

Doporučení pro analgezii a sedaci u kriticky nemocných dětí přijatých na JIP

Divák J. (KARIM FNO, LF OU)





REVIEW

Open Access

Recommendations for analgesia and sedation in critically ill children admitted to intensive care unit



Angela Amigoni^{1*} , Giorgio Conti², Alessandra Conio³, Manuela Corno⁴, Paola Claudia Fazio¹, Federica Ferrero⁵, Marta Gentili^{6,7}, Cristina Giugni⁸, Manuela L'Erario⁸, Maristella Masola¹, Paola Moliterni⁹, Giuseppe Pagano¹⁰, Zaccaria Ricci⁸, Stefano Romagnoli¹¹, Beatrice Vasile¹², Francesca Vitale², Geremia Zito Marinosci¹³ and Maria Cristina Mondardini¹⁴

Doporučení pro analgezii a sedaci u kriticky nemocných dětí přijatých na JIP

- I. Analgésie a sedace**
- II. Obtížná analgosedace**
- III. Neuromuskulární blokáda**
- IV: Spánek**
- V. Delirium**
- VI. Abstinenční syndrom**
- VII. Pediatrická paliativní sedace**
- VIII. Analgésie a sedace u dětských pacientů s neurovývojovým postižením**

I/1: Analgézie a sedace

Jako strategii první linie navrhujeme optimalizaci analgezie pomocí opiátů a přijetí alfa agonistů jako sedativ, přičemž benzodiazepiny považujeme za druhou linii.

➤ Remifentanil:

- podporuje rychlejší odvykání od ventilace ve srovnání s fentanylem
- ideální opiát u ventilovaných kojenců kvůli nízkému riziku akumulace
- vzhledem k jeho ultrakrátkému poločasu se zvyšuje riziko rozvoje tolerance a hyperalgie, zejména při vysokých dávkách

I/1: Analgémie a sedace

➤ Genetický polymorfismus:

- podporuje individuální variabilitu lékové odpovědi a možnost vzniku chronické bolesti
- byly identifikovány facilitační a ochranné genotypy, některé z nich korelovaly s účinností analgetik, jiné s rozvojem toxicity.

➤ Benzodiazepiny:

- léky působící na receptor kyseliny γ -aminomáselné (GABA) mohou podporovat neurotoxický účinek zejména u pacientů mladších 3 let
- přímá a na dávce závislá souvislost benzodiazepinů s rozvojem deliria u kriticky nemocných dětí

I/1: Analgésie a sedace

- **Barbituráty:** indikace u status epilepticus, v procedurální sedaci a u dětských mozkových traumat s refrakterní intrakraniální hypertenzí
- **alfa-agonisté: dexmedetomidin**
 - v roce 2015 Italská léková agentura (AIFA) připustila použití dexmedetomidinu u kriticky nemocných dětí refrakterních na konvenční terapii
 - děti na UPV: terapie první volby+ strategie před extubací

I/2: Jsou protokoly analgosedace užitečné u dětí přijatých na JIP?

- přijmout protokoly analgezie a sedace k podávání minimální účinné dávky analgetik a sedativ ke snížení tolerance a výskytu obtížné analgezie/sedativy
- s opatrností zvážit každodenní přerušení sedace
- údaje o dospělých uvádějí účinnost protokolů analgezie a sedace při snižování komplikací pobytu na JIP
- **každodenní přerušení sedace** nezkrátilo dobu trvání mechanické ventilace, pobyty na JIP ani množství sedativ a bylo spojeno se zvýšenou mortalitou
- **protokoly založené na střídání léků, analgetik a/nebo sedativ** dnes nenacházejí oporu v literatuře

I/3 Jaké je adekvátní monitorování analgosedace u dětských pac. přijatých na JIP?

