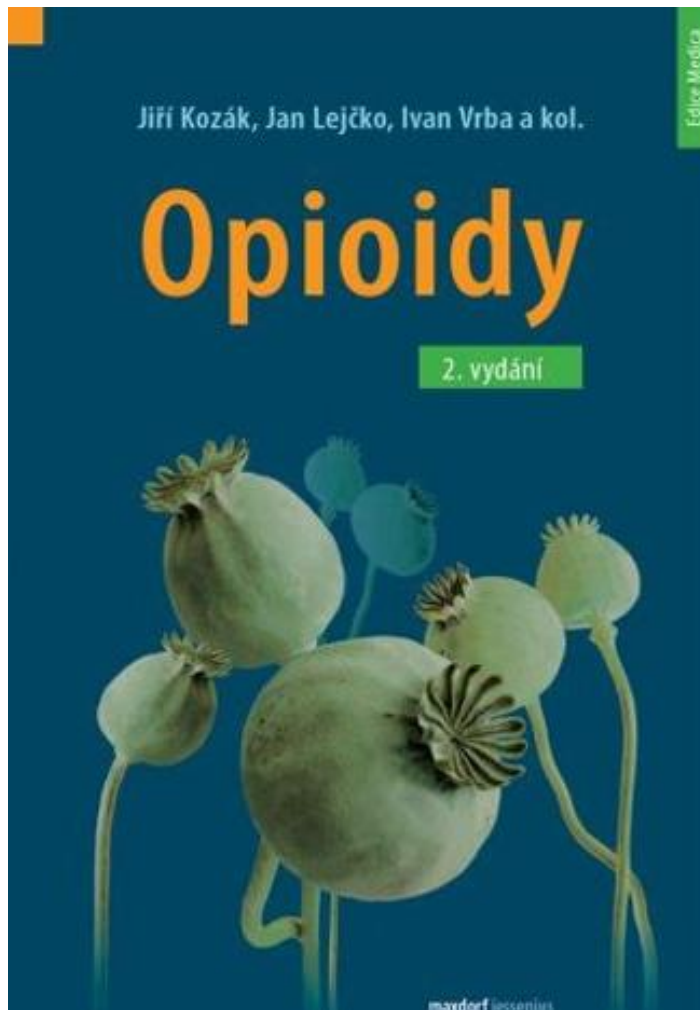


Opiátová a neopiátová analgetika

MUDr. Michal Horáček
KARIM 2. LF UK
Katedra AIM IPVZ
Praha

9. 9. 2024

Literatura



695 Kč

520 Kč

Autor	<u>Kozák Jiří, Lejčko Jan, Vrba Ivan</u>
Vydání	2. přepracované a doplněné vydání
Formát	165 × 240 mm
Edice	Medica
Vazba	pevná
Počet stran	504
Rok vydání	2021
Zaměření	odborná lékařská veřejnost
ISBN	978-80-7345-664-1
EAN	9788073456641
Kategorie	<u>Algeziologie; Bolest</u>

<https://eshop.maxdorf.cz/opioidy/>

Review Article



All about pain pharmacology: what pain physicians should know

Kyung-Hoon Kim¹, Hyo-Jung Seo¹, Salahadin Abdi², and Billy Huh²

¹Department of Anesthesia and Pain Medicine, School of Medicine, Pusan National University, Yangsan, Korea

²Department of Pain Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Received February 8, 2020

Revised March 12, 2020

Accepted March 13, 2020

Correspondence

Kyung-Hoon Kim

Department of Anesthesia and Pain
Medicine, Pusan National University
Yangsan Hospital, 20 Geumo-ro,
Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea
Tel: +82-55-360-1422
Fax: +82-55-360-2149
E-mail: pain@pusan.ac.kr

From the perspective of the definition of pain, pain can be divided into emotional and sensory components, which originate from potential and actual tissue damage, respectively. The pharmacologic treatment of the emotional pain component includes antianxiety drugs, antidepressants, and antipsychotics. The anti-anxiety drugs have anti-anxious, sedative, and somnolent effects. The antipsychotics are effective in patients with positive symptoms of psychosis. On the other hand, the sensory pain component can be divided into nociceptive and neuropathic pain. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and opioids are usually applied for somatic and visceral nociceptive pain, respectively; anticonvulsants and antidepressants are administered for the treatment of neuropathic pain with positive and negative symptoms, respectively. The NSAIDs, which inhibit the cyclo-oxygenase pathway, exhibit anti-inflammatory, antipyretic, and analgesic effects; however, they have a therapeutic ceiling. The adverse reactions (ADRs) of the NSAIDs include gastrointestinal problems, generalized edema, and increased bleeding tendency. The opioids, which bind to the opioid receptors, present an analgesic effect only, without anti-inflammatory, antipyretic, or ceiling effects. The ADRs of the opioids start from itching and nausea/vomiting to cardiovascular and respiratory depression, as well as constipation. The anticonvulsants include carbamazepine, related to sodium channel blockade, and gabapentin and pregabalin, related to calcium blockade. The antidepressants show their analgesic actions mainly through inhibiting the reuptake of serotonin or norepinephrine. Most drugs, except NSAIDs, need an up-dose titration period. The principle of polypharmacy for analgesia in case of mixed components of pain is increasing therapeutic effects while reducing ADRs, based on the origin of the pain.

Key Words: Analgesics; Anticonvulsants; Antidepressive Agents; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Carbamazepine; Gabapentin; Neuralgia; Nociceptive Pain; Opioids; Polypharmacy; Pregabalin; Serotonin.



LÉČBA AKUTNÍ POOPERAČNÍ BOLESTI

Autoři: Ivo Kříkava^{1,2}, Viktor Kubricht³, Jan Lejčko⁵, Jiří Málek⁴, Pavel Ševčík^{1,6}, Petr Štourač^{1,2,7}

Recenzenti: Martina Kosinová^{1,2,7}, Jiří Kozák⁸

20 stran



Čtvrté aktualizované a doplněné vydání úspěšné monografie podává základní přehled problematiky pro všechny zdravotníky, kteří přicházejí do kontaktu s pacientem v perioperačním období. Autoři zde předkládají doporučení pro léčbu pacientů rozdělená podle předpokládané intenzity pooperační bolesti a rovněž i nezbytná základní teoretická východiska. Nechybějí ani kapitoly týkající se specifík pooperační analgezie u dětí, kojících matek, osob s chronickou bolestí, geriatrických a ambulantních pacientů. Závěrečná kapitola se zabývá organizací léčby pooperační bolesti ve zdravotnických zařízeních v podmínkách ČR. Uvedená doporučení jsou koncipována jako možné návody řešení pro určité modelové situace. Konkrétní postupy zůstávají v zodpovědnosti ošetřujícího lékaře. Se vzrůstajícím vzděláním zdravotních sester je nepochybné, že budou mít stále větší a významnější úlohu ve sledování a poskytování pooperační analgezie. Autoři věří, že i pro ně a další zájemce o tuto problematiku například z řad studentů bude knížka užitečným zdrojem informací.

Nový přístup k opioidům



Koepke EJ et al.: The rising tide of opioid use and abuse: the role of the anesthesiologist. Perioper. Med. 2018; 7: 16

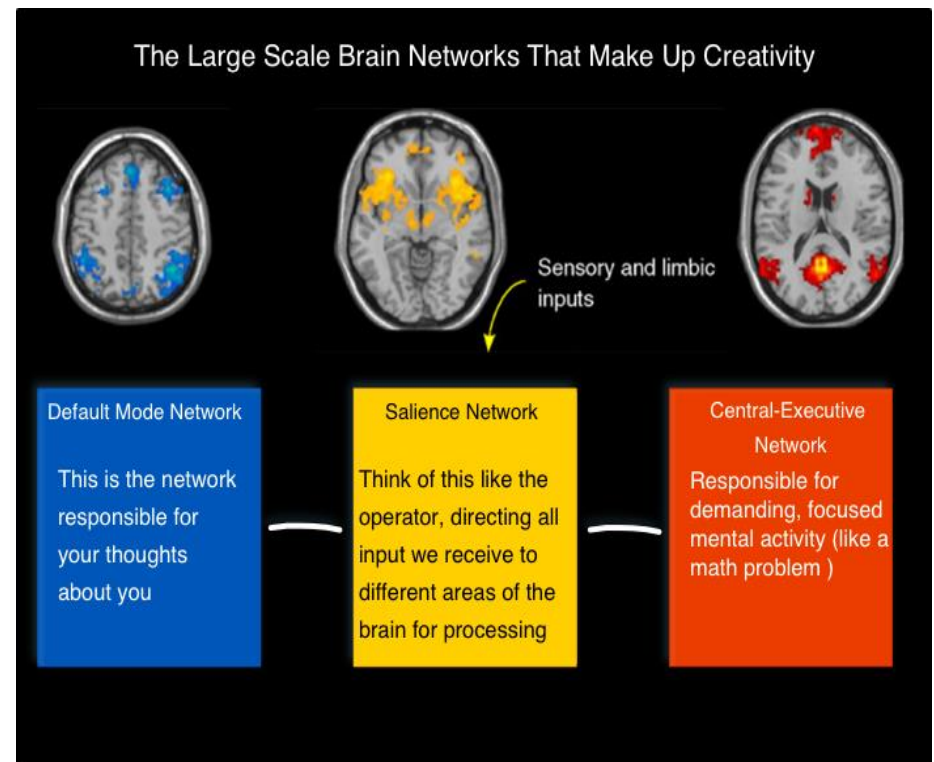
* Thota RS et al.: Opioid free onco-anesthesia: Is it time to convict opioids? A systematic review of literature.

J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2019 Oct-Dec; 35(4): 441–452.

