

Opioidy (pediatrie)

Opioidy patří k nejčastěji používaným látkám v anesteziologii a v pooperační terapii bolesti. Rozlišujeme mezi **endogenními** opioidy (enkefaliny, endorfiny a dynorfiny), **přírozně se vyskytujícími** opioidy (součástí opiové šťávy) a **syntetickými** opioidy (fentanyl). Nejdůležitějším žádoucím účinkem opioidů je **výrazná analgezie**. Dalšími účinky jsou **dechová deprese, sedace, povznesená nálada a snížená motilita GIT, nausea a zvracení i změny vegetativních a endokrinních funkcí**. Účinky opioidů jsou zprostředkovány reakcí s **opiodními receptory**, u kterých rozeznáváme tři hlavní typy: **μ, κ, δ** receptory.

Pro účely intenzivní péče a anestezie jsou **používány především: fentanyl, remifentanyl, alfentanyl a sufentanyl**.

Nejdůležitější **indikace** k užití opioidů jsou:

- doplnění účinku inhalačních anestetik;
- analgetická komponenta TIVA;
- primární „anestetikum“ u rizikových pacientů;
- pooperační terapie bolesti;
- premedikace;
- analgosedace: např. pacientů na UPV.

Souhrnný název opioidy zahrnuje všechny agonisty a antagonisty s morfinomimetickým účinkem přírodního i syntetického původu.

Endogenní opiodní peptidy se váží na opiodní receptory, u kterých v současnosti rozlišujeme 3 třídy:

- **μ-receptor:** aktivací μ-receptorů dochází k analgezii (především supraspinální), euforii, miose, dechové depresi, potlačení kašle a obstipaci;
- **κ-receptor:** zprostředkují analgezii na spinální i supraspinální úrovni;
- **δ-receptor:** zprostředkují analgezii na spinální i supraspinální úrovni.

Všechny 3 typy receptorů se nenacházejí pouze v centrálním nervovém systému, nýbrž také na periférii.

Klasifikace opiodů podle receptorového účinku

Účinek opioidů vzniká působením na jeden nebo více typů receptorů ve specifických tkáních. Ligandy působí jako agonisté a mají vysokou intrinsickou aktivitu nebo jako parciální agonisté s malou intrinsickou aktivitou nebo také jako antagonisté bez intrinsické aktivity. Podle toho můžeme rozlišit **3 skupiny opiodů**:

- **čistí agonisté:** morfin, pethidin, fentanyl, remifentanyl, alfentanyl a sufentanyl – jsou čisté selektivní agonisté na μ-receptoru, jejich analgetický účinek vzniká primárně aktivací μ-receptoru, stejně tak jako dechová deprese, miosa, snížení GIT motility a euforie;
- **parciální agonisté:** buprenorfin – aktivuje částečně a selektivně μ-receptor, má menší maximální účinek, ale analgeticky je 30x silnější než morfin;
- **smíšené agonisté-antagonisté:** nalbufin, pentazocin – jsou parciální agonisté na κ-receptoru a antagonisté na μ-receptoru, selektivní κ-agonisté působí analgeticky na supraspinální úrovni, ale také dysforicky a psychomimeticky (dezorientačně a depersonalizačně);
- **antagonisté:** naloxon je čistý selektivní antagonist na μ-receptorech, ve velmi vysokých dávkách se však váže i na κ a δ-receptory.

Farmakologické účinky - obecná charakteristika

Žádoucí dávka opioidů, resp. plazmatické koncentrace, musí být vždy individuálně zjištěna. Protože se v průběhu operace nebo invazivních výkonů mění intenzita bolestivých podnětů, mění se podle toho také spotřeba opioidů.

Pro lékaře jsou nejdůležitější **centrální a nežádoucí účinky**:

- analgezie,
- ospalost,
- pocit dobré pohody až euforie,
- dechová deprese,
- svalová rigidita,
- miosa (vysoké dávky vedou patognomicky ke „špendlíkovému“ zúžení zornic),
- útlum kašlacího reflexu,
- nausea a zvracení.