- u dětských pacientů přijatých na JIP doporučujeme pravidelně monitorovat pomocí ověřených nástrojů úrovně analgosedace.
- **odlišit: bolest x distres x abstinenční sy x delirium** u kriticky nemocných dětí je náročné, protože symptomy – v závislosti na věku pacienta – často nejsou specifické a mohou se překrývat.
- je prioritně důležité zahrnout do každého protokolu analgezie a sedace pravidelné sledování pacientů s validovanými stupnicemi pro hodnocení:
 - úrovně analgezie, sedace
 - přítomnost abstinenčního sy
 - přítomnost deliria

II. Obtížná analgosedace

- neexistují žádná **jedinečná kritéria pro definici obtížné analgosedace**:
- **model pro predikci obtížné analgosedace** a rozdělili související proměnné do tří skupin:
 1. proměnné související se sedací
 2. proměnné související s nežádoucími účinky.
 3. demografické/diagnostické proměnné

II. Obtížná analgosedace

Model pro predikci obtížné analgosedace

1. Proměnné související se sedací:

- potřeba použít více **než tři sedativní léky**
- přítomnost nedostatečné sedace trvající déle než 2 hodiny
- potřeba zvýšit sedativní dávky vyšší než 90 percentilů vzhledem k obvyklé počáteční dávce
- potřeba podávat pacientovi přerušované dávky neuromuskulárních blokátorů, aby se adaptoval na ventilátor.

II. Obtížná analgosedace

Model pro predikci obtížné analgosedace

2. Proměnné související s nežádoucími účinky:

- podezření na delirium
- neplánovaná extubace
- neplánované odstranění invazivních vstupů
- paradoxní reakce na sedaci

II. Obtížná analgosedace

Model pro predikci obtížné analgosedace

3. Demografické/diagnostické proměnné:

- 21 trizomie
 - předchozí sedace
 - nekomunikující pacienti
 - index tělesné hmotnosti vyšší než 90° centil
 - nádorové onemocnění, středně těžké postižení, bronchiolitida.
- (+ přítomnost prodloužené UPV)

II/1 Jaká analgosedativa jsou užitečná při obtížné analgosedaci?

Třetí linie léčby při obtížné analgosedaci:

Jaké receptory?

- GABA receptor
- N-methyl-D-aspartátový (NMDA) receptor, s možným rizikem neurotoxicity.

Ketamin

- kontinuální infuze ketaminu může hrát roli jako adjuvans u dětí, které jsou obtížně sedativní **se zlepšením** plicní poddajnosti a oxygenace a **minimálními nežádoucími účinky** (nystagmus, návaly horka, jedna zpráva o hypertenzi)
- vykazuje dobrý bezpečnostní profil zejména u pacientů s **bronchospasmem** díky bronchodilatačnímu účinku tohoto léku
- může snižovat rozvoj tolerance k opioidům

II/1 Jaká analgosedativa jsou užitečná při obtížné analgosedaci?

Třetí linie léčby při obtížné analgosedaci:

Propofol:

- neměl by se používat v pediatrickém věku v kontinuální infuzi, zejména kvůli riziku rozvoje syndromu infuze propofolu
- nicméně dávka nižší než 4 mg/kg/h byla hlášena jako bezpečná, pokud infuze netrvá déle než 48 hodin.

Sevofluran:

- byl použit u PICU jako adjuvans k infuzi morfinu se systémem AnaConDa, čímž se u většiny pacientů dosáhlo odvykání od jiných sedativ.
- potvrdila jeho účinnost při odvykání od sedace a ventilace u kriticky nemocných dětí připravených k extubaci, ale velmi rozrušených a postižených WS
- v současné době není jasná nejúčinnější dávka a tolerovaná délka léčby

II/1 Jaká analgosedativa jsou užitečná při obtížné analgosedaci?

Třetí linie léčby:

Levomepromazin:

- existuje jen málo studií o účinnosti jako sedativního léku u pediatrické populace přijaté na JIP
- v současné době by mohl být použit ve stavech agitovanosti refrakterních na jinou léčbu

Při obtížné analgezií/sedaci navrhuje použít ketamin, vzhledem k jeho dobrému bezpečnostnímu profilu.

III. Neuromuskulární blokáda

III/1: Jaká je indikace k použití neuromuskulární blokády u dětí přijatých na JIP?

Použití neuromuskulárních blokátorů u pacientů s těžkou respirační insuficiencí a přetrvávající asynchronií pacient-ventilátor navzdory opatřením přijatým k omezení míry asynchronie.

