{mg}\cdot\text{h}^{-1}$.

Redukce dávky je nutná u starších pacientů, u pacientů s poruchami jaterních funkcí nebo u pacientů v celkově špatném klinickém stavu.

Přehled farmakokinetických vlastností a dávkování nejčastěji používaných silných opioidů ukazuje **tab. 2.2.6.1.**

2.2.6.2. Slabé opioidy

Tramadol

Působí dvojitým účinkem, jednak slabou interakcí s opioidovými receptory, jednak i blokadou vstupu noradrenalinu a serotoninu do nervových zakončení. Nezpůsobuje dechový útlum a nesnižuje motilitu GIT, z dalších výhod možno uvést nižší výskyt nauzey ve srovnání se silnými opioidy, využitelnost v dětském věku i v režimu PCA. Na druhé straně se jeví jako málo účinné analgetikum pro silnou akutní bolest, je přítomen stropový efekt. Analgetická účinnost se zřetelně zvyšuje při kombinaci s paracetamolem. Indikací nasazení je středně silná bolest.

2.2.7. Neopioidní analgetika

Neváží se na opioidní receptory, některá mají i antipyretický a antiflogistický účinek. Většina disponuje středně silným analgetickým účinkem. Nepůsobí návyk, dechovou depresi, útlum peristaltiky. Snižují produkci prostaglandinů blokadou cyklooxygenázy, snižují zánětlivou odpověď na trauma či chirurgický výkon. Zesilují analgetický účinek opioidů a úspěšně se s nimi kombinují. Dělí se do tří skupin podle chemické povahy a místa účinku:

1. kyselá antipyretická analgetika,
2. nekyselá antipyretická analgetika,
3. analgetika bez antipyretického-antiflogistického účinku.

V podmínkách intenzivní péče jsou vhodné především látky s možností intravenózního jednorázového či infúzního podávání a s minimem nežádoucích účinků při vhodném dávkování.

Nežádoucí účinky neopioidních analgetik jsou zaznamenány až při dlouhodobějším podávání a patří mezi ně poruchy funkce GIT, jater, ledvin a kostní dřeně. Poškození GIT, především v oblasti žaludku, lze v intenzivní péči snížit podáváním inhibitorů protonové pumpy – např. omeprazolu. Podávání H₂ blokátorů (famotidin, ranitidin) je méně účinné. Poškození ledvin se projevuje snížením glomerulární filtrace – snížení hladiny prostaglandinů způsobí určitou vazokonstrikci přívodných cév glomerulu. Souběžná hypovolémie či hypotenze podporuje vznik renálního poškození, zrovna tak jako koincidence užití nefrotoxických léčiv. Myelotoxicita byla pozorována po dlouhodobém podávání, nejčastěji indometacinu. Po snížení leukocytů přichází snížení trombocytů. I při krátkodobém podávání je možný vznik bronchospasmu, především u predisponovaných atopiků. Při blokadě cyklooxygenázy v souvislosti se zvýšenou hladinou kyseliny arachidonové vede její zpracování lipooxygenázou k navýšení hladiny leukotrienů, tyto působí bronchospasticky.

2.2.7.1. Kyselá antipyretická analgetika (synonymum: nesteroidní antirevmatika – NSA)

Mají kyselý charakter disociační konstanty. Tato vlastnost předurčuje jejich preferenční působení v zánětlivě změněné tkáni se zvýšenou kapilární permeabilitou. Díky nižšímu pH v zánětlivé tkáni je jejich uvolnění v místě zánětu snazší. Jejich antiflogistický účinek je však zřejmý až při vyšších dávkách (synonymum: antiflogistická analgetika - NSAID). Bolest tlumí především snížením produkce prostaglandinů a prostacyklinů blokadou cyklooxygenázy v místě zánětu.

Diklofenak (diclofenacum)

Je k dispozici jako samostatný lék nebo součást kombinovaného preparátu (diklofenak 75 mg, orfenadrin 30 mg v lahvi 250 ml). Ten se podává intravenózně pomalou (2 hodiny trvající) infúzí, mezi dvěma aplikacemi je doporučen minimální odstup 12 hodin. Poločas eliminace je 1-2 hodiny,

u orfenadrinu 14-17 hodin. Odbourává se játry, metabolity jsou neaktivní, dlouhodobější podávání může způsobit elevaci transamináz. U pacientů s renální insuficiencí nedochází ke kumulaci. Nežádoucí účinky jsou společné s ostatními zástupci této skupiny farmak. Nicméně se soudí, že s ibuprofenem vykazuje nejvýhodnější poměr žádoucích a nežádoucích účinků. Vzhledem k obsahu orfenadrinu (centrální myorelaxans, mírné parasympatolytikum) je vhodný k tlumení bolesti spojených se spasmu kosterního svalstva, užíván je i u renálních kolik.