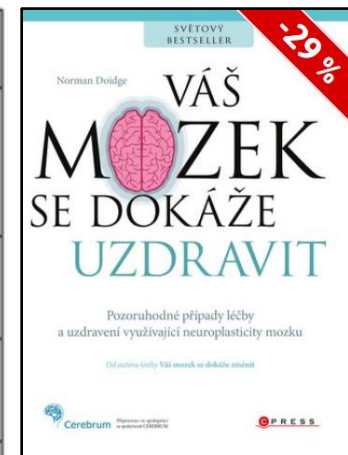
- základní info o bolesti
- opioidy: opioid-based x opioid-free x opioid-sparing anest.
- měření antinocicepce
- multimodální analgezie včetně pooperační (opioidy od 3. POD → chronic OUD)*
OUD = opioid use disorder

Základní informace

- 15 % kůry CNS reaguje na nociceptivní podněty
Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, pain, negative moods, and behavior selection. Neuron 2015;87:474-91.
- salience network
(insula, gyrus cinguli)
špatná funkce může přispívat vzniku chronické bolesti
Borsook D et al.: Pain and analgesia: the value of salience circuits. Prog Neurobiol 2013;104:93-105.
- kongenitální analgezie
dosud 20 případů



Hlavní oblasti mozku, kde se zpracovává bolest	
Somatosenzorická 1 a 2 (smyslové mapy částí našeho těla)	<i>Bolest; hmat, vnímání teploty, tlaku, polohy, vibrací, pocit pohybu</i>
Prefrontální oblast	<i>Bolest; exekutivní funkce, kreativita, plánování, empatie, jednání, citová rovnováha, intuice</i>
Přední cingulární kůra	<i>Bolest; emocionální sebekontrola, sympatická kontrola, detekování problémů, řešení problémů</i>
Temenní parietální lalok	<i>Bolest; smyslové, zrakové, sluchové vnímání; zrcadlové neurony (neurony, které se aktivují, když uvidíme pohyb u jiných lidí), vnitřní poloha stimulů, poloha vnějšího prostoru</i>
Doplňková motorická oblast	<i>Bolest; plánovaný pohyb, zrcadlové neurony</i>
Amygdala	<i>Bolest; emoce, emoční paměť, emoční reakce, rozkoš, zrak, čich, emoční extrémy</i>
Insula	<i>Bolest; uklidňuje amygdalu (oblast mozku hned nad sebou); teplota, svědění, empatie, emoční sebeuvědomění, smyslné doteky, spojuje emoce s tělesnými vjemy, zrcadlové neurony, zhnusení</i>
Zadní cingulární kůra	<i>Bolest; zrakově-prostorové schopnosti, vyvolávání autobiografických vzpomínek</i>
Hipokampus	<i>Pomáhá ukládat vzpomínky na bolest</i>
Orbitofrontální kortex	<i>Bolest; vyhodnocuje, jestli je něco příjemné nebo nepříjemné, empatie, porozumění, citové naladění</i>

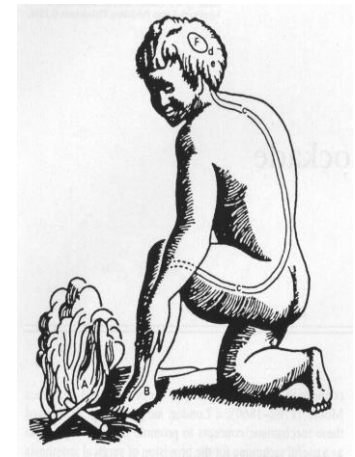


Doidge N: Váš mozek se dokáže uzdravit. Cpress Brno 2017

Definice bolesti

- subjektivní nepříjemný smyslový a emocionální zážitek spojený se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně, nebo popisovaný termíny takového poškození
an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage (**IASP 1979**)
- Bolest je to, co pacient za bolest považuje, v místech, kde sám ukazuje.
Mc Caffey 1990
- nepříjemná smyslová a emocionální zkušenost spojená se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně nebo podobná té, která je se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně spojena
an unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage (**IASP 2020**)
- bolest a nocicepce jsou dva různé pojmy,
bolest nelze odvodit pouze z aktivity senzorických neuronů

Teorie bolesti



- **karteziánský model:** problémy u:
 - fantomová bolest x analgezie při poraněních
 - nespecifická bolest zad (bez průkazu patologie), fibromyalgie

- bolest nociceptivní (akutní) x neuropatická (chronická)
 - somatická: ASA, paracet., NSAID
 - povrchní
 - hluboká
 - viscerální: opioidy
 - + příznaky (antikonvulziva)
 - - příznaky (antidepresiva)

- úleva od bolesti: klinicky významná = snížení $\geq 30\%$
 1. v noci (spánek)
 2. na lůžku přes den
 3. při pohybu a kašli

*John T et al.: Defining the clinically important difference in pain outcome measures. Pain. 2000;88:287–294.

Teorie bolesti

- karteziánský model: bolest jako počitek
- Moskowitz: chronická bolest je naučená bolest
- **neuromatrixová teorie**
vícerozměrná zkušenost (vjem) vyvolaná charakteristickými „neurosignaturami“ vzorců nervových impulzů generovaných široce rozšířenou neuronovou sítí v mozku (iniciace smyslovými vstupy i nezávisle)
- **bolest nociplastická** vzniká změnou nocicepce, a to i bez jasného důkazu skutečného nebo hrozícího poškození tkáně, které způsobuje aktivaci periferních nociceptorů, nebo i bez důkazu o nemoci nebo lézi somatosenzorického nervového systému způsobujícího bolest“.

Základní informace

- chronická bolest (> 3 měsíce) 20-50 % světové populace
- chronická pooperační bolest desítky % pacientů
- **špatně zvládnutá akutní bolest po operaci je jedním z nejsilnějších prediktorů vzniku chronické pooperační bolesti, **jenže** zvyšování dávek opioidů může problém jen zhoršit**
- chronická bolest koreluje s poklesem kognice, urychluje AD (dysfunkce noradrenerg. systému + neuroinflamace s aktivací mikroglie: M1 ↔ M2)
Cao S et al.: The link between chronic pain and Alzheimer's disease.
J Neuroinflammation. 2019 Nov 6;16(1):204.
- **opioidní paradox**: čím více opioidů peroperačně, tím vyšší jejich potřeba po operaci (? jiná studie)
Mulier J: Opioid free general anesthesia: A paradigm shift?
Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2017;64(8):427-430

