

AKUÁLNÍ TÉMA V INTENZIVNÍ PÉČI

Současná koncepce analgosedace v intenzivní péči

Herold Ivan

ARO, Nemocnice Mladá Boleslav

Anest. intenziv. Med., 24, 2013, č. 4, s. 276–284

1. ÚVOD

Analgezie a sedace (A/S) patří dnes mezi základní algoritmy léčby kriticky nemocných v prostředí JIP. Jeden z nejpropracovanějších dokumentů současné intenzivní medicíny Surviving Sepsis Campaign [1] zahrnuje mezi první desítkou hlavních intervencí i strategii pro A/S a použití myorelaxancií (NMBA):

- Doporučení použití A/S při odpojování (1A).
- Minimalizaci A/S (bolusy/kontinuální podávání) s přihlédnutím k individuálním cílům (1B).
- Varování před používáním NMBA u septických pacientů bez ARDS (1C).
- Časově omezené (max. 48 hod) použití NMBA u pacientů s časným a těžkým průběhem ARDS (2C).

Analgosedace, z etického pohledu nezbytná pro eliminaci bolesti a utrpení, zásadním způsobem ovlivňuje výsledek celé léčby kriticky nemocných. Dnes jsou k dispozici účinné a dobře říditelné farmakologické prostředky A/S s osvědčenými protokoly k jejich použití: jejich použití zkracuje dobu pobytu na JIP, snižuje morbiditu a mortalitu. V praxi ale zůstává akviziční cena léků stále bariérou při konfrontaci se systémem úhrad za péči a tradičním přístupem lékařů, jenž preferují „hlubokou/těžkou“ sedaci. Současný úhradový systém (bohužel) nezohledňuje včasné propuštění pacienta z JIP, lepší kvalitu života a širší farmako-ekonomické souvislosti vůbec.

2. PROMĚNY PŘÍSTUPU K ANALGOSEDACI

V posledním desetiletí jsme svědky i u nás zásadní proměny přístupu k analgosedaci. Jestliže ještě nedávno byla na resuscitačních odděleních běžná hluboká sedace (de facto TIVA) s preferencí pasivity pacienta, často i s opakovaným podáváním NMBA, dnes je ikonizován weaning (odvykání, snižování podpory), jak z ve smyslu ventilační podpory, tak i analgosedace. Prioritou je dostatečná (současně maximálně

dosažitelná) analgezie a dobře říditelná a relativně mělká sedace, umožňující zachování aktivní spolupráce pacienta a časnou mobilizaci a fyzioterapii. Používané algoritmy A/S sledují někdy i sekundární cíle (synchronizaci s ventilátorem, snížení spotřeby kyslíku při kritické dodávce kyslíku nebo ovlivnění nitrolební hypertenze), bezprostředně nesouvisející s eliminací bolesti, stresu a diskomfortu.

3. BOLEST A STRES NA JIP

Nemocní v kritickém stavu jsou na JIP vystaveni dlouhodobě extrémní akutní stresové situaci. Nečekaně a bez pochopení kauzality se probouzí v cizím prostředí, s amnézií na okolnosti hospitalizace, trpí absencí běžného zvyklého prostředí a rituálů, střídání světla a tmy, extrémním a nezvyklým hlukem (až 80 dB) [2], tepelným diskomfortem a prožívají úzkostné, fobické stavy a delirantní stavy, které nejsou schopni sdělit svému okolí. Trpí deprivací spánku, izolací z absence kontaktů s nejbližšími a frustrací z totální ztráty intimity. Prožívají akutní (procedurální, intervenční) i subakutní bolestivé situace, k nimž bývá ošetřující personál většinou netečný. V neposlední řadě často trpí i abstinenčními symptomy (nikotin, alkohol, sedativa, kofein, dnes i lehčí/těžší drogy), jejichž možná příčina zůstává ošetřujícím často skryta. Příčinou diskomfortu je i ošetřování v nepřírozené supinační poloze (řada pacientů v domácím prostředí spí na boku nebo na břiše) a v poloze na zádech trpí dorzalgii nebo se dusí. V běžném spánku je zaznamenána fyziologická variabilita změny polohy ve spánku na lůžku po 11 minutách (v tradičních učebnicích ošetřovatelství), ve farmakologicky navozeném spánku přirozeně chybí. Architektonika spánku (zejména střídání REM a non REM fáze spánku) bývá u kriticky nemocných jak v důsledku základního onemocnění, tak i vlastní farmakologické sedace hluboce a dlouhodobě narušena, což se promítá do špatné psychomoto-

rické kondice během následně vyšší denní aktivity. Diagnóze unikají delirantní stavy související s použitím sedace a průvodním patofyziologickým stavem, s delším odstupem i vznik posttraumatická stresové poruchy (PTSD – Post Traumatic Stress Disorder) a pozdní kognitivní dysfunkce (LTCD – Long-Term Cognitive Dysfunction), často se manifestující až po dimisi. Na vzniku poruch mají vliv jak používaná neurotropní farmaka, tak i základní onemocnění a fylogeneticky fixovaná neurohumorální reakcí na stres (včetně akutní zánětlivé odpovědi) s produkcí mediátorů, ovlivňujících funkci všech tělesných systémů včetně CNS.