2.2.7.2 Nekyselá antipyretická analgetika

Paracetamol i metamizol mají jen malou vazbu na plazmatické bílkoviny, nejsou kumulovány v zánětlivé tkáni, nemají antiflogistický účinek. Bolest tlumí bloádou cyklooxygenázy především v CNS a v zadních rožích míšních.

Paracetamol

Je určen k terapii střední až silné bolesti, vykazuje z celé skupiny nejmenší incidenci nežádoucích účinků. Je možno jej podat i u malých dětí či kojících žen. Nevýhodou je hepatotoxicita při vyšších dávkách. Dávky nad 6 g/24 hod. mohou způsobit nekrózy hepatocytů vyčerpáním glutathionové detoxikace metabolitů a tvorby toxického metabolitu NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone imine). Paracetamol je konjugován v játrech, konjugáty jsou vylučovány ledvinami. Eliminační poločas je asi 2,5 hodiny. Při výraznější renální insuficienci by měl být prodloužen interval mezi dávkami o polovinu až na dvojnásobek, tj. ze 4 na 6 až 8 hodin. Opatrné podávání je nutno při hepatopatiích, chronickém etylismu, malnutrici, dehydrataci. Dávky jsou 15 mg/kg, podávané v krátké infuzi (infuzní přípravky paracetamolu 1000 mg/100 ml, podává se během cca 15 min u pacienta se 70 kg hmotnosti), celková dávka nemá přesáhnout 4 g za 24 hodiny. Nástup účinku je do 10 min s maximem za 1 hodinu, přetrvává 4-6 hodin. Výhodná je kombinace paracetamolu se slabými opioidy.

Metamizol

Je potentní analgetikum, bez protizánětlivého účinku, avšak s částečným spasmolytickým účinkem. Proponován je pro krátkodobé silně bolestivé stavy včetně kolikovitých. Nástup účinku je do 30-60 minut, trvání účinku cca 4 hodiny. Dávkování je možno opakovat po 6 hodinách, dávka činí 6-16 mg.kg⁻¹, obvykle bývají postačující dávky 1000 mg při pomalé injekci, výjimečně 2500 mg při pomalé infuzi. Některé metabolity jsou aktivní, vylučují se ledvinami, avšak při renální insuficienci nemusí být dávka redukována. Hlavním nežádoucím účinkem je myelotoxicita s agranulocytózou. Z tohoto důvodu je podávání omezeno pouze na dobu několika dnů. Při rychlém intravenózním podání se může někdy vyvinout šoková anafylaktická reakce s bronchokonstrikcí a hypotenzí. Samotná hypotenze se objevuje při rychlejší aplikaci (nad 0,5 mg.min⁻¹) pravidelně. Přípravek Novalgin obsahuje pouze metamizol, přípravek Algifen pak navíc pitofenon a fempiverin, spasmolyticky působící složky.

Kombinace analgetik – vhodné:

paracetamol nebo metamizol + NSA, paracetamol + slabý opioid (+ NSA),
paracetamol + silný opioid (+ NSA), NSA + opioid (slabý nebo silný),
metamizol + opioid (viscerální bolest), ketamin + opioid, regionální anestezie + opioid.

Kombinace analgetik – nevhodné:

NSA mezi sebou bez ohledu na formu podání (potencují se pouze nežádoucí účinky),
slabý a silný opioid, opioidy současně různými formami podání (např. do katetru při regionální anestezii a parenterálně či perorálně a parenterálně apod.) - je možno za pečlivé monitorace.

Klinický účinek některých podávaných látek může být ovlivněn orgánovými poruchami, jež vyžadují redukci dávek, event. přísnou individuální titraci dle cíleného účinku. Naproti tomu jiné látky mohou přinášet některé výhodné vedlejší účinky. Ketamin se užívá s úspěchem u status asthmaticus, má i klinicky prokázané protizánětlivé účinky dané inhibicí uvolňování proinflatorních cytokinů. Podání ketaminu také inhibuje endoteliální syntézu NO, u septického pacienta může vést k omezení poruch mikrocirkulace. V modelu sepse u zvířat vedlo podání ketaminu v časné fázi jejího rozvoje k poklesu mortality. Jeho podání je tedy možnou volbou analgetické složky pro pacienty s arteriální hypotenzí při rozvoji sepse.