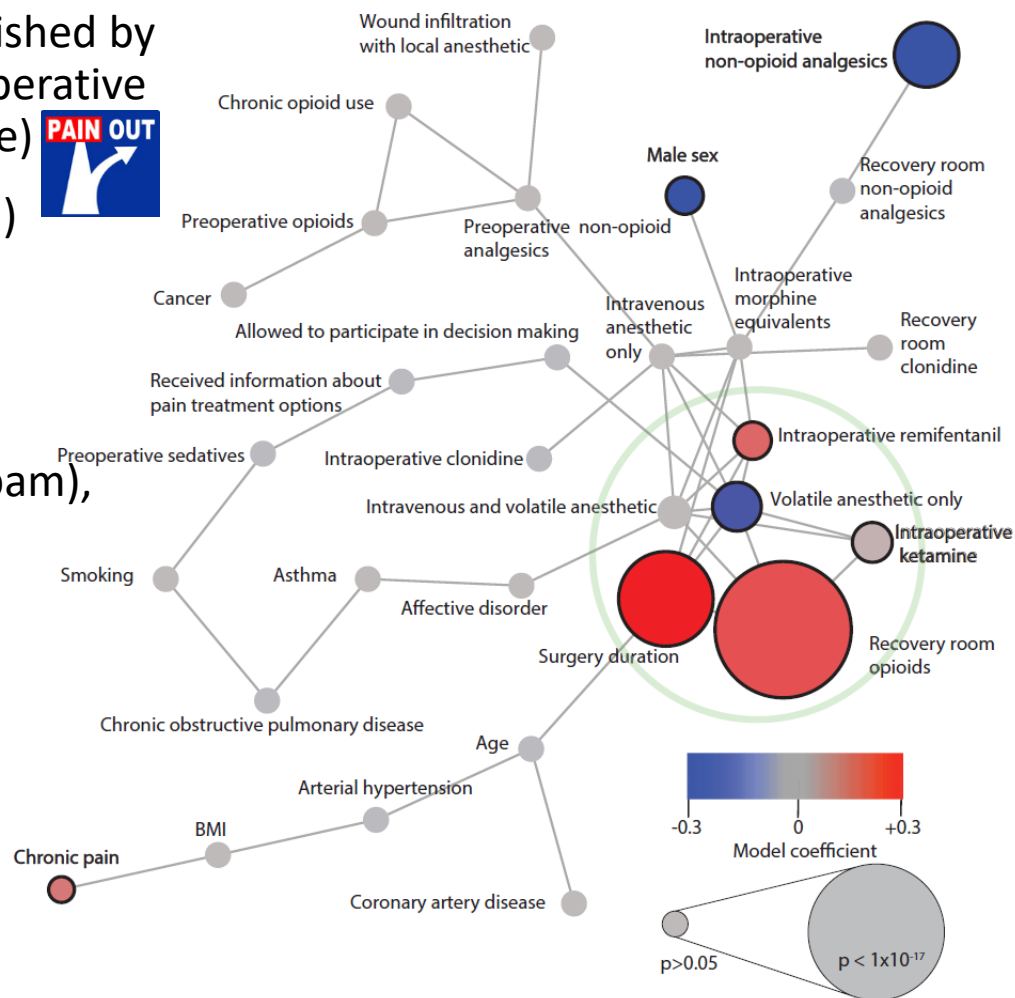
Predicting Acute Pain After Surgery

A Multivariate Analysis

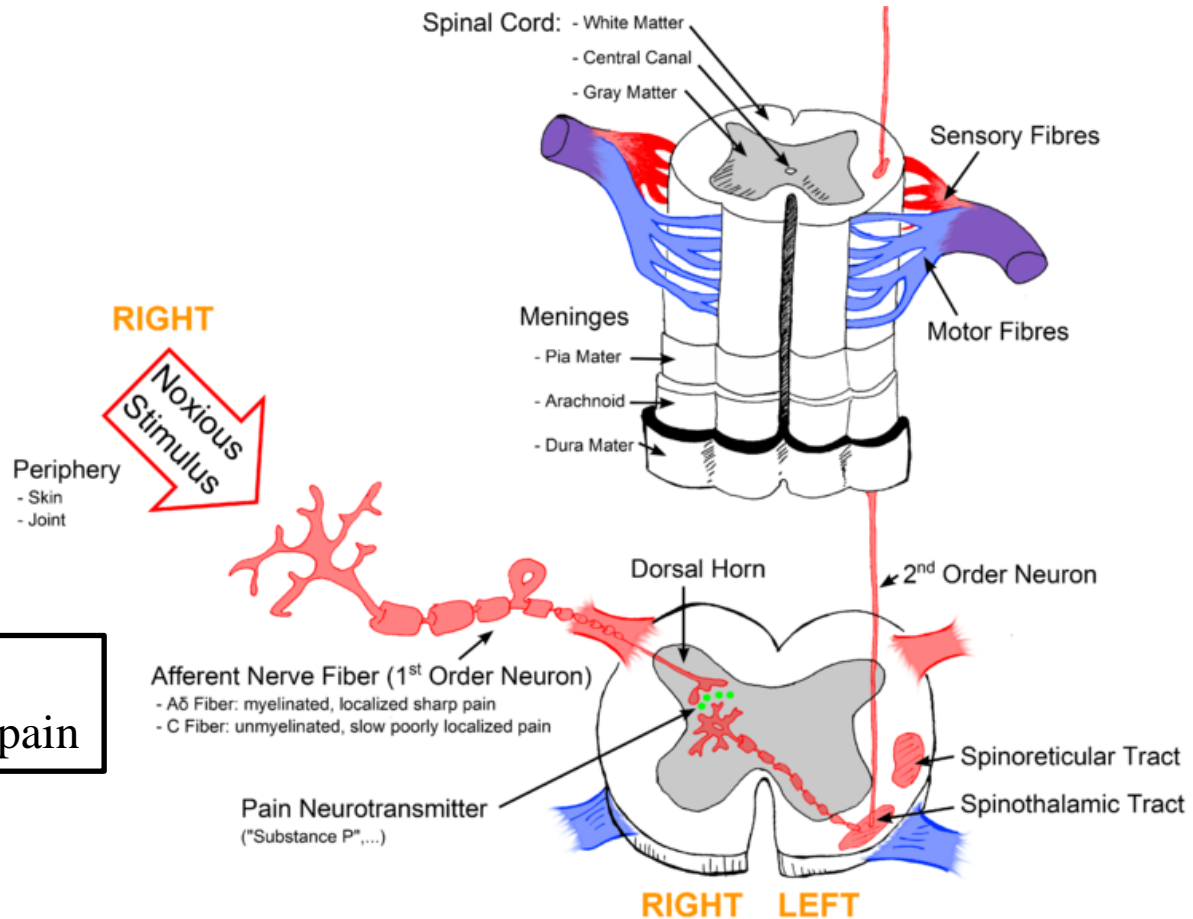
Ann Surg 2021;273:289–298

Quentin Baca, MD, PhD, Florian Marti, MD, MSc,† Beate Poblete, MD,‡ Brice Gaudilliere, MD, PhD,* Nima Aghaepour, PhD,* and Martin S. Angst, MD✉*

- PAIN OUT, a multinational registry established by European Commission to improve postoperative pain outcomes (pain-out.med.uni-jena.de)
- 1104 pacientů spondylochir. (z ČR 19,5%)
- elastic net (EN) algoritmus
- snížení bolesti v POD1: male sex, intraoperative nonopioid analgesics (≥ 2 třídy z P+M+NSAID+nefopam), volatile anesthetics
- zvýšení bolesti v POD 1: chronic pain before, duration of surgery, intraoperative remifentanyl (\uparrow o 30%), intraoperative ketamine



Dráhy bolesti



A δ : 5-30 m/s: first pain

C: 0,4-1,4 m/s: second pain

Endogenní opioidní systém

- tyto peptidy jsou neurotransmitery i hormony, mají opioidní i neopioindní účinky (nelze antagonistovat naloxonem)
- β -endorfin, endomorfín (μ)
(POMC \rightarrow proopiocorticotropin či adrenocorticotropin \rightarrow β -endorphin, α -melanocyte-stimulating hormone a corticotropin-releasing hormon)
- enkefaliny: met-enkefalin, leu-enkefalin (δ)
- dynorfin (κ)
- nociceptin/orfanin
- endomorfín

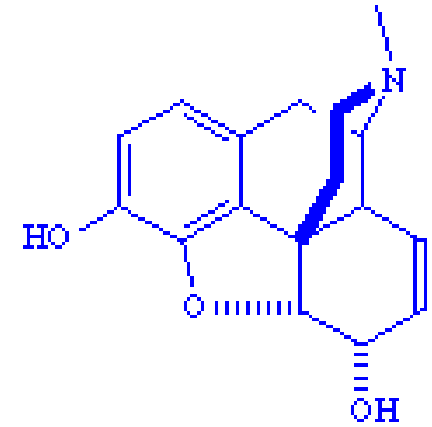
Inhibiční descendentní dráhy

- opioiderní
- noradrenergní
 - locus coeruleus → limbický systém, frontální kůra
 - locus coeruleus → zadní rohy míchy
- serotoninerní (posiluje je paracetamol)
 - nuclei raphe → mícha
 - analgetický účinek TCAD, SSRI, SNRI

Opioidy



Opium Poppies in Northern Thailand
photo by John W. Allen

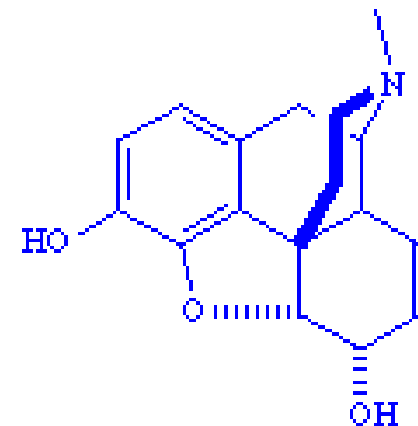


morfin

- **exogenní**
 - **opiáty** = alkaloidy (asi 20) opia = zaschlé šťávy nezralých makovic
 - morfin (izolace 1806)
 - kodein (metylmorfin)
 - papaverin
 - semisyntetické opioidy
 - heroin (diacetylmorfin), oxykodon
 - syntetické **opioidy**
- **endogenní**: endorfiny, enkefaliny, dynorfiny, nociceptin/orfanin, endomorfin

narcein, narkotin,

Opioidy

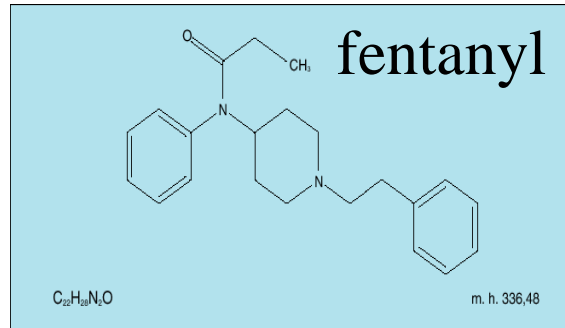


- morfin (der. benzylochinolinu)
- deriváty morfinu, např. **heroin**
- morfinová analoga, např. **etorfin**
- morfinany (-E kruh), např. **butorfanol**
- benzomorfanany (- C,E kruhy), např. **pentazocin**
- 4-fenylpiperidiny, např. **petidin, FNT skupina**
- látky s otevřeným řetězcem - **metadonová skupina**

Fentanylová skupina

- fentanyl 1960
- sufentanil 1979
- alfentanil 1983
- remifentanil 1990s

- carfentanil 1974



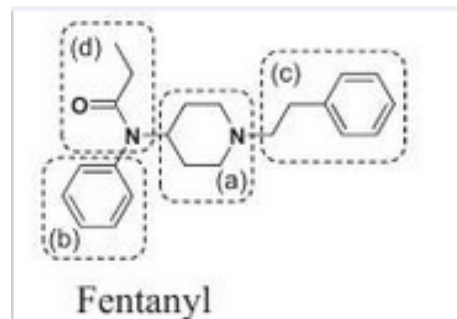
dr. Paul Janssen
(1926-2003)

Table 1. μ -Opioid Receptor Affinities and Receptor Dissociation Constants of Different Opioids^{6,15,17-19}

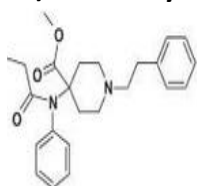
	Receptor Affinities (nM)	Receptor Dissociation Constants (s ⁻¹)
Codeine	734	
Meperidine	450	
Oxycodone	25.9	
Methadone	3.38	
Fentanyl	1.35	0.004
Morphine	1.17	0.002
Hydromorphone	0.37	
Buprenorphine	0.22	0.0002
Sufentanil	0.14	0.001
Carfentanil	0.05	0.00025
Naloxone	1.1	0.040

Anesthesiology. 2023 Sep 1;139(3):342-353.
doi: 10.1097/ALN.0000000000004622

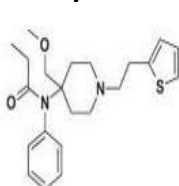
Fentanylová skupina



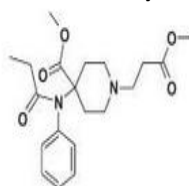
a) piperidinový kruh, b) anilinofenylový kruh,
c) 2-fenyletylový substituent, d) karboxamide moiety spojená s anilino-nitrogen



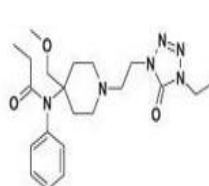
Carfentanil



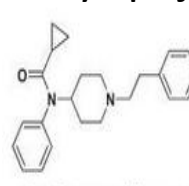
Sufentanil



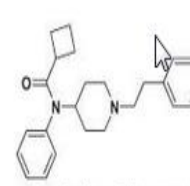
Remifentanil



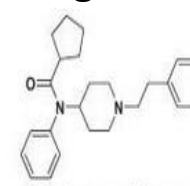
Alfentanil



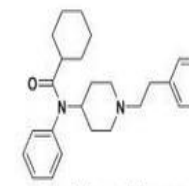
Cyclopropylfentanyl



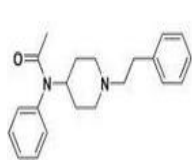
Cyclobutylfentanyl



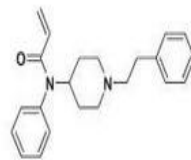
Cyclopentylfentanyl



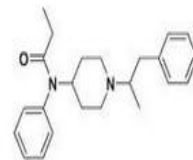
Cyclohexylfentanyl



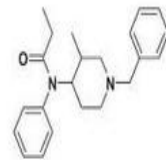
Acetyl fentanyl



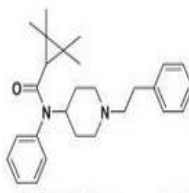
Acryloyl fentanyl



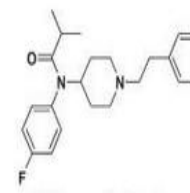
α -Methyl fentanyl



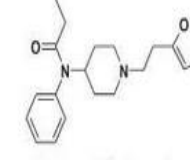
Isofentanyl



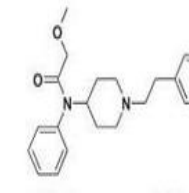
2,2,3,3-Tetramethyl-cyclopropyl fentanyl