4. VÝVOJ POSTUPŮ ANALGOSEDACE OD VZNIKU PRVNÍCH JIP

Anesteziologové, jako B. Ibsen v Kodani, kteří stáli počátkem 50. let minulého století u zrodu intenzivní péče, měli profesně kódovanou mimořádnou empatii vůči stresu a bolesti pacientů a používali pochopitelně extenzivně prostředky, které dobře znali (barbituráty, kurare, opiáty a neuroleptika). Jak trefně poznamenal o 10 let později T. Petty, systematická péče na prvních JIP v 60. letech s distančním monitorováním ale paradoxně vzdálila sestry od lůžka nemocných. Sedovaný a relaxovaný pacient byl z ošetřovatelského hlediska snadněji zvládnutelný než dříve lehce tlumený a jen malými dávkami morfinu ad hoc sedovaný pacient, ovšem se sestrou sedící v těsné blízkosti lůžka.

Farmaka používaná k analgezií a sedaci na JIP mají řadu vedlejších účinků (tab. 1), které při jednorázovém podání během anestezie nejsou vždy zřejmé, ale které se projevují při jejich delším a opakovaném podávání. Analgoosedace používaná u kriticky nemocných vždy odrážela standardní anesteziologickou praxi (barbituráty, morfin, neuroleptanalgezií a lytické směsi, diazepam a dlouhodobá NMBA). V minulosti bývali pacienti často řadu dnů zbytečně relaxováni aminosteroidními NMBA s dlouhodobým účinkem (pankuronium nebo pipakuronium, s aktivními metabolity), někde i bez současné sedace. Prodloužené zotavování po jejich použití je v přímé souvislosti se vznikem infekčních komplikací, plicních komplikací a trombembolickou nemocí.

5. NOVÉ POSTUPY A DALŠÍ ZKLAMÁNÍ

70.–80. léta

Jedním z prvních pokusů koncem 70. let o krátkodobou a dobře říditelnou sedaci v dnešním pojetí bylo krátkodobé (až 96 hod) použití účinného a dobře říditelného steroidního anestetika (alphaxolon/alphadolon) podle dodnes používaného Ramsayho sedačního protokolu včetně cíleného

přerušování sedace a selektivně indikovaného monitorování EEG (k určení hloubky dosažené sedace) [3].

Během 80. let byla postupně v intenzivní péči zaváděna nová farmaka používaná do té doby při anestezii (midazolam/lorazepam, fentanyl, neuroleptanalgezie) s lepším farmakokinetickým profilem a lepším zotavením. Přes jasné výhody přinesla ale i nové problémy, aniž by staré zcela eliminovala. Použití lorazepamu (USA) a midazolamu (v Evropě) je provázeno častějším výskytem deliria, kumulací metabolitů (u midazolamu), s vlivem na delší zotavení a negativním vlivem na svalovou výkonnost. Etomidát, oblíbený pro kardiiovaskulární stabilitu při indukci do anestezie, vyvolává u kriticky nemocných útlum steroidogeneze v nadledvinkách i při jednorázové aplikaci a v intenzivní péči se historicky neprosadil (viz dále). Problémy s reziduální kurarizací po dlouhodobě působícím pankuroniu (u nás pipakuroniu) nezmizely jeho nahrazením opakovanými dávkami intermediárního vekuronu. Delší podávání atrakuria vede ke kumulaci potenciálně neurotoxického laudanosinu s křečovou EEG aktivitou a průnikem hematoencefalickou bariérou. U cisatrakuria je produkce laudanosinu významně nižší a je pro delší použití v intenzivní péči dnes asi nejvhodnější.

90. léta

Jak se postupně rozšiřovaly zkušenosti anesteziologů s novými opioidy (sufentanilem, remifentanilem) [4] a propofolem během celkové anestezie, začaly se během 90. let objevovat rovněž zprávy o jejich použití v intenzivní péči. Jejich snadnému „převzetí“ do intenzivistické praxe ale bránila nejprve počáteční vysoká cena, specifické galenické problémy (riziko bakteriální kontaminace a významná zátěž triglyceridy u 1% propofolu), později i další komplikace, provázející jejich prolongované podávání, které se dříve při časově limitované anestezii neprojevily (PRIS – Propofol Infusion Syndrome) [5]. Problém kumulace aktivních metabolitů v organismu při jejich delším podávání se týká všech benzodiazepinů (hlavně midazolamu) a většiny opioidů s výjimkou remifentanilu. U benzodiazepinů je riziko větší při jejich kontinuálním podání, které se proto dnes opouští. Naopak „předprocedurální“ bolusové podání benzodiazepinů je racionální, zejména pro jejich amnestické účinky. Kontinuální podání je naproti tomu dále nezbytné u propofolu a remifentanilu. S využitím TCI (Target Controlled Infusion) k aplikaci propofolu a remifentanilu jsou získávány první zkušenosti i v intenzivní péči [6]. Použití antagonistů opioidů a benzodiazepinů se přes počáteční nadějnou reference vzhledem k delšímu biologickému po-

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

ločas metabolitů v podmínkách intenzivní péče neosvědčilo (flumazenil, naloxon). Standardně se vyskytujícím vedlejším účinkem většiny farmak používaných k sedaci (ve větší či menší míře) bývá hypotenze. Ta je nejen nežádoucím důsledkem specifických farmakologických účinků použitého léku, ale i projevem dosažení klinického cíle (eliminace stresu). Někdy ovšem jen demaskuje hypotenzi nebo relativní hypovolémií. Je ovšem otázka, zda je úplná eliminace stresu nezbytná, nebo zda zachování stresu v malé míře není nakonec prospěšné.