Účinky opioidů jsou **závislé na velikosti dávky**. Terapeutické dávky vedou k útlumu bolesti nebo k analgezii a ospalosti. Dochází ke snížení sekrece slin, občas se vyskytuje svědění v obličeji.

Analgezie

Bolest tlumící nebo bolest vyřazující účinek opioidů je vysoce selektivní. Jiné smyslové vjemy, jako dotek, vibrace, zrak, sluch, nejsou ovlivněny. Trvalá, tupá bolest je lépe tlumena než ostrá, intermitentní bolest (např. koliky). Při vysokém dávkování můžeme prakticky každou bolest úplně potlačit, ovšem za současného výskytu dechové deprese nebo apnoe. **Analgetický účinek** opioidů probíhá na spinální úrovni a na četných supraspinálních místech CNS, pravděpodobně také na periferních opioidních receptorech. Opioidy **i ve velmi vysokých dávkách nevyřazují spolehlivé vědomí** a musí být proto kombinovány s i.v. anestetiky nebo sedativy – hypnotiky. Kromě toho opioidy **nevyvolávají amnesii**.

Dechová deprese

Všechny opioidy vedou již v analgetických dávkách k dechové depresi, pravděpodobně **na základě přímého tlumivého účinku na dechová centra v medulla oblongata**. Dechová deprese způsobená opioidy je závislá na dávce a je zesílena chybějící stimulací nebo spánkem nebo současným přívodem i.v. anestetik a sedativ. **Smrt předávkováním** opioidy je téměř výhradně v příčinné souvislosti s **centrálním útlumem dýchání**.

Klinicky se manifestuje dechová deprese, vždy podle velikosti dávky, následujícím způsobem: snížení dechové frekvence zpočátku se zvýšeným dechovým objemem → snížení dechové frekvence s poklesem dechového objemu → těžká bradypnoe → apnoe.

Premedikace opioidem **zvyšuje arteriální pCO₂** o cca 5–10 mmHg. U pacientů s nitrolebeční hypertenzí, onemocněním plic nebo instabilním kardiovaskulárním systémem je však i tato hyperkapnie nebezpečná.

Opioidy potlačují kašlací reflex, a tím zvyšují riziko bronchiální obstrukce, atelektáz a hypoxémie. U některých pacientů vyvolání zvracení při současném silném útlumu kašlacího mechanismu ještě zvyšuje nebezpečí plicní aspirace.

Svalová rigidita

Opioidy mohou zvýšit svalový tonus až k svalové rigiditě. **Postiženy jsou především svaly hrudníku, břicha a hrtanu**. Rigidita začíná většinou během 60–90 sekund po i.v. injekci opioidu nebo se začátkem ztráty vědomí. Při maximálně vyjádřené svalové rigiditě vzniká současně apnoe, takže je zapotřebí UPV.

Vysoké dávky nebo rychlá injekce usnadňují vznik svalové rigidity, naopak předchází indukce anestezie s intravenosním anestetikem nebo inhalačním anestetikem tomu zabraňuje.

Abnormální fleční pohyby jednotlivých svalových skupin až k **tonicko-klonickým pohybům** četných svalů končetin, které se podobají generalizovaným křečovým záchvatům, mohou být také vyvolány účinkem opioidů.

Neuroexcitační projevy

Opioidy mohou vyvolat excitační projevy, které se mohou manifestovat jako **nystagmus, flektování jednotlivých končetin nebo tonicko-klonická aktivita svalů trupu a končetin**. **Fentanyl** může ve velmi vzácných případech vést k **deliriu a ke grand-mal aktivitě**, rovněž tak sufentanyl.

Nausea a zvracení

Nauzea a zvracení **patří k typickým nežádoucím účinkům opioidů** a jiných μ -receptorových agonistů. Nejsou závislé na způsobu podání ani na druhu opioidu. Opioidy indukovaná nevolnost může být redukována podáním droperidolu nebo fenothiazinu.