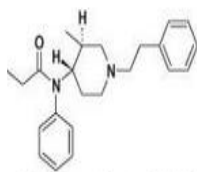
4-Fluoroisobutyr-fentanyl



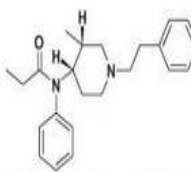
Furanyl fentanyl



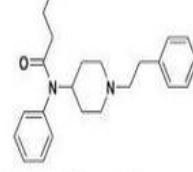
Methoxyacetyl fentanyl



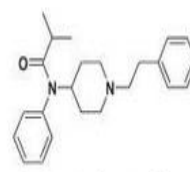
(+)-*Trans*-3-methyl fentanyl
(3*S*,4*S*-configuration)*



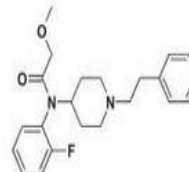
(+)-*Cis*-3-methyl fentanyl
(3*R*,4*S*-configuration)*



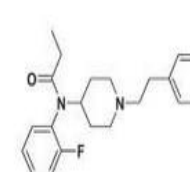
Butyr fentanyl



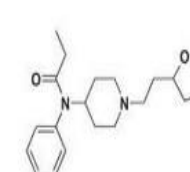
Isobutyr fentanyl



Ocfentanyl



Ortho-fluoro fentanyl



Tetrahydrofuran-fentanyl

Wilde M et al.: Metabolic Pathways and Potencies of New **Fentanyl** Analogs. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 238, doi: 10.3389/fphar.2019.00238

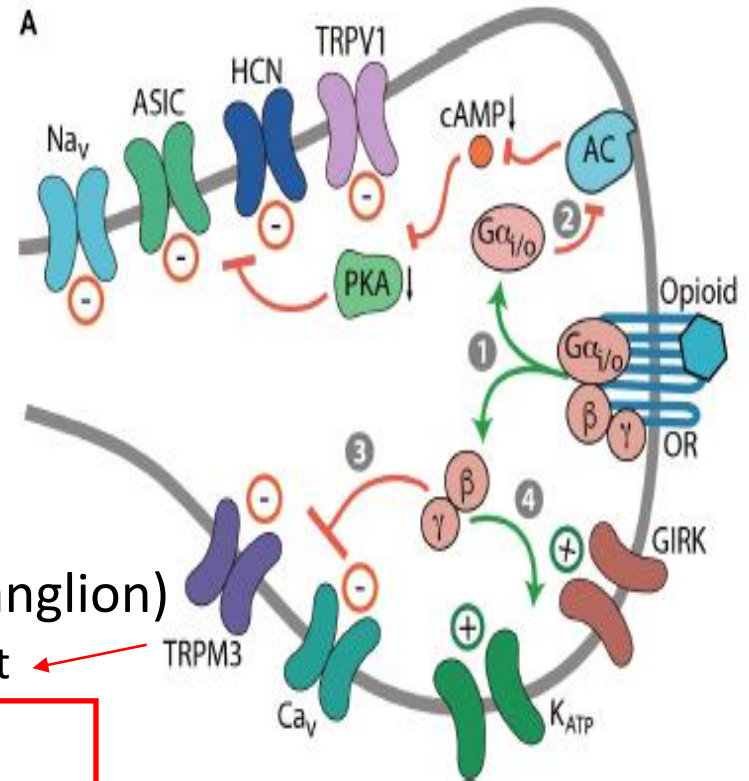
Účinky opioidů

nocicepce v pankreatu

- 5 opioidních receptorů
 - μ , κ , δ , nociceptin, zeta
 - G proteiny
 - 8 efektorů
 - hyperpolarizace, \downarrow excitability
- 2 dráhy (G-protein, β -arrestin)
- 3 místa
 - centrální neurony
 - periferní neurony (Dorsal Root Ganglion)
 - imunitní buňky

- 3 účinky
 - analgezie (vč. emoční složky bolesti)
 - deprese dechu
 - zástava činnosti řasinkového epitelu

zánětlivá bolest



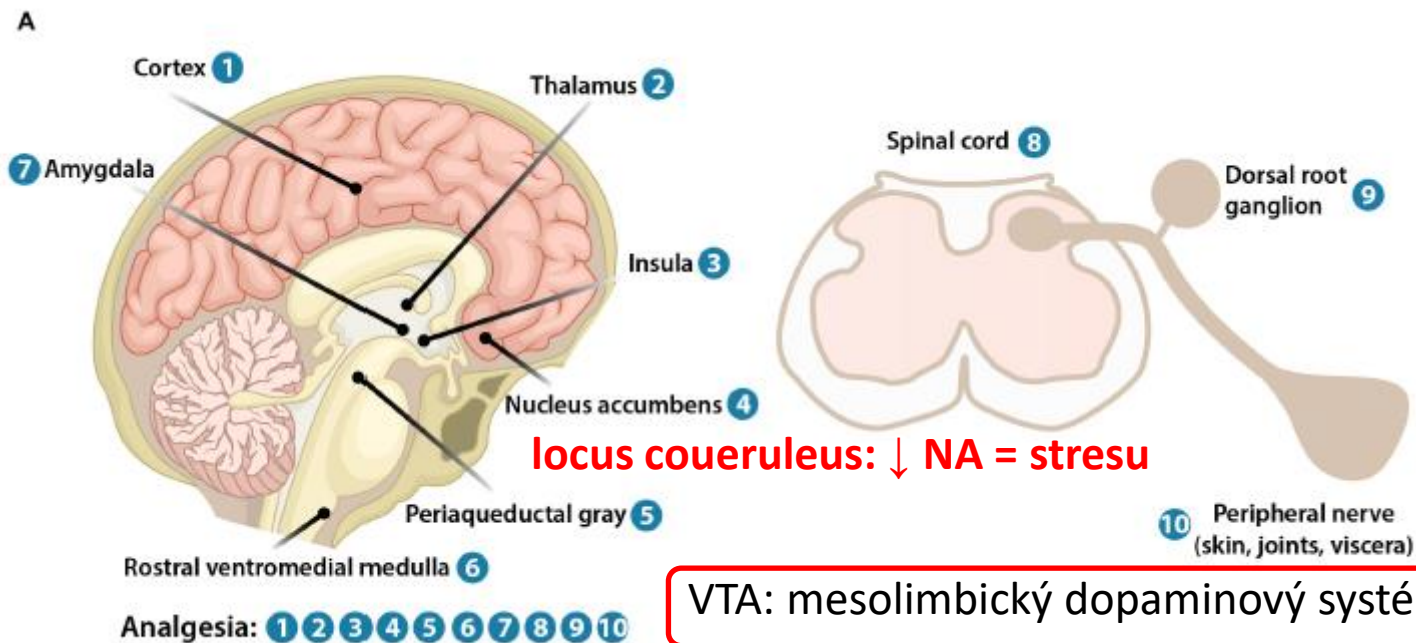
prof. Max. Wencke
FVL UK 1983

Analgezie přes opioidní receptory

- μ (MOP, μ opioid peptide receptor) zlepšení inzulínové rezistence při hyperglykémii Koekkoek L 2022
 - μ_1 : analgezie, tolerance, závislost, psychická závislost,
 - μ_2 : deprese dechu, euforie, mióza, zácpa
 - μ_3 : vazodilatace
- κ (KOP, 1-3) + sedace, úzkost, dysforie, halucinace
- δ (DOP, 1,2) + křeče
- nociceptin/orphanin (NOP) + hyperalgezie
- zeta: normální i nádorové buňky

- dimery opioidních receptorů <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01078>
 - s dalšími opioidními receptory
 - s neopoidními receptory

Analgetické / antinociceptivní účinky opioidů

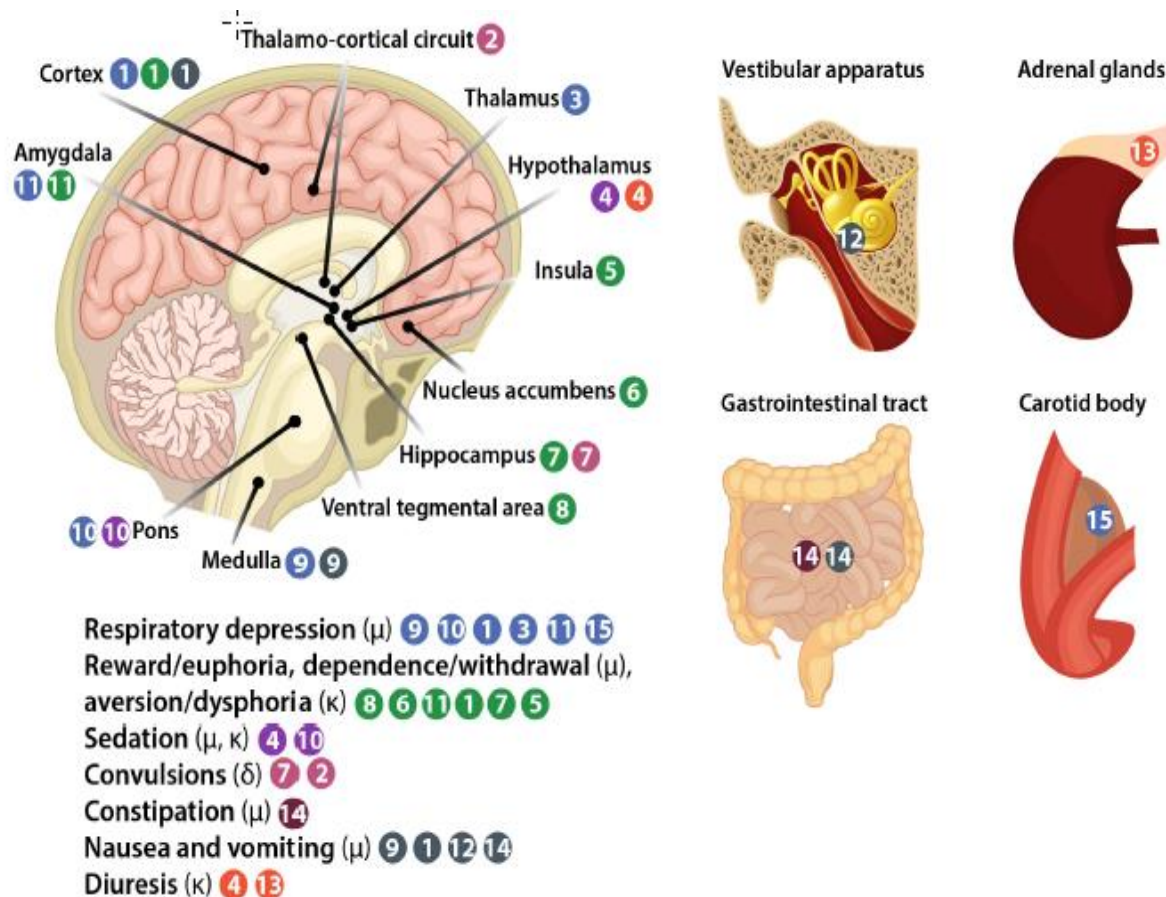


Machelska H, Celik MÖ: Advances in Achieving Opioid Analgesia Without Side Effects. Front Pharmacol. 2018; 9: 1388.