Po roce 2000

Zásadní milník pro nový přístup k analgosedaci znamenala práce Kresse et al. z roku 2000 [8] prokazující, že denní přerušení kontinuální sedace zkracuje délku umělé plicní ventilace, respektive délku pobytu na JIP. Následná metaanalýza z roku 2011 [9] pěti kontrolovaných studií neprokázala vliv na zkrácení délky umělé plicní ventilace, ale potvrdila, že jde o bezpečnou praxi, vedoucí mj. ke snížení počtu indikovaných tracheostomií. Předmětem zájmu se staly možné negativní psychologické důsledky provázející vysazení sedace. Počátkem desetiletí se rozšířilo používání protokolizované sedace [10] s příznivým vlivem na délku UPV, délky hospitalizace na JIP/v nemocnici, zkrácení doby sedace a pokles indikací tracheostomií. Recentní kanadská studie [11] však nepotvrdila, že přerušování sedace je nutně prospěšné. Je paradoxně provázeno nutností podávat větší bolusy benzodiazepinů/opioidů, častěji dochází k extubacím, a z hlediska profesní zátěže jsou pak pacienti ošetrovatelsky náročnější.

V roce 2002 byla publikována doporučení SCCM (Society of Critical Care Medicine) [12] pro analgosedaci kriticky nemocných, akceptovaná v místních modifikacích i jinými společnostmi. V loňském roce byla doporučení SCCM aktualizována a odráží jak dostupnost moderních farmak s menším počtem vedlejších účinků, tak i změnu pohledu na autonomii pacienta, především odmítání používání fyzických omezovacích prostředků [13].

5. PŘEHLED ZÁKLADNÍCH FARMAKOLOGICKÝCH PROSTŘEDKŮ

a) Benzodiazepiny

Benzodiazepiny (midazolam, v USA i lorazepam) jsou celosvětově nejrozšířenější formou sedace díky nižší ceně, ačkoliv jejich používání je podle výsledků randomizovaných studií provázeno delší dobou intubace, UPV a hospitalizace na JIP, tedy vyššími provozními náklady. Delší infuzní podání lipofilních benzodiazepinů vede, zejména u obézních pacien-

tů, ke kumulaci v tukové tkáni; aktivní metabolity midazolamu se kumulují při renální insuficienci. Vyvolávají útlum dechové aktivity a jejich použití vede častěji než u jiných sedativ ke vzniku deliria.

b) Propofol

Propofol ve srovnání s benzodiazepiny zkracuje čas do extubace. U pacientů s objemovým deficitem vede jeho bolusové podání často k hypotenzi. Vzhledem k emulgaci v lipidovém nosiči je vhodné monitorovat 1–2krát týdně hladinu triglyceridů a s lipidovou náloží počítat při rozpisu parenterální výživy. Pro sedaci kriticky nemocných je k dispozici ve 2% lipidové emulzi s poloviční zátěží triglyceridů. Levnější generické formy (produkované výrobci lipidových emulzí) významně zvýšily jeho praktickou dostupnost. Omezením tak zůstávají hlavně jeho oběhové účinky. PRIS syndrom provázející jeho několikadenní podávání se projevuje srdečním selháním s náhlou bradykardií, metabolickou acidózou, hyperkalémií a rabdomyolýzou (sledování pH, laktátu a CK). Vzhledem k lipidovému nosiči je jeho použití spojeno s rizikem bakteriální kontaminace infuzních setů a je nutné dbát na jejich pravidelnou výměnu.

c) Opioidy

Syntetické opioidy – fentanyl/sufentanil, v posledních letech i remifentanil – nahrazují morfin, jehož aktivní metabolit se u pacientů s renální dysfunkcí v těle kumuluje. Ke kumulaci metabolitů fentanylu dochází při jaterním selhání. K řešení akutních bolestivých situací (procedurálních) je vhodné bolusové podání. Při zvyšování kontinuální dávky je třeba postupovat opatrně.

Vynikající řiditelnost remifentanilu a jeho maximální analgetická potence umožnila použití v intenzivní péči a jeho použití se ukazuje v některých zemích jako racionální i v kontextu nákladové efektivity. Je vhodný pro „analgesia first strategy“, jejíž implementace ale vyžaduje změnu uvažování a čas na přijetí metody (!!!) – konečně nákladová efektivita v jedné zemi není jednoduše přenositelná do jiných zemí (s odlišným systémem úhrady). Jeho okamžitý rozklad v krvi nespecifickými estérázami (EMO: Esterase-Metabolised Opioid) může při náhlém ukončení podání vyvolat náhlý návrat velkých bolestí (hyperalgezií).

d) Alfa2 agonisté

Předmětem intenzivního výzkumu a zájmu odborné komunity se v posledním desetiletí v anesteziologii i v intenzivní péči staly alfa2 agonisté (nejprve off-label klonidin).

Dexmedetomidin (alfa2 A,B,C agonista) má ve srovnání s klonidinem (alfa2 A,C agonista) výrazně vyšší alfa 2/alfa 1 selektivitu (1300/220) [14].

