

## **Abstinenčný syndróm pri analgosedácii**

### **MUDr. Barbora Cabanová**

**Liečba bolesti** - priorita u všetkých pacientov  
- špeciálne však u detí pre ich zraniteľnosť a obmedzenú schopnosť vnímania a porozumeniu

**Analgosedácia** - redukcia bolesti, anxiety, agitácie a stresovej odpovede  
- monitoring, ošetrovateľské a terapeutické procesy  
- rutinne u kriticky chorých detí a novorodencov

- primeraná analgéza redukuje stresovú odpoveď a zlepšuje outcome pediatrických pacientov, kdežto neadekvátna liečba bolesti môže ovplyvniť ich ďalší vývoj (pamäťová stopa v súvislosti s pobytom v nemocnici)  
- bolesťou indukovaný nepokoj môže ohroziť polohu endotracheálnej kanyly, cievnych katérov alebo iných vstupov nevyhnutných pre intenzívnu starostlivosť (neplánovaná extubácia u detí s problematickým zabezpečením DC môže mať fatálne dôsledky)  
- prehnané používanie týchto látok však môže mať aj neželané dôsledky. Výsledky nedávnych štúdií poukazujú na to, že kriticky chorí pacienti sú často oversedated, čo predlžuje potrebu UPV a pobyt na ICU  
- prolongovaná terapia opioidmi často vedie k tolerancii a je spojená so vznikom abstinenčného syndrómu pri odňatí lieku. Potreba znížovania dávky sedatív alebo liečba abstinenčných príznakov môže tiež oddialiť prepustenie z ICU/nemocnice.

### **Tolerancia**

- vzniká ak opakovaná expozícia podávanej látke vedie k nižšiemu terapeutickému účinku a k zachovaniu rovnakého účinku je potrebné zvýšiť dávku

### **Fyzická závislosť / Dependence**

– A physiologic and biochemical adaptation of neuron such that removing a drug precipitates withdrawal or an abstinence syndrome  
- je definovaná ako potenciál pre vznik abstinenčného syndrómu po náhlom prerušení podávania liečiva alebo znížení dávky

### **Abstinenčný syndróm / Withdrawal**

- súbor rozličných príznakov vznikajúcich pri absolútnom alebo relatívnom odňatí psychoaktívnej látky po jej opakovanom a obyčajne dlhodobom užívaní  
- syndróm z odňatia alebo abstinenčný syndróm je skupina príznakov, ktoré sa vyskytujú pri náhlom zastavení alebo znížení liečiva. Hoci presný výskyt sedatívne indukovaného stiahnutia u pediatrických pacientov je neznáma, publikovali správy o opioide a opioide + stiahnutie benzodiazepínu sa v rozmedzí 13 až 57%, s nástupom vyskytujúce sa kdekoľvek v rozmedzí od 1 hodiny do 6 dní po poklese sedatív a analgetík ,

### **Závislosť / Addiction**

- chronický recidivujúci syndróm psychickej závislosti a chuti/baženia po lieku pre jeho psychedelické, sedatívne alebo euforické účinky; charakterizované nutkaním, strata kontroly, a pokračujúcim užívaním látky napriek jej škodlivých účinkov

- súvisiaci s antisociálnym a kriminálnym správaním za účelom získania drogy –vzácný u detských pacientov  
(<file:///C:/Users/Ba%C5%A1ka/Downloads/tolerance%20and%20withdrawal%20from%20prolonged%20opioid%20use%20in%20critically%20ill%20children.pdf>)

- Abstinénčný syndróm údajne bol vyvolaný radom farmák, ale len niekoľko liekov bolo v tomto smere dostatočne študovaných. U liekov, u ktorých existujú početné správy o existencii abstinénčného syndrómu je potrebná opatrnosť pri ich vysadení.