50 % analgetického účinku vyvoláno mimo CNS

Vedlejší účinky opioidů

- sedace
- psychika
 - euforie
 - dysforie
 - závislost
- deprese dechu
- útlum kašle
- rigidita svalstva
- nauzea/zvracení
- ileus
- diuréza



Machelska H, Celik MÖ: Advances in Achieving Opioid Analgesia Without Side Effects. Front Pharmacol. 2018; 9: 1388.

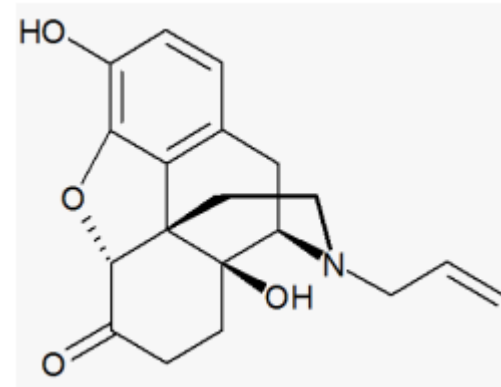
Vedlejší účinky opioidů

System	Side effect
Cardiovascular	Hypotension Bradycardia, rarely asystole
Respiratory	Respiratory depression and apnoea
Gastrointestinal	Nausea and vomiting Constipation opioid-induced dysbiosis
Neurological	Delirium
Skin	Pruritus
Musculoskeletal	Post-operative shivering Muscle rigidity
Withdrawal	Hyperalgesia (even after short infusions) After prolonged use (>3 days): <ul style="list-style-type: none">• Hypertension• Tachycardia• Agitation

Indikace opioidů

- premedikace (má-li bolest, která splnila svou funkci)
- analgezie při doplňované anestezii
- monoanestezie vysokými dávkami, např. v kardiochirurgii
- analgosedace při regionální anestezii
- pooperační analgezie i.v. i regionální

Antagonizace opioidů



naloxon (Intrenon)

- kompetitivní antagonist opioidů bez vlastní aktivity
- antagonizuje dechový útlum, sedaci, hypotenzi
- NÚ: hypertenze, plicní edém, poruchy rytmu až zástava, fibrilace komor
- **nízká dávka 0,25 µg/kg/h (< 0,025 mg) zvyšuje analgezii!**

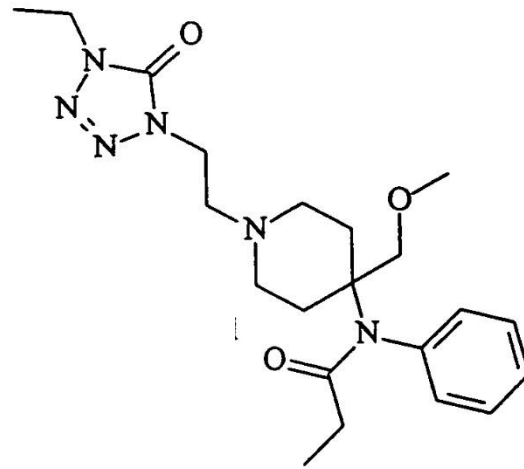
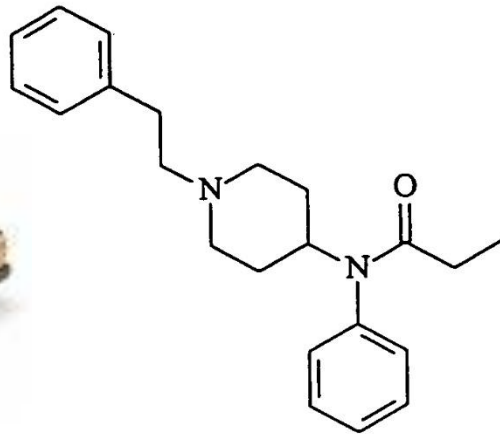
Br J Anaesth. 2019 Jun;122(6):e168-e179

- nástup účinku do 2 minut
- trvání 1 hod
- dávky: 0,4 - 2 mg i.v. nebo i.m.

nalmefen (10x delší poločas)



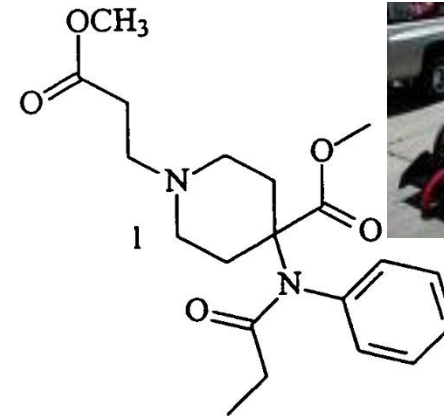
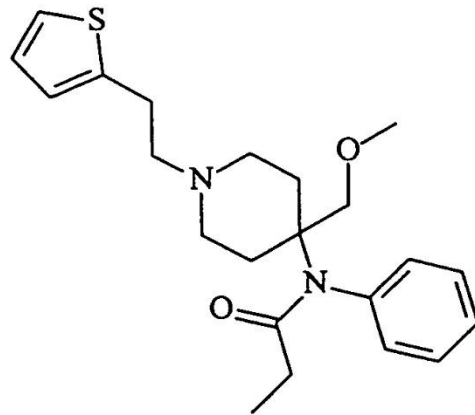
Fentanyl



Alfentanil



Sufentanil



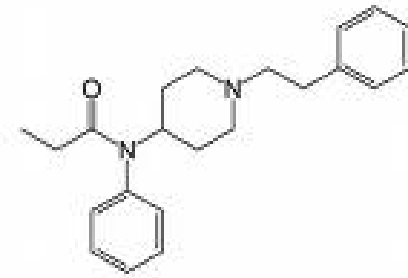
Remifentanil

Farmakologické vlastnosti

Látka	pK % neion.	Oktanol/ voda	Vazba na proteiny	Sekvestr. plíce	t1/2 _v (hod)
Morfin	7,93 10-20 %	1,4	20-40 %	-	2-4
Fentanyl	8,43 < 10 %	813	80 %	75 %	2-4
Alfentanil	6,5 90 %	145	90 %	< FNT	1-2
Sufentanil	8,0 20 %	1178	93 %	=FNT	2-3
Remifentanil	7,07 67 %?	17,9	70 %	-	0,7-1,2



Fentanyl (fentanyl)



- 100* silnější než morfin
- rychlý nástup účinku 30 sekund
maximum účinku 3 minuty
trvání účinku 30 minut
doznívání účinku 3 hod
- v premedikaci
- analgetická složka anestezie:
 - 2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.
 - 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ v kardioanestezii
 - 50-100 μg v regionální anestezii

rebound!



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Perspective

Addressing the Fentanyl Threat to Public Health

Richard G. Frank, Ph.D., and Harold A. Pollack, Ph.D.

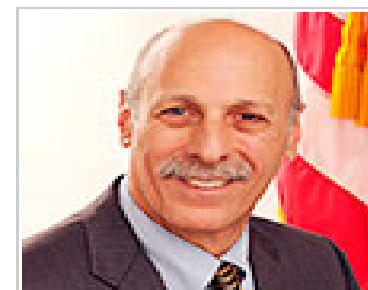
N Engl J Med 2017; 376:605-607 | February 16, 2017 | DOI: 10.1056/NEJMp1615145

 [Comments](#) open through February 22, 2017

Fentanyl, a powerful synthetic opioid, poses an increasing public health threat. Low production costs encourage suppliers to “cut” heroin with the drug, particularly white powder heroin sold in the eastern United States.¹ Fentanyl also appears as a prevalent active ingredient in counterfeit OxyContin (oxycodone) tablets. The result is that fentanyl plays a major role in rising mortality due to heroin or opioid overdose. It poses a serious overdose risk because it can rapidly suppress respiration and cause death more quickly than do other opioids.

From 2012 through 2014, the number of reported deaths involving fentanyl more than doubled, from 2628 to 5544. We estimate that 41% of the roughly 7100 heroin-related deaths during this period involved fentanyl.² The [graph](#) illustrates this calculation, placing heroin and fentanyl at the center of continued growth in opioid-related mortality.

AUDIO INTERVIEW



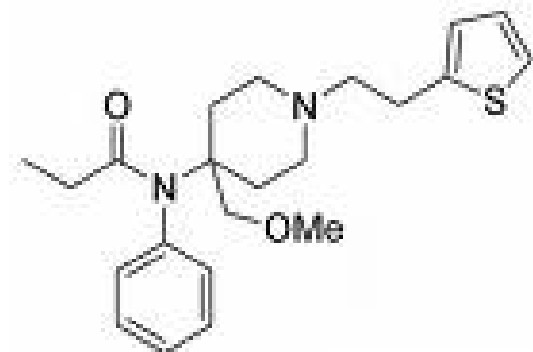
Interview with Dr. Richard Frank on the increasing number of deaths involving fentanyl in the United States. (8:57)

 [Listen](#)

 [Download](#)



Sufenta (sufentanil)

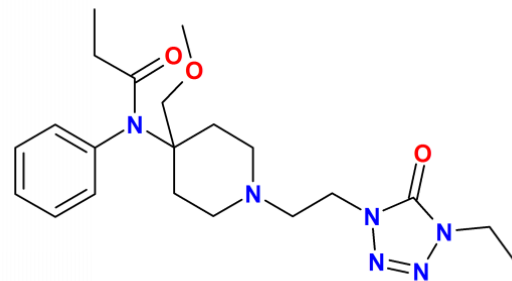


- 10x účinnější než fentanyl
- analgetická složka celkové anestezie
- analgetická složka v regionální anestezii
- dávky:
 - 0,5-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. **bolus**
 - 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hod}$ **kontinuálně**
 - 10-30 μg epidurálně s LA, až 50 μg bez LA