Dexmedetomidin má vzhledem k vyváženému poměru sedativní a analgetické komponenty potenciál k využití v intenzivní péči. Na rozdíl od jiných sedativ nevyvolávají alfa2 agonisté depresi dechu. Ve srovnání s GABA agonisty (benzodiazepiny a propofolem) mají alfa2 agonisté příznivý aktivační vliv na endogenní dráhu NREM fáze spánku a vykazují i analgetické působení. V anesteziologii se dexmedetomidin osvědčil k tzv. sedaci při vědomí u nejnáročnějších výkonů, spojených s rizikem útlumu dýchání nebo neprůchodnosti dýchacích cest (např. bronchoskopicky asistovaná intubaci při obtížné intubaci). Vyváženější poměr alfa2/alfa1 ve srovnání s klonidinem vedl k eliminaci některých problémů provázejících dříve použití klonidinu (např. vliv na motilitu GIT). Rozšíření SPC použití dexmedetomidinu (k sedaci delší než 24 hodin, liberalizace (zvýšení) dávky), spolu s poklesem akviziční ceny vedly k rozšíření jeho používání v oblasti intenzivní péče jak v USA, tak i Evropě. Ve srovnání s GABA agonisty (propofol, benzodiazepiny) dexmedetomidin zkracuje fázi odvykání od ventilátoru po delším období sedace a jeho použití je provázeno významně nižším výskytem delirantních stavů a z tohoto pohledu se jeví jako nákladově efektivní. Příznivý vliv dexmedetomidinu na zachování tzv. normální spánkové architektiky (více připomínající fyziologický spánek) se promítá do snadnější probuditelnosti a intaktnosti kognitivních funkcí [15]. Vedlejším účinkem je hypotenze a bradykardie.

e) Neuroleptika

Oživení zájmu se dnes těší opět antipsychotika indikovaná ke zvládnutí stavů agitovanosti, dávaných do souvislosti s fenoménem tzv. JIP deliria. Nejčastěji požívaný je dnes ve světě stále haloperidol, ať už samotný nebo v kombinaci s ostatními farmaky. Retrospektivní data naznačují možnost jeho příznivého vlivu na mortalitu [16]. Vzhledem k riziku prodloužení QTc a především indukce arytmií typu torsade de pointes je haloperidol (spolu s droperidolem a thioridazinem) považován potenciálně za rizikový lék [17]. Data z kontrolovaných randomizovaných studií, jasněji definujících roli antipsychotik, ale zatím schází. Nová neuroleptika 2. generace (olanzapin) jsou srovnatelně účinná s haloperidolem při menším množství vedlejších účinků [18]

f) Ostatní

K úplnosti výčtu dnes (okrajově a spíše nouzově) používaných farmak patří zmínit, **clomethiazol (Heminevrin)**, klasický levopromazin, eventuálně i ketamin (NMDA agonista).

Při volbě „na míru“ nastavené A/S je třeba si uvědomit konkrétní primární cíle v daném klinickém kontextu: analgezii (často jde o hlavní

a jediný cíl), trankvilizaci, amnezii, noční spánek. Nebo sledujeme sekundární cíle, bezprostředně nesusouvisející s analgosedací (antikonvulzní aktivita, synchronizace s ventilátorem)?

Při použití NMBA je posuzování kvality analgosedace problematické a doporučuje se objektivizace hloubky sedace, např. pomocí BIS nebo při výskytu křečové aktivity sledování EEG. Inovované technologie (AnaCondDa® – Anaesthetic Conserving Device) dnes umožňují netradiční aplikaci na JIP i inhalačních anestetik (isofluran), dříve striktně vyhrazených pro prostředí operačních sálů.

Srovnání vedlejších účinků nepoužívanějších farmak uvádí tabulka.

6. NOVÉ MYŠLENKY, NOVÁ PARADIGMATA

Přístup k A/S prošel v posledních letech zásadní proměnou v důsledku pochopení komplikací a rizik provázejících používání sedativní medikace a významu včasné mobilizace a fyzioterapie pro rychlé překonání kritického onemocnění s vlivem na eliminaci problému svalové slabosti kriticky nemocných. **Nedostatečná A/S** vede k asynchronii s ventilátorem, zvýšení kyslíkové spotřeby, zrušené katétrů, nechtěné extubaci, což zvyšuje náklady a je dáváno do souvislosti s posttraumatickou stresovou odpovědí. **Nadměrné použití A/S** prodlužuje délku umělé plicní ventilace, její použití je často provázeno nutností používat vazopresory a zvyšuje morbiditu ventilovaných (hypotenze a pneumonie), pravděpodobně v důsledku imunospresivního vlivu. Některá pracoviště dnes prosazují postupy úplně eliminující sedaci za cenu zvýšeného dohledu většího počtu zdravotníků u lůžka.

1. **Protokolizace:** Objektivizace hloubky A/S (Richmond Agitation – Sedation Scale (RASS), Ramsay Scale, Bloosbury Scale, ATICE, Behavioral Pain Scale). Protokolární schémata A/S sledují minimalizaci vedlejších účinků sedativ a rizik jejich kumulace; osvědčila se i účast klinického farmakologa na tvorbě protokolu A/S [19]. RASS je nejrozšířenější a nejprověřenější. Ve většině případů je optimální hloubka sedace RASS -2 a méně. Hlubší sedaci (RASS -3 nebo -4) vyžadují pacienti např. s těžkým ARDS.

2. **Koordinace probouzení a spontánního dýchání (awake and breathe coordination):** Obnovení vigility a kooperace umožňuje v odvykací fázi provedení testu spontánního dýchání. Denně se má sedace přerušit a obnovit v poloviční rychlosti při neklidu pacienta. Není provázena negativními psychologickými důsledky, naopak působí příznivě na výskyt posttrau-

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

matické stresové nemoci. Kombinace s každodenně prováděným T testem vedla v Girardově studii ke zkrácení délky umělé plicní ventilace a roční mortality [20]. Denní přerušení sedace nezpůsobuje psychogenní trauma, naopak spíše redukuje výskyt posttraumatické stresové nemoci (PTSD). V průběžném titrování sedace je klíčová úloha sester a co nejčastější, tj. alespoň každou hodinu, upravovaná dávka A/S. V praxi ale nebývá jednoduché dosáhnout optimální cílové sedace [21].