3. Regionální analgetizace na JIP

Často pacienti nejsou dostatečně bdělí, aby mohli sdělit své pocity. Polohování pacientů se sdruženými poraněními, vyžadujících užití různých fixátorů, není ideální. Selhání regionální analgetizace za uvedených podmínek proto bývá častější. Množství katetrů a cévek zavedených do pacientova těla je potenciálním zdrojem záměny léčiv, podávaných těmito vstupy. Je doporučeno pečlivě označení vstupů do katetrů pro regionální anestezii nápadnými štítky, záměně brání rovněž standardizované ošetrovatelské protokoly či speciálně navržené konektory pro tyto vstupy.

Při klinickém podezření na možné krvácení do epidurálního prostoru nebo na epidurální absces je nutné urychlené provedení MR, v případě jeho nedostupnosti CT.

Důležitá je častá opakovaná kontrola event. známek počínajících infekčních komplikací, vhodná je tunelizace katetru. Katetry nemusí být odstraňovány rigidně po uplynutí určité doby zavedení, ale pouze po objevení se klinických známek infekce, nicméně není obvykle ponechávat netunelizované katetry po dobu delší než 5-7 dnů. Rozpojitelné katetry před opětovným spojením je nutno dezinfikovat.

Lokální anestetika

K regionální analgetizaci na JIP jsou preferovány dlouhodobě působící preparáty bupivakain, levobupivakain a ropivakain (v roce 2011 neregistrován). Jejich podání je často kontinuální, event. s potenciací přídatných látek (opioidy, clonidin). Zajišťují „lokalizovanou“ analgezií bez vedlejších systémových účinků, nezvyšují výskyt nauzey a zvracení či oblenění peristaltiky. Blokáda sympatických nervových vláken může být užitečná pro zlepšení hojení.

4. Svalová relaxace v intenzivní péči

4.1. Definice

Svalová relaxace je farmakologické navození úplného útlumu svalového tonu, vyřazení svalové motorické aktivity, avšak bez vlivu na stav vědomí.

4.2. Cíle

Použití periferních svalových relaxancií (NMBA, neuromuscular blocking agents) umožňuje eliminovat stavy, které mohou zhoršit aktuální klinický stav i prognózu pacienta. Podle doporučení SCCM by mělo být použití NMBA na JIP vyhrazeno a v navaznosti na jiné metody optimalizující pacientův stav.

Jedná se především o situace

- při zajištění synchronizace s UPV při těžkých formách ARDS s výrazně sníženou plicní poddajností – v jedné studii byl prokázán příznivý efekt na mortalitu v počátečních fázích ARDS - cisatracurium i.v. po dobu 48h u pacientu s $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$. (Papazian et al. NEJM 2010)
- při léčbě zvýšeného ICP s poklesem cerebrální perfúze při mozkovém edému
- při refrakterních konvulzích (status epilepticus, tetanus), neeliminovatelných analgosedací a antikonvulziv
- při eliminaci svalového třesu při terapeutické hypotermii

4.3. Nežádoucí účinky svalové relaxace v intenzivní péči

Myopatie a polyneuropatie kriticky nemocných

Užití NMBA by mělo být vymezeno jen na krátké nezbytně nutné intervaly ke zvládnutí uvedených epizod. Protrahované podávání myorelaxancií zvyšuje riziko rozvoje myopatie kriticky nemocných (CIM, critical illness myopathy).

Od konce 70. let se množí sdělení popisující u pacientů na JIP svalovou slabost, která se manifestuje v různé míře - od pouhé slabosti distálních a proximálních svalů až po obraz úplné kvadruplegie včetně flexorů krku, kdy však je zachována mimika obličejového svalstva. Tonus svalstva je všeobecně snížen, postupně se rozvíjí svalová atrofie, přičemž čítí je typicky neporušeno. Často se tato slabost prezentuje až ve stadiu odvykání od ventilátoru, které se nedaří.

Tyto nálezy jsou spojovány s podáváním NMBA při současném podáváním kortikosteroidů. Dávky kortikoidů či NMBA, které by vedly k rozvoji CIM, nejsou známy.