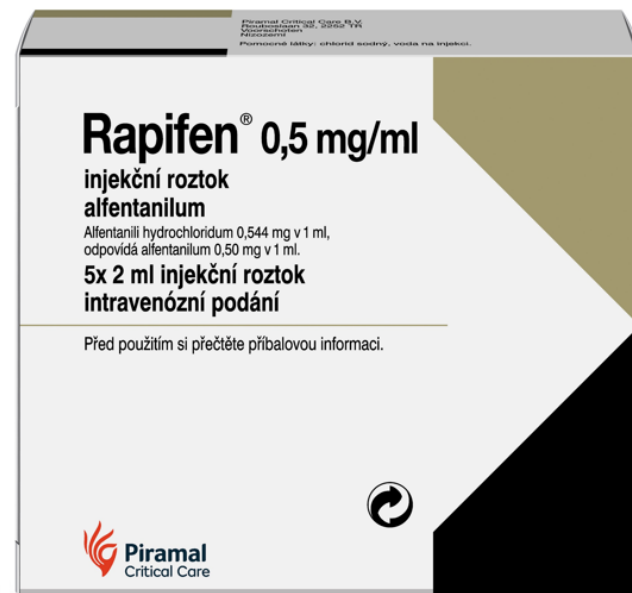




Rapifen (alfentanil)

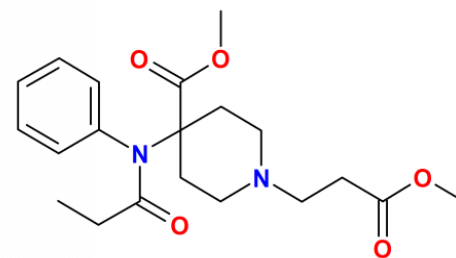


- analgetikum pro krátké výkony nebo on-top, případně v kont. podání pro dlouhé výkony
- dávky:
 - 7-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. **bolus** do 10 min. trvání
 - 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ i.v. **kontinuálně**

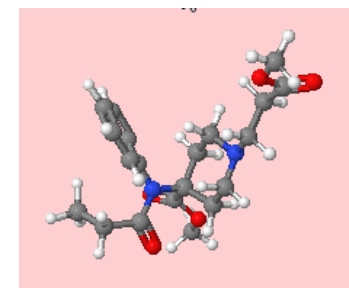




Ultiva (remifentanil)

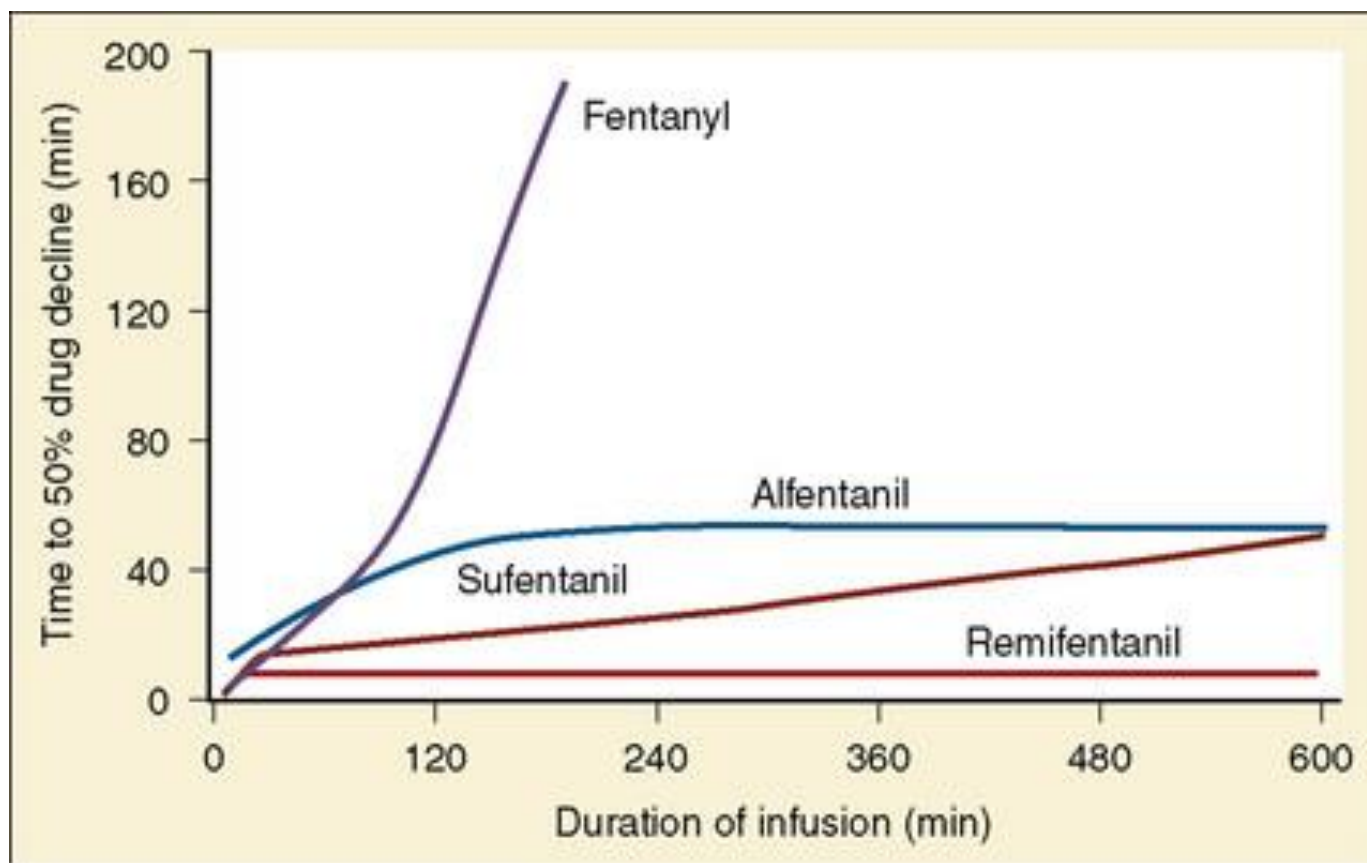


- velmi rychlý nástup a krátké trvání účinku
- mtb: nespecifické esterázy v plazmě a tkáních
- $t_{1/2}$ 3-10 minut
- dávky: 0,1-2,0 ug/kg/min
- zajistit pokračující analgezií !
- vyšší riziko opioidy indukované hyperalgezie (stimulací AMPA receptorů) než u ostatních



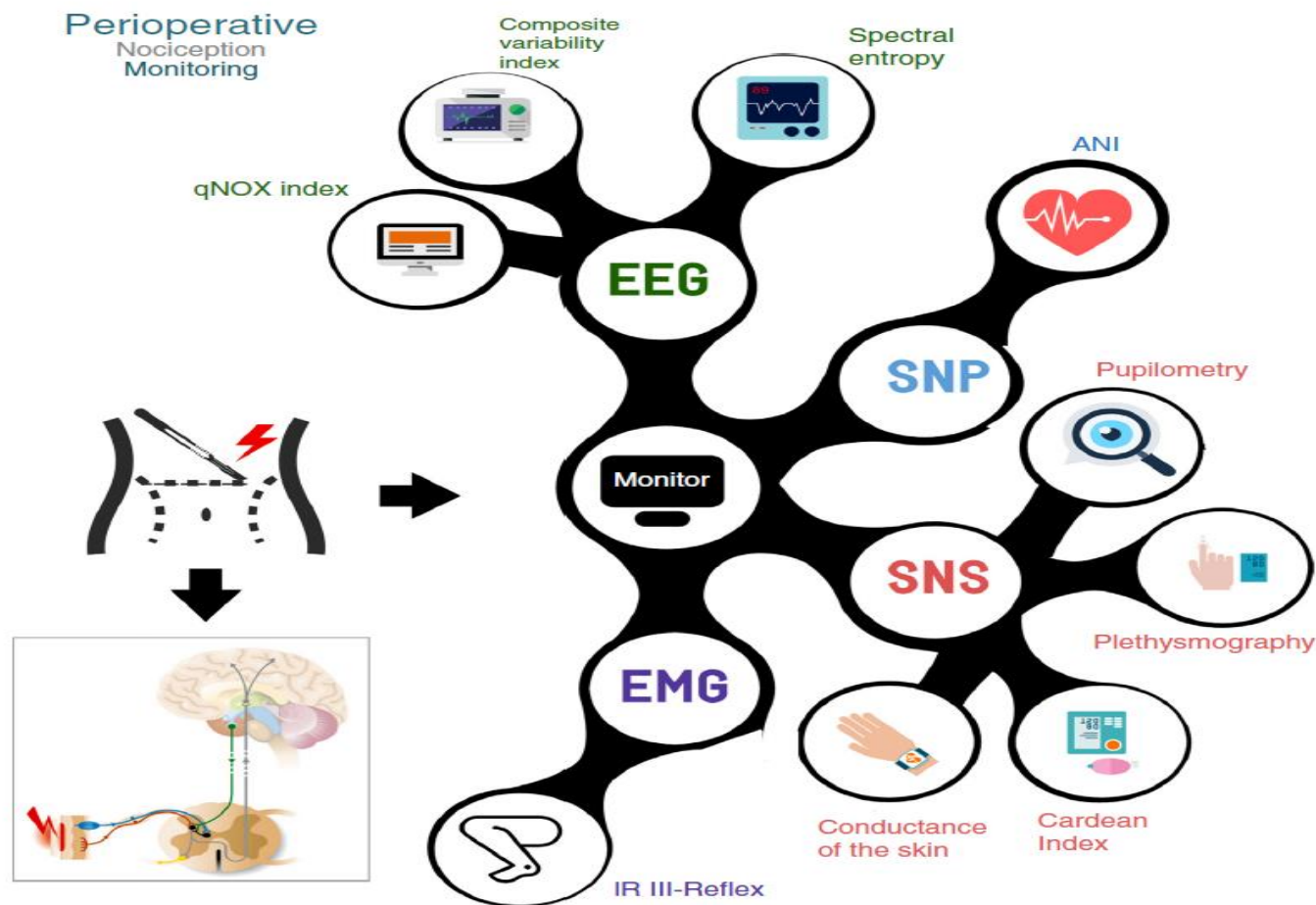
Volba opioidů

- kontext senzitivní poločas



Shafer SL, Varvel MD: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection, *Anesthesiology* 74:53, 1991; Egan TD: *Clin Pharmacokinet* 29:80, 1995.)