3. **Kooperativní sedace:** Cílem A/S je dosažení tělesné pohody (komfortu), absence bolesti, spolupráce s ošetřujícími (kooperace) a snadná probuditelnost. Je-li analgezie dostatečná, nebývá další sedace vždy nezbytná. Zklidnění se zachováním vigility umožňuje dobře titrovatelný propofol, dexmedetomidin, opatrně podávaná neuroleptika nebo nízké dávky opioidů. Spánkový vzorec se blíží fyziologickému spánku (nejvíce u dexmedetomidinu), ale nevyrovná se mu. Příмым důsledkem zlepšené bdělosti a pohody je pokles spotřeby vazopresorů a menší imunosuprese. Klinickým důsledkem je zkrácení délky umělé plicní ventilace a pokles jejích komplikací.
4. **A1 (analgesia first - přístup),** (pain-first treatment). Prožitek bolesti je u pacientů ošetřovaných na JIP velmi častý. Opidy mají přednost při léčbě procedurální bolesti a v pooperačním období [22]. Výhodné je jejich pre-emptivní použití. Pro zvládnutí neuropatické bolesti jsou vhodné gabapentin nebo karbamazepiny. Dostatečná a adekvátní analgezie je prioritou. Při sedaci morfinem se dříve využívaly i jeho vedlejší sedativní vlastnosti. Významná sedativní komponenta se uplatňuje i při podání syntetického sufentanilu, v nízkých dávkách bez depresivních vlivů na dechové centrum. Poslední studie dokumentují nákladovou efektivitu analgetizace remifentanilem (eventuálně s propofolem), která není provázána kumulací metabolitů a reziduálním sedativním účinkem ve srovnání s benzodiazepiny (které

mají nežádoucí centrální myorelaxační vlastnosti). Alfa2 agonisté se kombinací analgetického a mírného sedativního účinku velmi dobře hodí pro tyto situace

5. **ABCDE** strategie kombinuje všechny výše zmíněné postupy [23]:
 - **Awake and Breathe** coordination
 - **Choice of sedative/analgesics** [individualizace A/S: A1 (remifentanil, remifentanil+propofol), alfa2 agonisté (dexmedetomidin)], haloperidol
 - **Daily Delirium Monitoring:** aktivně pátrat po projevech deliria (Confusion Assessment Method for ICU (CAM-ICU))
 - **Early Monitoring Exercise** jako prevence syndromu získané svalové slabosti (ICU acquired muscle weakness)
6. **Hluboká sedace,** vyžadující často kombinaci farmakologických postupů, zůstává indikována v situaci, kdy je žádoucí neuroprotektce a synchronizace s ventilátorem u agresivních ventilačních režimů (benzodiazepiny, propofol, opiáty) a NMBA.
7. **Krátkodobé použití NMBA** při současné sedaci, zejména v iniciální fázi těžkých forem ARDS s excesivním inspiračním drivem, může mít protektivní vliv před vznikem ventilator-induced lung injury (VILI) [24].
8. **Alternativní nefarmakologické postupy** šetří použití farmak (slovní a taktilní kontakt mezi pacientem a ošetřujícími, zajištění prostředí pro klidný spánek s eliminací hluku, falešných alarmů). Včasná mobilizace a přítomnost rodiny je součástí této strategie.
9. Panuje všeobecná a stoupající **averze k použití omezovacích prostředků,** které jsou v liberální společnosti vnímány velmi negativně [25].

Tab. 1 Vedlejší účinky nejčastěji používaných farmak k A/S

	Midazolam	Propofol	Opidy	Dexmedetomidin
Prodlení fáze odvykání	+		+	
Deprese dechu	+	+	+	
Hypotenze	+	+		+
Kumulace	+		+	
Obstipace			+	
Dezorientace	+		+	

Účinná sedace. Účinná odpověď.



Spolehněte se na **dexdor**®:

- udržuje mírnou až střední sedaci*
- zlepšuje zvládnutelnost pacienta*
- napomáhá lepší komunikaci s pacientem*
- zkracuje čas do extubace*



*Sedativum pro lepší komfort
a spolupráci pacienta*

* Jakob S et al. JAMA 2012;307(11):1151-1160, Riker RR et al. JAMA 2009; 301(5):489-99