- Pediatric Cardiac Intensive Care Society **neuvádí konkrétní indikace použití NMBA**, ale zdůrazňuje, že:
 - hyponatremie, hypokalemie a hypokalcémie mohou zvýšit svůj účinek
 - hypermagnezémie jej může snížit.
- prospektivní studie na dětech ventilovaných déle než 24 hodin a léčených NMBA v kontinuální infuzi uvádí **redukci tloušťky bráničního svalu**,

III/2 Jaké je adekvátní monitorování analgosedace u dětských pacientů přijatých na JIP a léčených neuromuskulárními blokátory?

u pacientů léčených neuromuskulárními blokátory navrhujeme monitorovat úroveň sedace kontinuálně počítačem zpracovávaným EEG s ohledem na omezení a dostupnost přístroje

IV. Spánek

IV/1 Jaká je nejlepší strategie pro optimalizaci spánku u dětských pacientů přijatých na JIP?

➤ Farmakologická léčba:

- **melatonin a Dex.** k prevenci a léčbě změn spánku na JIP není v dětském věku podložena důkazy podloženými důkazy
- **haloperidol a zolpidem u dětských popálených pacientů:** některé pozitivní účinky na délku a kvalitu spánku byly hlášeny při použití sekvenčního podání

➤ Nefarmakologická léčba: u novorozenců

- používání hnízd, houpacích sítí, jemný dotek, manipulace, protokoly založené na omezení hluku a kontrole světla, zapojení rodičů do péče o pacienta, **účinnost na kvalitu spánku podloženou důkazy**

IV/1 Jaká je nejlepší strategie pro optimalizaci spánku u dětských pacientů přijatých na JIP?

U všech pediatrických pacientů přijatých na JIP doporučujeme osvojit si strategie prevence změn spánku, zejména nefarmakologických (relaxační techniky, zapojení rodičů, kontrola faktorů prostředí)

V. Delirium

- Existují tři podtypy dětského deliria:
 - a/hyperaktivní b/hypoaktivní c/smíšené
- nástup dětského deliria je často pozorován během prvních tří dnů po přijetí na JIP
- delirium u více než 20 % hospitalizovaných na JIP.
- na JIP byla obecná prevalence deliria 25 %, 53 % u ventilovaných dětí
- nejvyšší prevalence byla hlášena u kriticky nemocných dětí postižených zánětlivými/infekčními onemocněními
- přítomnost deliria zvyšuje náklady na přijetí na PICU, nezávisle na délce přijetí, závažnosti pacienta a věku

V/1 Je důležité pracovat na rizikových faktorech dětského deliria na JIP?

Doporučujeme pracovat na ovlivnitelných rizikových faktorech, zejména omezit užívání benzodiazepinů.

➤ Neovlivnitelné rizikové faktory pro rozvoj dětského deliria:

- předškolní věk, UPV,, kognitivní deficit, vrozená kardiopatie, jaterní insuficience, závažnost při přijetí, léčba vazopresory nebo antiepileptiky a pobyt na JIP delší než 5

➤ ovlivnitelné faktory pro rozvoj dětského deliria:

léčba benzodiazepiny!!!!(doba aplikace+dávka), použití omezovacích prostředků a imobilizace pacienta, přítomnost hluku, přítomnost světla, úprava rytmu spánků-bdění, nepřítomnost rodičů během pobytu na JIP, léčba anticholinergiky

➤ preventivní balíčky pro delirium s cílem snížit jeho výskyt u kriticky nemocných dětí

V/2 Jaká je nejlepší strategie pro použití u dětského deliria?

Navrhujeme založit léčbu dětského deliria na maximalizaci preventivních balíčků.
Antipsychotika mohou být použita s pečlivým zvážením kontraindikací.

- těžištěm strategie je **identifikace a léčba rizikových faktorů**.
- **farmakologická léčba**: následuje terapie pro dospělé, vzhledem k nedostatku a nízké kvalitě literatury v dětském věku.
 - **Antipsychotika**: lze užít off-label , off-label pro indikaci a někdy i věk.(kontrola ekg-QT interval))
 - **Haloperidol**: hlásil nežádoucí účinky, i když bylo dávkování správné a hladina(obsazení dopaminergního receptoru D2
 - **Olanzapin, risperidon a quetiapin** byly použity u pediatrického deliria s dobrou účinností ve studiích nízké kvality
 - **Dexmedetomidin**: rovněž lze užít v léčbě dětského deliria.