Tolerance a závislost

Kontinuální přívod opioidů v delším časovém úseku **vede k vývoji tolerance**, resp. k návyku na CNS účinky: délka účinku se zkracuje, analgetické, sedativní, euforické a dechové depresorické účinky se oslabují. Rychlost a rozsah vývoje tolerance se zdá být proporcionální s výší dávky. Mezi jednotlivými opioidy však existují rozdíly. **U vysoce účinných opioidů**, jako je fentanyl nebo sufentanyl, **se vyvíjí menší tolerance** než u méně silných opioidů jako je morfin. Tolerance může být prolomena zvýšením dávky opioidu. **Vysazení opioidu po delší časový úsek zabrání vzniku tolerance**.

Chronický přívod opioidů vedle tolerance vede rovněž k závislosti. **Náhlé vysazení** opioidů po delším podávání vede k **abstinenčnímu syndromu**.

Kardiovaskulární účinky

Opioidy patří vzhledem ke svým **velmi malým nežádoucím kardiovaskulárním účinkům** k nejčastěji používaným farmakům u kardiovaskulárně rizikových pacientů.

Opioidy snižují krevní tlak, především arteriální vazodilatací a poklesem venosního návratu. Hypotenze může být korigována elevací končetin, volumoterapií, nicméně při déletrvajícím léčbě opioidy je často nutná podpora vazokonstriktory. Opioidy **snižují srdeční frekvenci**. Ne vzácně se vyvíjí po intravenosním podání především alfentanylu nebo remifentanylu výrazná bradykardie, která vyžaduje léčení. Při současném podání propofolu může být bradykardie ještě zesílena. **Opioidy navozená bradykardie může být odstraněna podáním atropinu**.

Účinky na gastrointestinální systém

Opioidy stimulují cirkulární hladkou svalovinu GIT a urogenitálního traktu, zatímco propulsivní aktivitu tlumí rytmickými kontrakcemi podélné svaloviny. Výsledkem mohou být spasmy a obstipace.

Opioidy **snížují produkci žaludeční kyseliny a snižují motilitu žaludku.** Opioidy **snížují sekreci žluči a pankreatu a zpožďují trávení potravy v tenkém střevě.** Ve žlučových cestách opioidy zvyšují tlak, a tím **zamezují vyprázdnění žluči do tenkého střeva.** V urogenitálním traktu prostřednictvím navozené detruzorosfinkterické dyssynergie **vedou k retenci moče.**

Ostatní účinky

Opioidy **v kožní oblasti vedou k vazodilataci.** Morfin a polosyntetické opioidy, jako petidin a některá analoga, **mohou uvolňovat histamin z bazofilů. Uvolnění histaminu** je pravděpodobně závislé na dávce a **vede k vazodilataci s poklesem krevního tlaku.** Může být ovlivněno předchozím podáním kombinace blokátorů H1 a H2, nikoli však naloxonem. **Typickým vedlejším účinkem opioidů je dále svědění.**

Interakce s ostatními farmaky

Hypnotika

Kombinace opioidů s hypnotiky, resp. i.v. anestetiky, vede většinou ke sníženému dávkování obou skupin farmak k **navození bezvědomí.** Při dechově depresorickém a kardiovaskulárním účinku opioidů můžeme při kombinaci s hypnotiky očekávat synergický účinek. **Dechová deprese je zesílena,** rovněž tak hypotenzní účinek a u propofolu také často bradykardizující účinek.

Inhalační anestetika

Všechny μ -agonisté snižují minimální alveolární koncentraci inhalačního anestetika. Obráceně zesilují inhalační anestetika centrální účinky opioidů, včetně synergismu při dechové depresi. Účinky kombinace na vegetativní, endokrinní a kardiovaskulární funkce jsou komplexní, protože četné faktory, jako spontánní dýchání nebo UPV, výskyt nebo chybění bolestivých podnětů, hrají důležitou roli.