Má se za to, že glukokortikoidy aktivují proteolytický systém a právě na funkčně denervovaném svalu s vyšší expresí steroidních receptorů jsou tyto jejich účinky umocněny. Dalším zvažovaným mechanismem je působení kortikoidů na iontové kanály, kdy vzniká abnormální klidová depolarizace sarkolemy s minimální excitabilitou.

Etiologie se však jeví jako multifaktoriální, zahrnuje i změny při septických stavech. Uvolnění cytokinů má za následek odbourávání svalových proteinů.

Spolupůsobící příčinou vývoje CIM může být i průvodní imobilita. Při sepsi a těžké sepsi může být příčinou svalové slabosti i polyneuropatie – CIP (critical illness polyneuropathy), způsobená zřejmě vlivem cytokinů, zvýšenou permeabilitou endotelu vasa nervorum s průvodním edémem a tak zvýšenou difúzní vzdáleností pro kyslík. Projevuje se podobně jako CIM, avšak nastupuje později, svalová atrofie je až pozdním příznakem. Na rozdíl od CIM jsou postižena i senzitivní vlákna.

CIM a CIP lze klinicky jen obtížně odlišit, často se vyskytují společně. Průkazným bývá elektrofyziologické vyšetření, avšak i to může v některých případech selhat. Nejprůkaznější metodou odlišení obou stavů je svalová biopsie.

Pro častý souběžný výskyt svalového i nervového postižení se uvažuje dle přibývajících sdělení o tzv. neuromuskulárním selhání jakožto selhání dalšího systému v rámci MODS. Stav je nazýván polyneuromyopatie kriticky nemocných (CIPM, critical illness polyneuromyopathy) či myopatie a/nebo neuropatie kritického stavu (CRIMYNE, critical illness myopathy and/or neuropathy).

CIP s CIM mohou být zvýšenou příčinou morbidit jak v průběhu pobytu na JIP, tak i v následných fázích hospitalizace. Nebyly sice nalezeny jasné důkazy, že NMBA by měly být hlavní příčinou CIPM, spíše se tyto jeví pouze jako jedna z komponent multifaktoriální etiologie, nicméně na těch JIP, kde jsou NMBA užívána častěji, je i incidence CIPM vyšší.

Oba stavy však je nutno odlišit od jiných příčin svalové slabosti na JIP - viz [tab. 4.2.1.](#)

Podobný, i když klinicky jen málo účinný efekt jako NMBA vykazují i některá antibiotika, především aminoglykosidová. Do úvah, zda do terapie septických stavů nasadit steroidy, NMBA či aminoglykosidová antibiotika by mělo být zahrnuto i riziko možného rozvoje CIPM a vždy i zhodnocení poměru risk/benefit.

Užití suxametonie v intenzivní péči

Při nucené nehybnosti, míšních či nervových lézích a/nebo farmakologické denervaci (NMBA, aminoglykosidová antibiotika) se zvyšuje počet receptorů pro acetylcholin. Toto zvýšení je způsobeno nárůstem nezralých (fetálních) receptorů, lokalizovaných po celém povrchu membrány kosterního svalu, nejen na nervosvalové ploténce. Tento děj vede ke zvýšení citlivosti na depolarizující NMBA a snížení citlivosti na nedepolarizující NMBA.

Nezralé (fetální) receptory se subjednotkou gama vykazují nižší vodivost a prodlouženou otevírací dobu, než dospělé (adult, mature) receptory se subjednotkou epsilon. Tyto faktory pak jsou

důvodem významně vyššího efluxu kalía z buňky a tak nárůstu jeho plazmatické hladiny. Nadto suxamethonium je metabolizováno pomaleji v porovnání s acetylcholinem a tak se nadále prodlužuje otevřený stav nezralých receptorů.

Navyšování počtu receptorů při vynucené imobilitě bylo popisováno jako časné, někdy i po cca 6 až 12 hodinách trvání onemocnění. Je tedy vhodné již neužívat suxamethonium u kriticky nemocných za 48 až 72 hodiny od počátku imobility a/nebo denervace (paraplegie, hemiparéza, popáleniny).

Popsaným mechanismem může způsobit kritický nárůst kalémie.