Hodding GC, Jann M, Ackerman IP: Drugwithdrawalsyndromes-Aliteraturereview. West J Med 133:383- 391, Nov 1980)  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1272349/?page=1>)

- Deti: V 70-tych rokoch minulého storočia bol popisovaný novorodenecký abstinénčný syndróm u detí matiek závislých na opiátoch. Od 90-tych rokov je abstinénčný syndróm pozorovaný u starších detí iatrogénne vystavených užívaniu opioidov, benzodiazepínov a iným menej častým liekom počas liečby na ICU.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154308>)

- **antipsychotiká/neuroleptiká**

- butyrofenony- *haloperidol*,..
- fenotiazíny - *chlorpromazin*,..

-Abstinénčné príznaky sa môžu objaviť pri znížení dávky alebo vysadení. Môžu zahŕňať nevoľnosť, vracanie, nechutenstvo, hnačku, rinorrhoeu, potenie, bolesti svalov, parestézie, úzkosť, nepokoj a nespavosť, psychózu

Dilsaver SC, Alessi NE (March 1988). "Antipsychoticwithdrawalsymptoms: phenomenology and pathophysiology". *Acta PsychiatrScand* 77 (3): 241–6. doi:10.1111/j.1600-0447.1988.tb05116.x. PMID 2899377.  
(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0447.1988.tb05116.x/abstract>)

- **barbituráty**

- krátkodobo-pôsoiace - pentobarbital,..
- strednedlho pôsoiace – amobarbital,..
- dlhodobo-pôsoiace – *fenobarbital*(Luminal, Phenaemaletten),..

- „Fenobarbital môže spôsobiť fyzickú a psychickú závislosť. Riziko je prítomné už pri dennom podávaní počas niekoľko týždňov. To platí nielen pre nadmerné užívanie obzvlášť vysokých dávok, ale ja pre dávkovanie v liečebnom rozsahu. Pri dlhšom užívaní (viac ako jeden týždeň) sa fenobarbital nesmie náhle vysadiť, ale je potrebné dávky postupne znižovať. Treba mať na pamäti možnosť prechodných abstinénčných príznakov.“

(<http://www.adcc.sk/web/humane-lieky/spc/phenaemaletten-spc-20113.html>)

- Príznaky fenobarbitalovej závislosti sú podobné ako u chronického alkoholizmu. Menšie abstinénčné príznaky sa môžu objaviť 8 - 12 hodín po poslednej dávke fenobarbitalu. Tieto príznaky sa zvyčajne objavia v nasledujúcom poradí: úzkosť, svalové záškľby, tras rúk a prstov, progresívna slabosť, závraty, skreslenie zrakového vnímania, nevoľnosť, vracanie, nespavosť a ortostatická hypotenzia. Závažné abstinénčné príznaky (kŕče a delírium), sa môžu objaviť v priebehu 16 hodín a trvať až 5 dní po náhlom ukončení užívania. Abstinénčné príznaky fenobarbital môžu byť fatálne. Intenzita abstinénčných príznakov sa postupne znižuje po dobu približne 15 dní.

- Liečba fenobarbitalovej závislosti pozostáva v postupnom vysadzovaní lieku. U detí s rozvinutou fyzickou závislosťou na fenobarbitale môže byť použitá nižšia dávka fenobarbitalu, čo je 3 až 10mg/kg/deň. Po zmiernení abstinénčných príznakov (hyperaktivita, poruchy spánku, triaška, hyperreflexia) by sa mala dávka fenobarbitalu postupne znižovať a úplne vysadiť po dobu 2 týždňov.

(<http://www.rxlist.com/phenobarbital-drug/side-effects-interactions.htm>)

- Fenobarbital je štandardne používaný na liečbu barbiturátmi a sedatívami/hypnotikami navodeného abstinénčného syndrómu. Vďaka jeho dlhému polčasu rozpadu zaručuje konštantnejšiu sérovú hladinu (plazm. polčas cca 4 dni). Tiež sa zdá, že pôsobí menej euforizujúco.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1272349/?page=3>)

- krátkodobo-pôsobiace-thiopental

- <http://factmed.com/study-THIOPENTAL%20SODIUM-causing-WITHDRAWAL%20SYNDROME.php>

#### ▪ chloralhydrát

- dlhodobé užívanie chloralhydrátu je spojené s rýchlym vývojom tolerance a možnou závislosťou (Gelder, M., Mayou, R. and Geddes, J. 2005. Psychiatriy. 3rd ed. New York: Oxford. pp238)

#### ▪ benzodiazepíny

- krátkodobo pôsobiace –*midazolam* (Dormicum), triazolam,..