Neuroleptika

Kombinaci opioidů s neuroleptikem (droperidol) nazýváme **neuroleptanalgezií = stav analgezie a neurolepsie při zachovaném vědomí.** Kombinace obou skupin farmak **vede k hypotenzii a oslabení sympatických reflexních reakcí** na sympatické podněty, zatímco dechová deprese je primárně podmíněna pouze opioidem. Tracheální intubace nepatří k standardním postupům při neuroleptanalgezii.

Balancovaná anestezie

Tento v současné době **nejčastěji používaný postup intubační anestezie** má několik farmakologických komponent:

- silný opioid: fentanyl, alfentanil, sufentanil, remifentanil;
- inhalační anestetikum: oxid dusný nebo izofluran, sevofluran;
- nedepolarizující svalové relaxans.

Podstatnou výhodou balancované anestezie proti čisté inhalační anestezii je **kvalitnější chirurgická analgezie,** při sníženém dávkování a s menšími kardiovaskulárními účinky.

Fentanyl

Fentanyl se **váže na μ -receptor** podobně jako morfin, má však 50–100x silnější účinek.

Farmakologické vlastnosti

Fentanyl je velmi **silně lipofilní** a rychle **proniká hematoencefalickou bariérou.** Po injekci bolusu v nízké dávce 1–3 ug/kg je délka účinku fentanylu většinou méně než 1 hodinu. Při vysoké dávce (> 20 ug/kg) neklesají plazmatické koncentrace během distribuční fáze do subterapeutické oblasti a fentanyl se stává dlouhodobě působící látkou. Také opakovaná bolusová injekce vede k prodlouženému účinku. **Vysoké dávky však vedou k výrazné svalové rigiditě,** která negativně ovlivňuje dostatečnou ventilaci nebo jí dokonce brání.

Indikace a dávkování fentanylu

Nejčastěji je fentanyl používán **k suplementaci inhalačních anestetik,** dále jako **analgetická komponenta TIVA,** jako suplementum pro i.v. anestetika při indukci anestezie nebo k **analgoosedaci pacientů na UPV.**

Dávkování:

- 1–3 ug/kg i.v. jako bolus u pacientů bez UPV, 5–10 ug/kg i.v. jako bolus u pacientů na UPV;
- analgoosedace pacientů na UPV: kontinuální dávka 4–10 ug/kg/hod;
- potlačení reakce na intubaci: 1–5 ug/kg i.v. před injekcí hypnotika.

Alfentanyl

Síla jeho účinku odpovídá asi čtvrtině analgetické potence fentanylu, **délka účinku** je však **kratší**.

Farmakologické vlastnosti

Účinek alfentanylu **nastupuje velmi rychle a trvá jen krátce**. Maximální analgetický a dechově depresorický účinek nastupuje za méně než 2 minuty, délka účinku i.v. bolusu v nízké dávce je často jen 15 minut nebo dokonce kratší, u vyšších dávek musíme počítat s prodloužením účinku. Farmakodynamické účinky alfentanylu odpovídají v podstatě účinkům fentanylu. Látka **může vést k výrazné bradykardii**, která ještě může být zesílena současným podáním propofolu. **Krevní tlak může**, zvl. při rychlé injekci a kombinaci s intravenosními hypnotiky, **zřetelně klesnout**. Dechová deprese po alfentanylu trvá kratší dobu než po fentanylu.

Indikace a dávkování alfentanylu

Vzhledem ke svému krátkému účinku je alfentanyl **používán** především **pro kratší výkony** (méně než 15 minut délky), ale také jako **analgetická komponenta TIVA**. Ovšem v tomto směru je výhodnější použití remifentanylu.

Dávkování:

- počáteční bolus při krátkých výkonech: 3–5–10–(15) ug/kg i.v., při opakovaném podání 1/3–1/2 výchozí dávky;
- před intubací v úvodu 30–50 ug/kg během 5 minut.

Sufentanil

Sufentanil má **7–10x silnější analgetický účinek než fentanyl**. Je t.č. nejsilnějším analgetikem používaným v klinické praxi. **Účinek nastupuje rychleji** než u fentanylu a **trvá kratší dobu**.