Příčiny či stavy, které mohou podmiňovat zvýšení počtu acetylcholinových receptorů, uvádí **tab. 4.2.2.**

Interakce NMBA

Účinek NMBA ovlivňuje značné množství farmak, užívaných v intenzivní péči. Zesílením či naopak oslabením účinku NMBA působí typicky jak na stupeň, tak i trvání blokády. Nejčastější interakce užívaných léků s NMBA jsou shrnuty v **tab. 4.2.3.**

Literatura

- 1 CRIPPEN DW. The role of sedation in the ICU patient with pain and agitation. *Critical Care Clinics* 1990; 6: 369 - 393.
- 2 ČERNÝ V, PAŘÍZKOVÁ R, HEROLD I et al. Analgosedace na pracovištích typu ARO/JIP v České republice – výsledky dotazníkové studie. *Anesteziologie a intenzivní medicína*, 2009, roč. 20, č. 3, s. 132 – 136.
- 3 DE PINTO M., EDWARDS WT. Management of pain in the critically ill patient. In IRWIN RS, RIPPE JM. *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine, 6th Edition*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008, p.212-224, ISBN-13: 978-0781791533, ISBN-10: 0781791537.
- 4 HAVEL, E.; ZADÁK, Z. Analgezie a sedace na JIP. In *Intenzivní medicína na principech vnitřního lékařství*. Praha : Grada, 2007. , s. 101-106. ISBN 978-80-247-2099-9
- 5 KOLEKTIV AUTORŮ. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest*, 2004; 7, Suppl., s. 1-18
- 6 MURRAY MJ, COWEN J, DEBLOCK H, et al: Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 30:142, 2002.
- 7 ŠEVČÍK, P.; MÁLEK, J.; BEJŠOVEC, D. Léčba akutní pooperační bolesti.. *Anesteziologie a intenzivní medicína*. 2008, 19, 3, s. 162-169. ISSN 1214-2158.
- 8 TUREK Z., ČERNÝ V. Status epilepticus In ČERNÝ, V.; MATĚJOVIČ, M.; DOSTÁL, P. et al. *Vybrané doporučené postupy v intenzivní medicíně*. Praha: MAXDORF, 2009, s. 134-137. ISBN 978-80-7348-183-7.

Seznam zkratk

ADH	antidiuretický hormon (antidiuretic hormone)
AEP	sluchové evokované potenciály (Auditory Evoked Potentials)
ACh	Acetylcholin

ASA	acidum acetylosalicylicum
BIS	bispektrální index
CAVE!	pozor! (lat.)
CIM	myopatie kriticky nemocných (Critical Illness Myopathy)
CIP	polyneuropatie kriticky nemocných (Critical Illness Polyneuropathy)
CIPM	polyneuromyopatie kriticky nemocných (Critical Illness Polyneuro-Myopathy)
CNS	centrální nervový systém
cps.	kapsula - léková forma
CRIMYNE	myopatie a/nebo polyneuropatie kriticky nemocných (Critical Illness Myopathy and/or Neuropathy)
CT	počítačová tomografie (Computed Tomography)
DIS	Daily Interruption of Sedative infusions
EAC	kyselina epsilon-aminokapronová (Epsilon-Amino-Caproic Acid)
EEG	Elektroencefalografie
GABA	gama-aminomáselná kyselina
GIT	gastrointestinální trakt
HIV	virus lidského imunodeficitu (Human Immunodeficiency Virus)
HRV	heart rate variability
ICP	intrakraniální tlak
i.m.	Intramuskulární
inf.	Infúze
inj.	Injekce
i.v.	Intravenózní
JIP	jednotka intenzivní péče
KCP	kranIOCerebrální poranění
KPR	kardiopulmonální resuscitace
MODS	syndrom multiorgánové dysfunkce (Multiple Organ Dysfunction Syndrome)
MR	magnetická rezonance (Magnetic Resonance)
NMBA	periferní myorelaxancia (Neuromuscular Blocking Agents)
NO	oxid dusný
NSA	Non-Steroidal Analgetics
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
pH	záporný dekadický logaritmus koncentrace vodíkových iontů
PONV	Post-Operative Nausea and Vomiting
PTSP	Patient-Targeted Sedation Protocol
s.c.	Subkutánní
SCCM	Society of Critical Care Medicine's
SIRS	syndrom systémové zánětlivé reakce (Systemic Inflammatory Response Syndrome)
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (Selective Serotonine Reuptake Inhibitors)
tbl.	Tableta
tbl.obd.	potahovaná tableta
tbl.ret.	tableta s retardovaným účinkem
TEN	tromboembolická nemoc
THP	Thiopental
UPV	umělá plicní ventilace
VAP	ventilátorová pneumonie (Ventilator Associated Pneumonia)
VAS	vizuální analogová škála (Visual Analog Scale)
VAS	vertebrogení algický syndrom