- strednedlho – temazepam,..

- dlhodobo – nitrazepam,..

- „Tolerance - Určitá strata účinnosti bola hlásená, keď sa midazolam používal na dlhodobú sedáciu na JIS.

Závislosť - Ak sa midazolam používa na dlhodobú sedáciu na JIS, má sa pamätať na to, že môže vzniknúť fyzická závislosť na midazolame. Riziko závislosti sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby.

Abstinénčné symptómy - Počas dlhoboj liečby midazolamom na JIS môže vzniknúť fyzická závislosť. Preto náhle ujončenie liečby budú sprevádzať abstinénčné symptómy. Môžu sa vyskytnúť nasledujúce symptómy: bolesť hlavy, bolesť svalov, úzkosť, napätie, nepokoj, zmätenosť, podráždenosť, nespavosť, zmeny nálady, halucinácie a kŕče. Keďže riziko abstinénčných symptómov z vysadenia je väčšie po náhlom ukončení liečby, odporúča sa znižovať dávky postupne.“

(<http://www.adcc.sk/web/humanne-lieky/spc/midazolam-accord-5-mg-ml-spc-61350.html>)

- opiáty a benzodiazepíny sú frekventne využívané v rámci analgosedácie detských pacientov na ICU. Dlhodobé užívanie týchto liekov je spojené s vývojom abstinénčného syndrómu. U pediatrických pacientov je to ťažšie diagnostikovať kvôli širokej škále nešpecifických symptómov. U pediatrických pacientov je výskyt abstinénčných syndrómov 35% až 57%. Čím je vyššia kumulovaná dávka a dĺžka podávania, tým častejšia je frekvencia abstinénčného syndrómu.

- málo štúdií s väčším počtom pacientov

- Po dlhodobom užívaní midazolamu (viac než 7 dní) do 24- hodín po prerušení podávania dochádza k rozvoju abstinénčných príznakov: halucinácie, podráždenosť, zmätenosť, nepokoj, nervozita a generalizované kŕče. Iné štúdie uvádzajú tras, úzkosť, neutíšiteľný plač, svalové záškľby, potenie, insomniu. Abstinénčný syndróm po BZD na rozdiel od opiátového nie je spojený s gastrointestinálnymi príznakmi.

(Ista E, VanDijk M, Gamel C, Tibboel D, deHoog M. Withdrawalsymptoms in childrenafterlong-termadministrationofsedatives and/or analgesics: a literaturereview. “Assessmentremainstroublesome”. IntensCare Med. 2007; 33:1396-406)

#### ▪ opiáty

- Klinické príznaky odňatia opiátov u novorodencov sú neurologické (prenikavý plač, podráždenosť, bdelosť, hypereflexia hlbokých šľachových reflexov, zvýšené svalové napätie, tras, zvýšený Morov reflex, kŕče, intraventrikulárne krvácanie), gastrointestinálne (problémy s kŕmením, nekoordinované a/alebo konštantné sanie, vracanie, hnačka, dehydratácia) a ďalšie (horúčka, potenie, kýchanie, zívvanie, upchatý nos, mramorovanie, nepriberanie na váhe, kožné odreniny)

ovplyvňujúce faktory vedúce k možnému vzniku abstinénčného syndrómu:

- celková dávka midazolamu vyššia ako 60 mg/kg podľa Fonsmark a kol.

- u 100% prípadov celková dávka fentanylu 2,5 mg/kg a viac alebo infúzia fentanylu po dobu najmenej 9 dní podľa Katz et al.

- významne vyšší výskyt abst. príznakov u novorodencov na ECMO s celkovými dávkami viac ako 1,6 mg/kg fentanyl alebo trvaní ECMO dlhšie ako 5 dní podľa Arnold et al.