Farmakologické vlastnosti

Farmakodynamické spektrum odpovídá fentanylu, alfentanilu a remifentanilu. V zásadě musíme po podání vyšších dávek počítat v pooperační fázi s několikahodinovou dechovou depresí a s výraznou analgezií.

Sufentanil je **vysoce selektivní agonista μ -receptorů** s odpovídajícími farmakodynamickými účinky této skupiny. **Vyšší dávky** (1–2 ug/kg) vedou často k výrazné **svalové rigiditě a myoklonickým záškubům**.

Indikace a dávkování sufentanylu

Sufentanil je většinou používán jako **doplněk balancované anestezie**, je vhodný rovněž k **analgoedaci pacientů na UPV**. Podávání sufentanylu by mělo být **vyhrazeno jen pro pacienty se zajištěním dýchacích cest**.

Dávkování:

- bolusová dávka: 0,3–0,5–(1) ug/kg i.v.;
- před intubací: 0,3–1 ug/kg i.v. cca 1–3 minuty před intubací;
- analgoedace pacientů na UPV: kontinuální dávka 0,5–2–3 ug/kg/hod. i.v.

Remifentanil

Remifentanil je (podobně jako fentanyl, alfentanil nebo sufentanil) **i.v. opioid s čistě agonistickým účinkem na μ -opioidní receptor a menší vazbou na receptory κ , ω , δ** . Účinek nasedá rychle a trvá jen velmi krátce.

Farmakologické vlastnosti

Odbourávání remifentanilu probíhá **kontinuálně v krvi a tkáních** nespecifickými plazmatickými a tkáňovými **esterázami, a tím nezávisle na činnosti ledvin a jater**. Vylučování remifentanilu je nezávislé na délce infuze v protikladu ke všem ostatním opioidům. Tomu odpovídá skutečnost, že dávkování remifentanylu můžeme rychle přizpůsobit různým požadavkům. I po velmi dlouho trvající infuzi jsou veškeré μ -receptorem zprostředkované účinky, včetně dechové deprese, stejně tak rychle ukončeny jako po krátkodobém podávání.

Při více než 30% nadváze se snižuje pro remifentanil centrální clearance. Jestliže dávkujeme remifentanil podle skutečně zjištěné tělesné hmotnosti, musíme počítat s prodloužením účinku. Proto by se mělo u těchto pacientů zvolit **dávkování podle ideální tělesné hmotnosti**.

Analgetický účinek remifentanilu odpovídá analgetickému účinku fentanyl, zatímco sufentanil je přibližně 6–10 x účinnější. Jako všechny μ -agonisté **redukuje** také remifentanil **hodnotu MAC obecně užívaných inhalačních anestetik**. Remifentanil **způsobuje**, jako ostatní μ -agonisté v závislosti na dávce, **dechovou depresi až apnoe**. Za povšimnutí stojí, že sedativní a dechově depresivní účinek leží tak blízko sebe, že již sedativně působící dávky (0,06–2 ug/kg/min) mohou vyvolat dechovou depresi. Ale i po použití velmi vysokých dávek – v protikladu k ostatním opioidům – je v pooperační fázi jenom velmi malé riziko dechové deprese, když pacient nabyl vědomí a spontánní dýchání se obnovilo.

Remifentanil **může**, jako ostatní μ -agonisté, **zvýšit svalový tonus až k svalové ztuhlosti**. **Pokles krevního tlaku a bradykardie** jsou typické kardiovaskulární nežádoucí účinky remifentanilu.

TIVA

Totální intravenosní anestezie (TIVA) je definována jako **technika celkové anestezie, při které** – v protikladu ke kombinované anestezii – **používáme výhradně i.v. farmaka s cílem navodit bezvědomí, analgezii, amnezii, svalovou relaxaci a dosáhnout kontroly sympatoadrenergických reakcí**.

Z hlediska farmakologických vlastností je pro TIVA **nejvhodnější kombinace remifentanilu a propofolu**.