V/3 Jaké je adekvátní monitorování deliria u dětských pacientů přijatých na JIP?

- Doporučujeme pravidelné sledování deliria u kriticky nemocných dětí každý den pobytu na JIP pomocí ověřených nástrojů
- v současnosti pouze třetina PICU používá nástroje k monitorování deliria
 - CAM-ICU) pro dospělé
 - Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (pCAM-ICU)
 - Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD)
 - Preschool Confusion Assessment Method for ICU (psCAM-ICU)
 - Sophia Observation Symptoms-Pediatric Delirium (SOS-PD)

VI. Abstinenční syndrom

- Prodloužená infuze opiátů a benzodiazepinů prostřednictvím farmakodynamických mechanismů **desenzibilizace receptorů a up-regulace excitačních intracelulárních drah podporuje toleranci.**
- **Tolerance:**
 - potřeba zvýšit dávky pro dosažení terapeutického účinku
 - spojena se závislostí, tedy nutností podat látku, aby se předešlo abstinenčním příznakům
- **Abstinenční syndrom (WS):** soubor příznaků v důsledku náhlého zastavení nebo příliš rychlého odvykání od léků navozujících toleranci a/nebo závislost. Je charakterizována příznaky centrálního neurologického systému, gastrointestinálního traktu a autonomního nervového systému.
- **Incidence opiátových a benzodiazepinových WS:** 22,6- 64,6 %

VI/1 Je důležité pracovat na rizikových faktorech dětského WS na JIP?

- Doporučujeme pracovat na ovlivnitelných rizikových faktorech WS, zejména se vyhnout odstavení vyššímu než dennímu snížení o 20 % vzhledem k počáteční dávce.
- nejznámějšími rizikovými faktory dětského WS jsou:
 - doba infuze léků
 - kumulativní dávky:
 - některé studie však uváděly rozvoj WS poté, co infuze trvala méně než 5 dní
 - WS způsobený dexmedetomidinem je hlášen po 48 hodinách infuze a neexistují žádné údaje o tom, jak tento lék nahradit

VI/2: Jaké jsou nejlepší strategie v pediatrického WS?.

Doporučujeme léčit abstinenční příznaky dalšími bolusy léku, který je považován za odpovědný za symptomy, a upravit plán odvykání

myslet na WS v průběhu analgetické a sedativní léčby s cílem: minimalizace rizikových faktorů a pracovat na těch ovlivnitelných

➤ **Prevence:**

- význam **protokolů řízených sestrami** při snižování kumulativních dávek, zejména benzodiazepinů, prostřednictvím zvýšeného používání ověřených monitorovacích nástrojů
- použití alfa agonistů snižuje analgetické a sedativní kumulativní dávky

VI/3. Jaké je adekvátní monitorování WS u dětských pacientů přijatých na JIP?

Doporučujeme pravidelné sledování abstinenčních příznaků u kriticky nemocných dětí léčených analgetiky a/nebo sedativy déle než 72 hodin, za použití ověřených nástrojů.

- diagnostika WS a hodnocení účinnosti její léčby jsou na JIP náročné, **vzhledem k :**
 - překrývání symptomů nedostatečné analgezie nebo sedace,
 - přítomnosti deliria
 - diskomfortu vyvolaného faktory prostředí (hluk, světlo...)
 - přítomnosti jiných patologických stavů
- abstinenční příznaky opiátů a benzodiazepinů se překrývají

VII. Pediatrická paliativní sedace(PPS)

- **Definice:** záměrné podávání sedativ ke zmírnění **jednoho nebo více refrakterních symptomů** s cílem snížit povědomí dítěte na konci jeho života
- **Symptom je refrakterní:** pokud jakákoli možná léčba selže nebo pokud není k dispozici žádná metoda k jeho zmírnění v přiměřené době, kterou může umírající dítě tolerovat:
- **Refrakterní symptom:** dyspnoe, únava, delirium,, křeče, zvracení
- **Cílem PPS:** není podporovat smrt během terminální fáze života, ale zmírnit bolest a distres v důsledku refrakterních fyzických symptomů, pokud neexistuje jiná terapeutická možnost

VII/1: Jaké jsou strategie organizace pro provádění adekvátního PPS?