Zkrácená informace o přípravku: Dexdor 100 mikrogramů/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** dexmedetomidini hydrochloridum ekvivalentní dexmedetomidinum 100 mikrogramů/ml koncentráty. PL: chlorid sodný, voda na injekci. **Indikace:** Sedace dospělých pacientů na JIP, pokud není vyžadována úroveň sedace hlubší než je vybuzení v reakci na verbální stimulaci. **Dávkování a způsob užívání:** Jen pro nemocniční použití na JIP. **dexdor**® musí podávat odborný zdravotnický pracovník se zkušenostmi s léčbou pacientů vyžadujících intenzivní péči. **dexdor**® se musí podávat pouze jako zředěná intravenózní infuze pomocí kontrolovaného infuzního přístroje. Návod na ředění je uveden v SPC. Pacienti, kteří jsou intubováni a dostali sedativum, se na dexmedetomidin převádí s počáteční rychlostí infuze 0,7 mikrogramu/kg/h, která se dále upravuje dle reakce pacienta v rozmezí od 0,2 do nejvýše 1,4 mikrogramu/kg/h pro dosažení požadované úrovně sedace. U oslabených pacientů je možná nižší počáteční rychlost infuze. U pacientů s poškozením jater lze zvážit snížení udržovací dávky. Použití zaváděcí dávky se nedoporučuje. S používáním přípravku **dexdor**® delším než 14 dní nejsou zkušenosti. **Upozornění:** Během infuze přípravku **dexdor**® se musí provádět nepřetržitě monitorování srdce, u neintubovaných pacientů i monitorování respirace. **dexdor**® se nesmí používat jako indukční činidlo pro intubaci ani k poskytování sedace při použití myorelaxancia. **dexdor**® není vhodný u pacientů vyžadujících nepřetržitou hlubokou sedaci nebo u pacientů s těžkou kardiovaskulární nestabilitou. Je třeba dbát opatrnosti u pacientů s preexistující bradykardií a u těžkých neurologických poruch. Mimořádná péče je nutná u pacientů s preexistující hypotenzí, hypovolemií, chronickou hypotenzí nebo sníženou funkční rezervou. Dohled nad léčbou a monitoring je třeba zvláště u pacientů s poruchou periferní autonomní činnosti, s ischemickou chorobou srdeční nebo těžkou cerebrovaskulární chorobou. **dexdor**® by se neměl používat jako jediná léčba při status epilepticus. Léčbu je nutné ukončit v případě vytrvalé nevysvětlitelné horečky. **dexdor**® by neměl být podáván v těhotenství a kojení. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. Pokročilý srdeční blok (stupeň 2 nebo 3) bez zajištění kardiostimulací. Nekontrolovaná hypotenze. Akutní cerebrovaskulární příhoda. **Významné interakce:** Současné podávání dexmedetomidinu s anestetiky, sedativy, hypnotiky a opiáty pravděpodobně povede k zesílení účinku. Při souběžné léčbě přípravky, které vyvolávají hypotenzní nebo bradykardické účinky, mohou být tyto účinky zvýšeny. Dexmedetomidin může interagovat s CYP enzymy. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: hypotenze, hypertenze, bradykardie. Časté: ischemie, infarkt myokardu, tachykardie, hyperglykémie, hypoglykémie, agitace, nevolnost, zvracení, sucho v ústech, abstinenční syndrom, hypertermie. Méně časté uvedeny v SPC. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Po naředění má být přípravek použit okamžitě. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Orion Corporation, Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finsko. **Registrační číslo:** EU/1/11/718/001-007. **Datum registrace:** 16.9.2011. **Datum poslední revize textu:** 21.3.2013. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz SPC, bod 4.2). Přípravek je poskytován výhradně při ústavní péči a je plně hrazen ze zdravotního pojištění, pojištěnec se na úhradu přípravku poskytovaného při ústavní péči (hospitalizace) nepodílí. Informace o podmínkách úhrady Vám podají zástupci společnosti Orion Pharma. Určeno pro odbornou veřejnost. Před použitím přípravku si, prosím, přečtěte Souhrn údajů o přípravku (SPC). Další informace získáte na adrese: Orion Pharma s.r.o., Zelený pruh 95/97, 140 00 Praha 4, nebo na tel: 227 027 263, fax: 227 230 661, e-mail: orion@orionpharma.cz, www.orionpharma.cz. Datum zpracování: 8/2013.

www.dexdor.eu

10. **Protokol „bez sedace“** používající jen jako rescue medikaci haloperidol (zvýšený osobní dohled u lůžka vedl ve srovnání se sedací propofolem a midazolamem ke zkrácení délky umělé plicní ventilace), ale rovněž k nárůstu výskytu deliria. Aplikovatelnost podobných postupů je třeba prověřit v dalších multicentrických studiích [26].

7. DLOUHOBÉ DŮSLEDKY A/S

- **PRIS** (několikadenní podání propofolu): blokáda mitochondriálních systémů (metabolická acidóza, akutní renální insuficience, rhabdomyolýza, myoglobinurie, hyperpyrexie, hyperlaktémie)
- **Adrenální insuficience**: důsledek podání etomidátu (v poslední době nebyl při jednorázovém podání tento vliv potvrzen) [27]
- **Riziko posttraumatické stresové reakce (PTSD)**: kombinace anamnestických psychogenních faktorů, vliv sedativ a fyzických omezovacích prostředků na výskyt halucinací: benefit denního přerušení sedace)
- **Delirium**: jeho výskyt na JIP je častý, je provázen zvýšenou morbiditou (negativní vliv na orgánové funkce, kvalitu života a mortalitu). Vedle farmakologických prostředků jsou předmětem výzkumu omezujících jeho výskyt i nefarmakologické prostředky, mj. časná mobilizace. K objektivizaci jeho výskytu existují skórovací schémata (CAM-ICU a ICDS) [28, 29].
- Použití alfa₂ agonistů je ve srovnání s benzodiazepiny provázeno nižším výskytem deliria.
- **Srovnávací studie dexmedetomidinu**
MENDS: Dexmedetomidin vs. lorazepam [30]
SEDCOM: Dexmedetomidin vs. midazolam [31]
MIDEX/PRODEX:
Dexmedetomidin vs. midazolam/propofol: Dexmedetomidin zkracuje dobu umělé plicní ventilace (vs. midazolam), zkracuje dobu intubace (vs. midazolam), zlepšuje komunikaci s pacientem (vs. propofol i midazolam), ale jsou častější vedlejší oběhové účinky (hypotenze, bradykardie) [32].
- **Okulní difúzní poškození mozku** se signifikantním zhoršením kognitivních funkcí s delším odstupem po dimisi (zhoršení globální a regionální mozkové perfuze a oxidační stres)
- **Strategie omezující výskyt kognitivní dysfunkce** v souvislosti s kritickým onemocněním zahrnují: haloperidol, gabapentin, donezepil (acetylcholin), dexmedetomidin, rHuEPO, xenon (NMDA), NXY-059 (cyklosporin), hypotermie [33].