Praktický postup:

- Premedikace atropinem 0,02 mg/kg (nejlépe i.m.) z důvodu předejití bradykardie až asystolie při laryngoskopii při podráždění vagu.
- Začátek infuze remifentanilu v individuálně přizpůsobeném dávkování, např. 0,1–0,25–0,5 ug/kg/min. a infuzí propofolu rychlostí 5–6 mg/kg/hod. Abychom zkrátili indukční fázi, může být anestezie bezprostředně po začátku účinku remifentanilu uvedena bolusem propofolu.
- Po intubaci: redukce rychlosti remifentanilu asi na 0,1 ug/kg/min. a rychlosti propofolu na 2–4 mg/kg/hod.
- Až k bolestivému podnětu (kožní řez, kanylace, punkce): zvýšení rychlosti infuze remifentanilu na 0,2 ug/kg/min. nebo více – podle potřeby.
- Ve fázích intenzivní chirurgické stimulace zvýšení rychlosti infuze remifentanilu na 0,5 ug/kg/min nebo dokonce více.

Protože **remifentanil se nekumuluje** a jeho účinek může být rychle ukončen, můžeme udržovat infuzi remifentanilu až ke konci operace nebo několik minut před jejím koncem. Naopak **nevýhodou velmi rychlého ukončení účinku remifentanilu je výskyt bolesti v časně fázi po bolestivém výkonu** => zahájení terapie analgetiky již krátce před ukončením operace (použita mohou být centrální a/nebo nesteroidní analgetika).

Naloxon

Účinek opioidů můžeme antagonistovat **specifickými antagonisty**, které jsou **deriváty opia**. Klinicky je nejčastěji používán při antagonistování účinku opioidů naloxon.

Naloxon je čistý opiátový antagonist bez agonistického účinku, tzn. nepůsobí jako opioid ani nezesiluje účinky opioidů. Látka **působí kompetitivně antagonisticky na všech opioidních receptorech, ale nejvyšší afinitu má k μ -receptorům**. **Blokáda je reverzibilní a může být následnou injekcí agonisty zrušena**.

Indikace a dávkování

Naloxon je **indikován u stavů s přebytkem opioidů**, např. v pooperační době s dechovou depresí a omezením vědomí nebo diferenciálně diagnosticky **u komatozních stavů nejasné etiologie**. Naloxon **u pacientů závislých na opioidech může vyvolat abstinenční syndrom**.

Dávkování:

- opakovaně **i.v.** nebo nárazově 0,1 mg/kg, maximálně do 2 mg pro dospělou osobu ! – v tomto případě předtím intubovat a UPV → zajistit normokapii (pokud se stav nezlepší po 2.–3. dávce, je nutno hledat jinou příčinu).

Naloxon může být podán i.v. nebo i.m. Po i.v. injekci je antagonistována dechová deprese způsobená opioidy do 1–2 minut, rovněž tak analgetický a sedativní účinek. Často se neoslovitelní pacienti probouzejí bleskově. **Po vyšších nárazových dávkách může významně stoupnout TK a srdeční frekvence**, vyskytnout se mohou **poruchy srdečního rytmu či plicní edém**. Proto je **vhodnější titrační dávkování**. **Délka účinku** nepřesahuje většinou **45–60 minut**. Jestliže jsme podali vysoké dávky opioidů, musíme počítat s možným návratem dechové deprese po uplynutí této doby. Proto je žádoucí odpovídající **kardiopulmonální monitoring** těchto pacientů po dostatečně dlouhou dobu.

Odkazy

Související články

- Anestezie (pediatrie)
- Nitrožilní anestetika (pediatrie)

- Inhalační anestezie (pediatrie)
- Neuroleptika (pediatrie)
- Benzodiazepiny (pediatrie)
- Morfin
- Ekvianalgetické dávky opioidů
- Opioidní analgetika

Zdroj

- HAVRÁNEK, Jiří: *Farmakologie v intenzivní péči*.