Monitorování nocicepce/antinocicepce v anestezii



Abad-Gurumeta A et al.: Monitoring of nociception, reality or fiction?
Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2017;**64**(7):406-414

Monitorování nocicepce/antinocicepce v anestezii prakticky

- pohyb
- dýchání: tachypnoe
- oběh:
 - srdeční frekvence a její variabilita
 - krevní tlak
 - ANI Analgesia Nociception Index - parasimpatikus
 - high-frequency modulations (0.15–0.4 Hz) of HRV za 4 min, analgezie ≥ 50
 - CARDEAN Cardiovascular Depth of Analgesia - sympatikus
- pletysmografie – Surgical Plethysmography Index (SPI)
- teplota a odpor kůže
- EEG (kolísání SEF, BIS, PSI, alfa-loss aj.)
- pupilometrie (Algiscan, NeurOptics)

Intraoperative monitoring of nociception for opioid administration: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Jiao Y¹, He B¹, Tong X¹, Xia R¹, Zhang C², Shi X¹.

Analgesia Nociception Index (ANI), Surgical Pleth Index (SPI), and pupillometry

CONCLUSIONS: Nociception monitoring devices seem to have an advantage over standard clinical practice on intraoperative management of analgesia during general anesthesia. Future research should focus on identifying appropriate indicators to objectively assess the degree of pain in children and perform large-scale multicenter trials to prove clinical advantages of nociception measurements during propofol anesthesia.

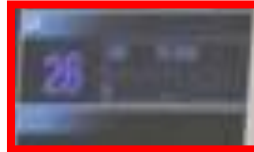
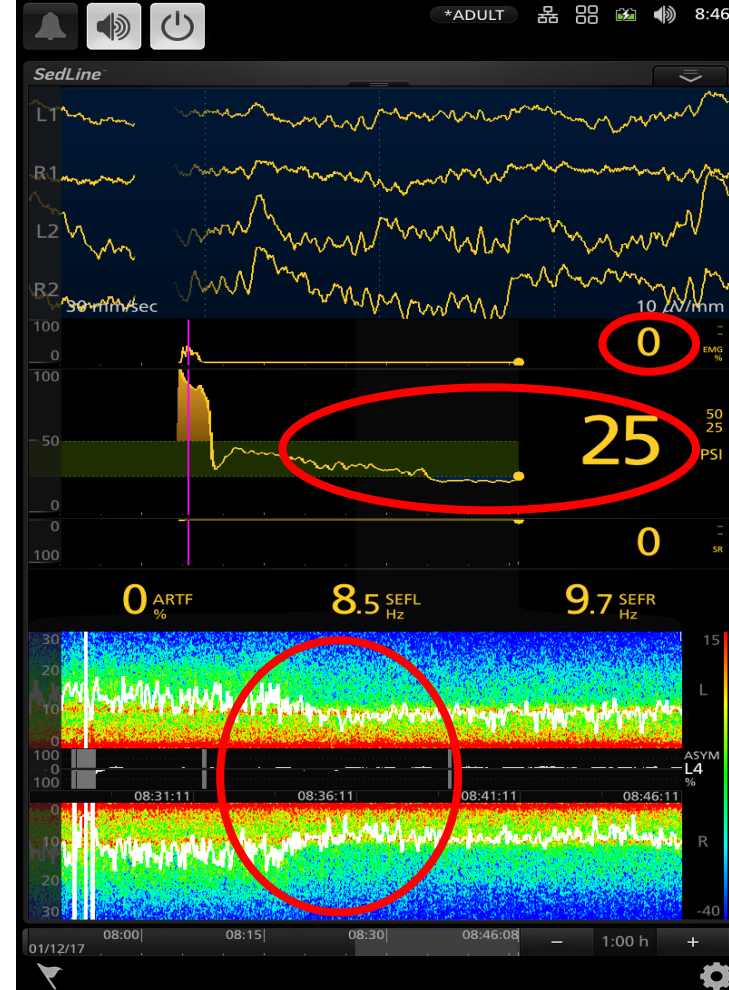
Využití pEEG a dalších parametrů k titraci antinocicepce



aorto-bifemorální bypass 5. 4. 2018

Využití monitorů k titraci antinocicepce

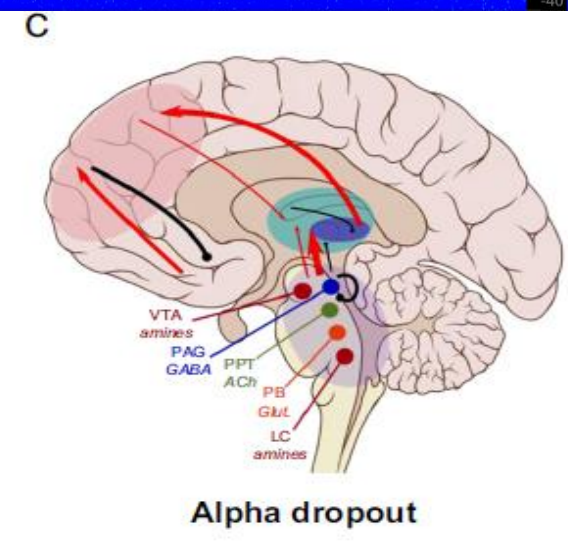
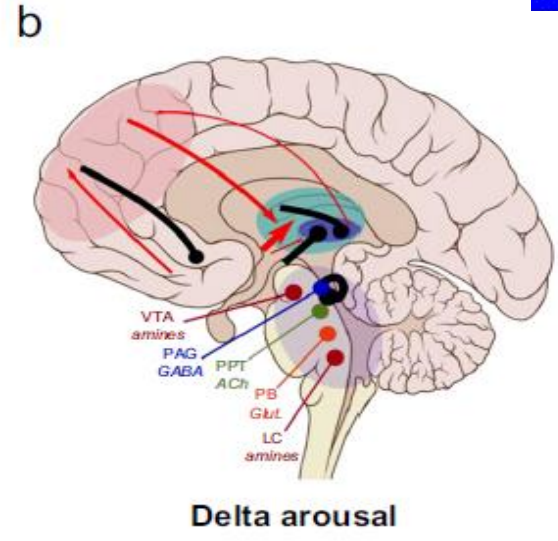
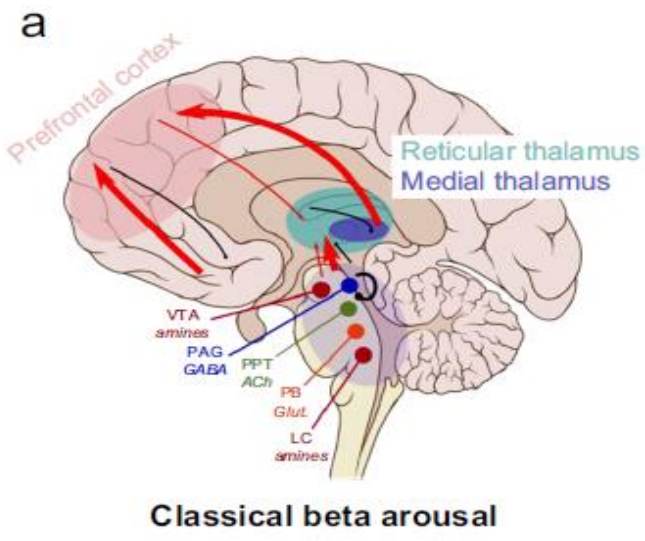
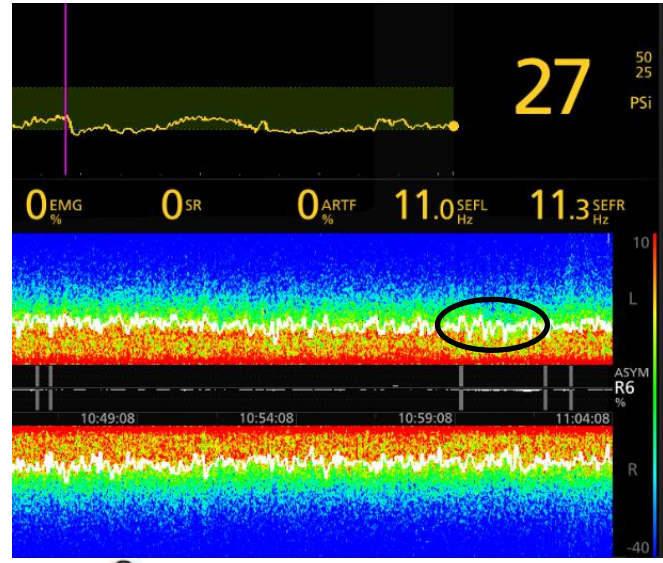
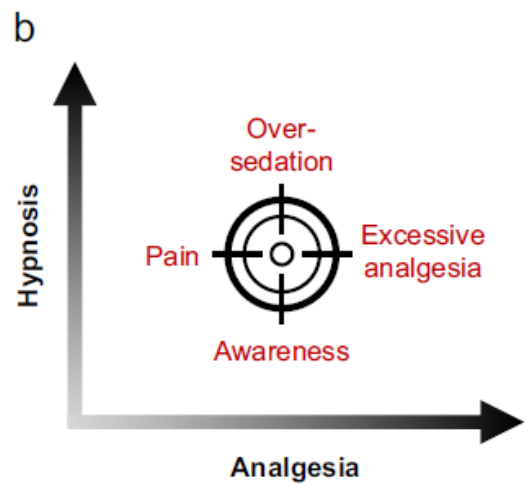
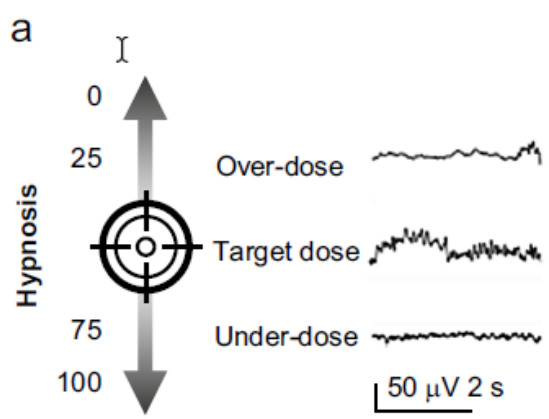
- 1.12.2017, J.B., 60 let, muž, 83 kg, CABG
 - prop. 100 mg, SFNT 25 ug, MAC_{age} 0,7, před řezem SFNT + 50 ug
1. PSI 25
 2. menší kolísání SEF!
 3. EMG aktivita
- další parametry jiných monitorů:
4. SPI z oxymetrie < 50
(Surgical Plethysmography Index)
 5. $\Delta O_2 = FiO_2 - FeO_2$ cca 5 %
 6. compliance („zatíná se“)
- pupilometrie aj.