- Sedativní medikace ovlivňuje imunokompetenci (vrozená je podporovaná alfa₂ agonisty, získaná je kompromitována opioidy) [34].

ZÁVĚR

Současný pohled na problematiku analgosedace u kriticky nemocných preferuje takové formy A/S, jejichž výsledkem je spokojený, klidný a spolupracující pacient, s dostatečnou adekvátní analgezií, jenž je schopný časně fyzioterapie a včasné mobilizace z lůžka. Použití hluboké sedace (eventuálně svalové relaxace) je dnes po překonání nejakutnější fáze onemocnění spíše na ústupu. Kromě eliminace bolesti a stresu (optimálně najednou) sleduje A/S i sekundární cíle, jako jsou snížení dechové práce, eliminace asynchronie s ventilátorem nebo snížení ICP.

1. Prioritní je dosažení adekvátní míry analgezie (objektivní schémata a protokoly sledující její efektivitu, popř. tzv. self reporting) se používají nedostatečně.
2. K dosažení tzv. kooperativní sedace je dexmedetomidin vhodnější než midazolam (nebo jiné benzodiazepiny) jednak pro duální efekt (sedace a analgezie), a jednak pro nižší výskyt delirií.
3. Benzodiazepiny by měly být rezervovány pro hlubší sedaci, při požadavku na amnézii a v situacích, kdy oběhová nestabilita vylučuje použití propofolu nebo alfa₂ agonistů; vhodnější je jejich bolusová aplikace.
4. Pro kontinuální sedaci jsou vhodné propofol, opioidy, alfa₂ agonisté.
5. Odlišení potřeby analgezie, anxiolýzy (s indikací sedace) a antipsychotik u delirantních stavů u pacientů na umělé plicní ventilaci bývá v praxi obtížné.
6. Za všech okolností je třeba usilovat o redukci jednotlivých komponent A/S, především její sedativní složky s vědomím, že dosavadní důkazy svědčí o vlivu redukce sedativní medikace na zkrácení doby léčby na JIP a rychlejším překonání kritického onemocnění [35].

V následující sérii edukačních článků věnovaných sedaci bude podán přehled problematiky analgosedace v kontextu současných doporučení publikovaných v odborném tisku:

1. Protokoly pro sledování hloubky sedace, monitorování analgezie a deliria.
2. Přehled farmak používaných k analgosedaci
3. Dlouhodobé nežádoucí účinky sedace (delirium, kognitivní dysfunkce).
4. Základní principy moderní analgosedace podle aktuálních doporučení.