- benzodiazepínmi a/alebo opiáty v liečbe po dobu 5 dní alebo dlhšie predstavujú riziko vzniku

- náhle zastavená alebo prudko detrahoaná liečba BZD a/alebo opiátmi. S manifestáciou prejavov zvyčajne 8-48 hodín po vysadení

(Ista, Erwin; VanDijk, Monique; Gamel, Claudia; Tibboel, Dick; DeHoog, Matthijs (2007). "Withdrawalsymptoms in childrenafterlong-termadministrationofsedatives and/or analgesics: A literaturereview. 'Assessmentremainstroublesome'". *IntensiveCareMedicine* 33 (8): 1396–406

[http://download.springer.com/static/pdf/2/art%253A10.1007%252Fs00134-007-0696-x.pdf?auth66=1425863745\\_626e8fdc1e1736514303b26b9bebbba06&ext=.pdf](http://download.springer.com/static/pdf/2/art%253A10.1007%252Fs00134-007-0696-x.pdf?auth66=1425863745_626e8fdc1e1736514303b26b9bebbba06&ext=.pdf)

Stratégie na zvišenie výskytu abstinenčného syndrómu sa začínajú úsilím o redukciu celkových dávok podávaný BZD/ opioidov. Na základe niekoľkých prospektívnych štúdií, niektorí autori odporúčajú denné znižovanie dávky o 10-20 % u detí, ktoré dostávajú BZD alebo opiáty viac než 5-7 dní. Táto stratégia však nevedla k vymiznutiu abstinenčných symptómov.

(Ista, Erwin; VanDijk, Monique; Gamel, Claudia; Tibboel, Dick; DeHoog, Matthijs (2007). "Withdrawalsymptoms in childrenafterlong-termadministrationofsedatives and/or analgesics: A literaturereview. 'Assessmentremainstroublesome'". *IntensiveCareMedicine* 33 (8): 1396–406

Stratégie na prevenciu vzniku opiátovej tolerancie

- Stratégie na prevenciu vzniku alebo oddialenie opiátovej tolerancie majú tú výhodu, že obchádzajú vznik závislosti a abstinenčného syndrómu a teda redukujú náklady na riešenie komplikácií spojených s prolongovaným odvykaním od opiátov. Skutočný výskyt opiátovej tolerancie a presné stratégie na jej prevenciu sú v detskom veku málo preštudované.

1. dávky opiátov by sa mali odvíjať od intenzity a frekvencie bolesti, ktorú pociťujú pacienti ICU. Spočiatku by mali byť titrované na dosiahnutie adekvátnej analgézy a ďalej upravované, tak aby bola dosiahnutá minimálna efektívna dávka u každého pacienta.

2. Opiáty s krátkym polčasom pôsobenia sa majú používať na liečbu bolesti pri procedúrach alebo pri zvládaní akútnej bolesti. Na druhej strane opiáty s dlhým polčasom sa používajú na liečbu chronickej bolesti. Treba sa vyhnúť použitiu opiátov ak je potrebné dosiahnuť iba sedáciu alebo kontrolu motorickej aktivity. Plánované intermitentné podávanie dlho pôsobiach opiátov môže nahradiť kontinuálne opiátové infúzie a tak redukovať vznik tolerancie.

3. Opiátový abstinenčný syndróm sa hodnotí viacerými metódami (MNAS, SedationWithdrawalScore, SophiaObservationWithdrawalSymptomsScale, Opioid andBenzodiazepineWithdrawalScale).

4. Liečba opiátového abstinenčného syndrómu zahŕňa potupné odnímanie opiátov ako aj enviromentálnych a ošetrovateľských podporných opatrení a liečbu metadonom, clonidínom alebo obidvomi alebo alternatívne terapie ako napr.buprenorphine,dexmedetomidine, propofol, or gabapentin.

5. Prevencia vzniku opiátovej tolerancie môže zahŕňať aj praktický prístup ako napríklad sestrou kontrolovaná sedácia, pravidelná zmena analgosedácie, aj keď ako sľubné sa ukazujú pokusné liečby zahŕňajúce opiát v kombinácii s nízko dávkovaným ketamínom alebo naloxonom alebo inou skupinou liekov.