Doporučujeme provést PPS včasné definování interdisciplinárního plánu dohodnutého s rodiči

- péče a plánování konce života jsou klíčové nejen pro dítě, ale i pro rodiče
- musí být vytvořen jasný a multidisciplinární plán péče
- zásadní je komunikace s rodiči

VII/2 : Jaká je terapeutická strategie pro získání adekvátního PPS?

- Navrhujeme přijmout personalizovanou strategii k dosažení PPS u dětí, aby byla zajištěna maximální účinnost pomocí dávek přizpůsobených pacientovi.
- v současné době neexistuje jedinečná terapeutická strategie k provádění PPS
- pokud pacient vykazuje extrémní agitovanost, úzkost nebo dušnost, je použití **midazolamu** spojeného s **morfinem** v mnoha publikacích považováno za **strategii první volby**
- Jako terapie **druhé nebo třetí linie** byla podávána: **neuroleptika, barbituráty, propofol a nově dexmedetomidin, haloperidolu**
- **Propofol**: účinné použití propofolu zejména u dospívajících nebo v případě, že strategie první linie byla neúčinná: rozmezí: **0,5 až 16 mg/kg/h**
- **Ketamin** se u dětí používá ke kontrole silné bolesti s cílem snížit eskalaci opiátů nebo snížit neuropatickou bolest

VIII/1.jaké je adekvátní monitorování analgezie a sedace u dětských pacientů s opožděným vývojem přijatých na JIP?

U dětí s opožděným vývojem navrhujeme přijmout ověřené nástroje ke sledování:

- úrovně sedace
- přítomnosti deliria
- přítomnosti abstinenčního syndromu

na JIP, s ohledem na jejich omezení a zapojení pečovatелů.

VIII/2:jaká je ideální komunikace s rodiči kriticky nemocných dětí přijatých na JIP z hlediska analgezie a sedace

- Doporučuje se rodičům vysvětlit význam analgezie a sedace a off-label léků.
- Pokud analgezie a sedace trvaly déle než 48 hodin, doporučujeme informovat rodiče o riziku abstinčního syndromu a rozvoje deliria.
- **Problém „off-label“ analgetik a sedativ:** V dětském věku se mnoho léků podává s ohledem na dávku pro dospělé. V těchto případech neexistuje žádná autorizace od národních nebo mezinárodních protidrogových agentur. Z tohoto důvodu jsou velmi potřebné studie k získání farmakologických údajů u novorozenců a dětí. V současnosti je bohužel mnoho léků v dětském věku mimo označení. Etické, ekonomické, biologické a fyziologické faktory pacientů ztěžují propagaci studií souvisejících s tímto tématem.
- **Zapojení rodičů** je u dětských pacientů přijatých na JIP prioritou. Přístup k rodině podle modelu péče zaměřené na rodinu je účinným a vždy využitelným nástrojem. Nezbytnými kroky je poskytnout rodičům srozumitelné informace popisující „co se děje“ a „co bude dítě cítit“,

Závěr

➤ v dětském věku:

- je literatura týkající se analgezie a sedace nedostatečná
- kvalita studií je poměrně nízká

Závěr

1. indikace **ke snížení užívání benzodiazepinů jako sedativ první volby**
2. **preferování alfa agonistů** jako účinné a bezpečné možnosti spojené s opiáty ke krytí bolesti
3. **hodnocení analgosedace** klíčovým bodem:
 - pro zajištění nejlepší péče o pacienty,
 - pro udržení přiměřené úrovně pohodlí
 - pro identifikaci deliria a abstinčního syndromu.
4. **Přístup k pacientům s opožděným vývojem**, který vyžaduje vhodné nástroje, aby byly vhodně zhodnoceny z hlediska bolesti a sedace.
5. Pozornost na **kvalitu spánku** pacientů, nejen na snížení výskytu deliria
6. Význam **paliativní sedace** a **nejleúčplné komunikace s rodiči** pší strategie k jejímu dosažení v prostředí PICU
7. důležitost za účelem vysvětlení významu analgezie a sedace a jejich rizik.