Literatura

1. Dellinger, R., Levy, M., Rhodes, A., Annane, D. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.*, 2013, 41, 2, p. 580–637.
2. Christensen, M. Noise levels in a general intensive care unit: a descriptive study. *Nurs. Crit. Care*, 2007, 12, 4, p. 188–197.
3. Ramsay, M. A., Savege, T. M., Simpson, B. R., Goodwin, R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br. Med. J.*, 1974, 22, 2, 5920, p. 656–659.
4. Park, G. Remifentanyl in the ICU: a new approach to patient care. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 2002, 13, p. 313–320.
5. Fudickar, A., Bein, B. Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva Anesthesiol.*, 2009, 75, 5, p. 339–344.
6. Crankshaw, D. P., Chan, C., Leslie, K., Bjorksten, A. R. Remifentanyl concentration during target-controlled infusion of propofol. *Anaesth. Intensive Care*, 2002, 30, 5, p. 578–583.
7. Geller, E., Halpern, P., Barzelai, E., Sorkine, P., Lewis, M. C., Silbiger, A., Nevo, Y. Midazolam infusion and the benzodiazepine antagonist flumazenil for sedation of intensive care patients. *Resuscitation*, 1988, 16, Suppl: S31–S39.
8. Kress, J. et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N. Eng. J. Med.*, 2000, 18, 342, 20, p. 141–147.
9. Augustus, R., Ho, K. Meta-analysis of randomised controlled trialson daily sedation interruption for critically ill adult patiens. *Anaesth. Intensive Care*, 2011, 39, 3, p. 401–409
10. Brook, A. D., Ahrens, T., Schaiff, R., Sherman, G., Shannpn, W., Kollef, M. Effects of a nursing implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit. Care Med.*, 1999, 27, 12, p. 2609–2615.
11. Mehta, S., Burry, L., Cook, D., Fergusson, D. et al. Daily Sedation Interruption in Mechanically Ventilated Critically Ill Patients Cared for With a Sedation Protocol. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2012, 308, 19, p. 1985–1992.
12. Jacobi, J., Fraser, L., Coursin, D., Riker, R. et al. Clinical practice guideliens for the sustained use of sedatives and anaglesics in the critically ill patiens. *Critic. Care Med.*, 2002, 30, 1, p. 119–140.
13. Barr, J., Fraser, G., Puntillo, K., Ely, E. Clinical paractice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med.*, 2013, 41, 1, p. 263–306.
14. Dexdor. Product Monograph. Orion Pharma 2012.
15. Jun, O., Katsunori Yamamoto, Shigefumi Koike, Mutsuo Onodera, Hideaki Imanaka, Masaji Nishimura Sleep quality of mechanically ventilated patients sedated with dexmedetomidine. *Intensive Care Med.*, 2012, 38, p. 1982–1989.
16. Milbrandt, E. B., Kersten, A., Kong, L., Weissfeld, L. A., Clermont, G., Fink, M. P., Angus, D. Haloperidol use is associated with lower hospital mortality in mechanically ventilated patients. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, 1, p. 226–229.
17. Courlans, H. Breraking Neew: FDA issues new warning for Haldol: NYU Langone On Line *Journal of Medicine*. 2007, Sept 21.
18. Skrobik, Y. K., Bergeron, N., Dumont, M., Gottfried, S. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, 3, p. 444–449.
19. Marshall, J., Finn, C., Theodore, A. *Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay. Critical Care Medicine*, 2008, 36, 2, p. 427–433.
20. Girard, T., Kress, J., Fuchs, B. et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008, 371, p. 126–134.
21. O'Connor, M., Bucknall, T., Manias, E. Sedation management in Australian and New Zealand intensive care units: doctors' and nurses' practices and opinions. *Am. J. Crit. Care*, 2010, 19, 3, p. 285–295.
22. Muellejans, J., Matthey, T., Scholpp, J., Schill, M. Sedation in the intensive care unit with remifentanyl/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Critical. Care*, 2006, 10:R91.
23. Morandi, A., Brummel, N., Wesley, E. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the 'ABCDE' approach. *Current. Opinion in Critical. Care*, 2011, 17, 1, p. 43–49.
24. Papazian, L., Forel, J., Gacouin, A., Penot-Ragon, C. et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363, 12, p. 1107–1116.
25. De Jonghe, B., Constantin, J. M., Chanques, G., Capdevila, X., Lefrant, J. Y., Outin, H., Mantz, J. Physical restraint in mechanically ventilated ICU patients: a survey of French practice. *Intensive Care Med.*, 2013, 39, 1, p. 31–37.
26. Strøm, T., Martinussen, T., Toft, P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *The Lancet*, 2010, 375, 9713, p. 475–480.
27. McPhee, L., Badawi, O., Fraser, G. Single-dose etomidate is not associated with increased mortality in ICU patients with wepsis: Analysis of a large electronic ICU databáze. *Critical Care Medicine*, 2013, 41, 3, p. 774–783.
28. Ely, E. W., Inouye, S. K., Bernard, G. R., Gordon, S. et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*, 2001, 286, 21, p. 2703–2710.
29. Bergeron, N., Dubois, M. J., Dumont, M., Dial, S., Skrobik, Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.*, 2001, 27, 5, p. 859–864.
30. Pandharipande, P., Pun, B., Herr, D., Maze, M. et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *JAMA*, 2007, Dec 12, 298, 22, p. 2644–2653.
31. Riker, R. R., Shehabi, Y., Bokesch, P. M., Ceraso, D. et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*, 2009, Feb 4, 301, 5, p. 489–499.
32. Jakob, S. M., Ruokonen, E., Grounds, R. M., Sarapohja, T. et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*, 2012, Mar 21, 307, 11, p. 1151–1160.
33. Milbrandt, E., Angus, D. Bench-to-bedside review: Critical illness-associated cognitive dysfunction – mechanisms, markers, and emerging therapeutics. *Critical Care*, 2006, 10, p. 238.
34. Pandharipande, P., Girard, T., Sanders, R., Thompson, J., Maze, M., Ely, E. W. Comparison of sedation with dexmedetomi-

POSTGRADUÁLNÍ VZDĚLÁVÁNÍ

dine versus lorazepam in septic ICU patients. *Critical Care*, 2008, 12, Suppl 2, P275.

35. Patel, S., Kress, J. Sedation and Analgesia in the Mechanically Ventilated Patient. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2012, 185, 5, p. 486–497.

Konflikt zájmů: Autor článku přednesl honorovanou přednášku Hledání optimálního protokolu sedace na sympoziu Orion Pharma v rámci 15. postgraduálního kurzu sepse a MODS, Ostrava 5.–8. února 2013, a získal grant Orion Pharma k účasti na ISICEM v březnu 2013. Publikace akutálního článku vznikla podporou společnosti Orion Pharma.

Adresa pro korespondenci:

Prim. MUDr. Ivan Herold
ARO, Klaudiánova nemocnice
V. Klementa 147/23
293 01 Mladá Boleslav
e-mail: ivan.herold@onmb.cz

SAVE THE DATE!

Departments of Anesthesiology from Canada (Winnipeg and Manitoba), Germany (Leipzig), and the United States (New York) present

The 31st and ½ Symposiums: Clinical Update in Anesthesiology, Surgery and Perioperative Medicine

With International Faculty, Poster Presentations, Industrial Exhibits
and Simulation-Based Workshops with Team Training

Course Directors: Drs. George Silvay, Joerg Ender, and Hilary Grocott

LAS VEGAS, NEVADA

Bellagio, AAA Five Diamond Award Winner

October 17 – 20, 2013

Immediately following the ASA Annual Meeting in San Francisco, CA



**For information contact:
george.silvay@mountsinai.org**