Effects of noxious stimulation on the electroencephalogram during general anaesthesia: a narrative review and approach to analgesic titration

British Journal of Anaesthesia, 126 (2): 445e457 (2021)

Paul S. García^{1,*}, Matthias Kreuzer², Darren Hight^{3,4} and James W. Sleight³



Opioidní krize (nejen v USA)

- počet předpisů je 4x vyšší v 2010 než v 1999
- **předepsané opioidy příčinou 1/3 úmrtí v důsledku předávkování** (zbytek heroin a nelegální FNT)

Pain Management and Opioids CME

Share This:     



A Free Online CME Course for Medical Professionals

Pain management is evolving, and medical professionals need to be aware of current guidelines and clinical best practices. The new NEJM Knowledge+ Pain Management and Opioids CME course enhances your knowledge about opioids, so you can feel more confident managing pain appropriately. The new CME course is offered FREE to medical professionals.

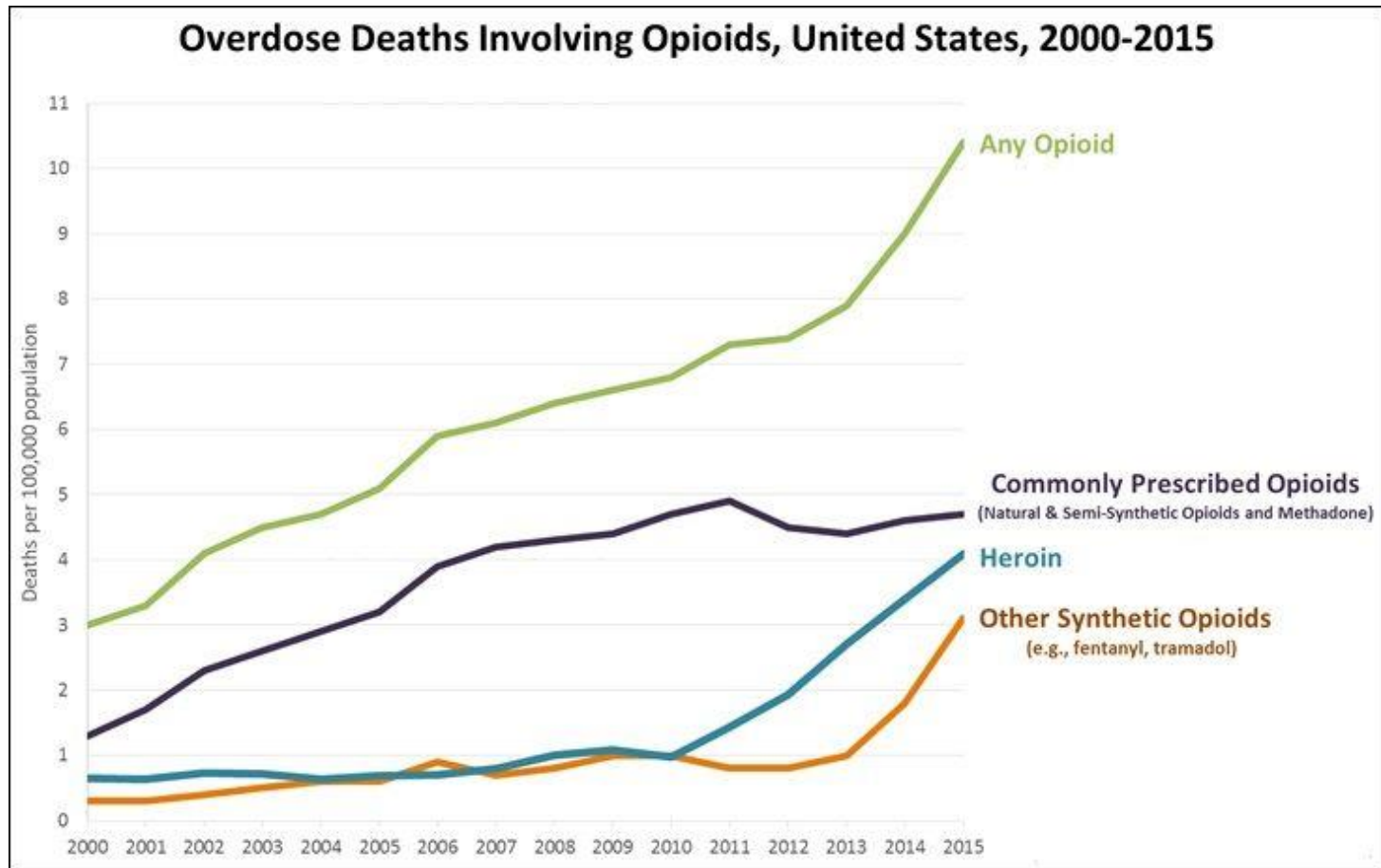


Rates and risk factors for prolonged opioid use after major surgery: population based cohort study

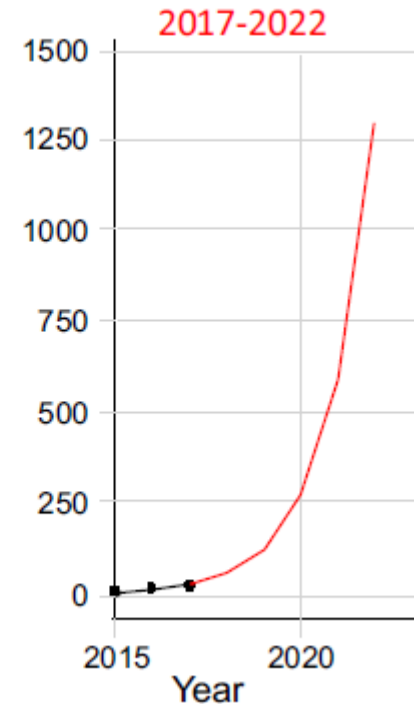
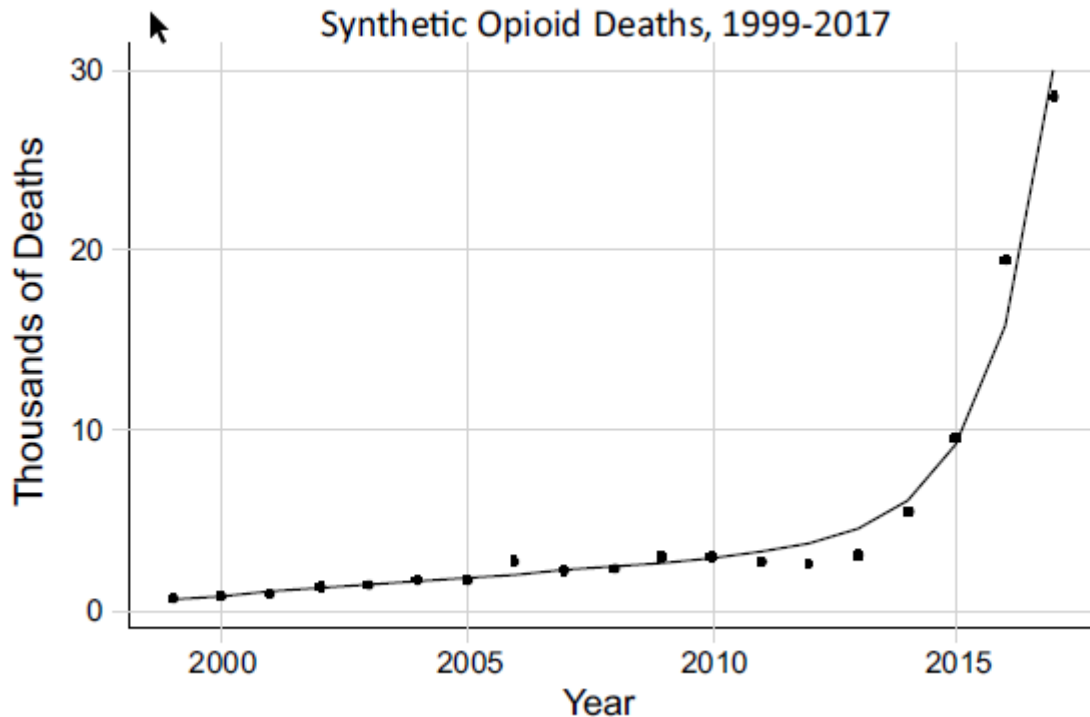
[Hance Clarke](#), assistant professor,^{1,2,3} [Neilesh Soneji](#), lecturer,^{2,4} [Dennis T Ko](#), associate professor,^{5,6,7} [Lingsong Yun](#), analyst,⁴ and [Duminda N Wijeyesundera](#), assistant professor^{1,2,5,7,8}

- Kanada, 2003-2010
- 39 140 pacientů ≥ 66 let neužívajících opioidy, velké plánované výkony (KCH, hrudník, břicho, pánev)
- **49,2 % propuštěno s předpisem opioidů!**
- 3,1 % užívá opioidy > 90 dnů
- rizikové faktory: mladší věk, nižší příjem, komorbidity (DM, selhání srdce, onemocnění plic), léky (BDZ, SSRI, ACE) před operací
- otevřená prostatektomie, operace hrudníku

Opioidní krize (nejen v USA)



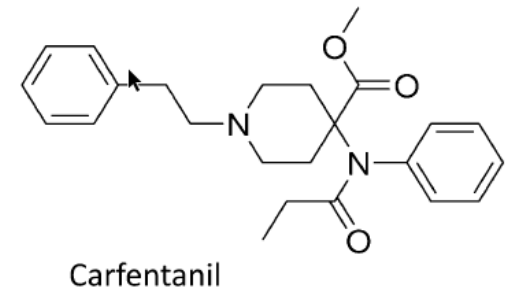
Opioidní krize



- úmrtí na syntetické opioidy v USA podle CDC
- extrapolace do budoucnosti

Shafer SL: Carfentanil: a weapon of mass destruction.
Can J Anesth/J Can Anesth (2019) 66:351–355

Carfentanil (Wildnil)



- syntetizován 1974, pro veterinární užití 1986, konec výroby 2003 u lidí pouze k PET mapování μ receptorů v dávce $< 7 \mu\text{g}$
- 10000x silnější než morfin, 20 x silnější než FNT
- k antagonizování 1 mg carfentanilu je potřeba 100 mg naltrexonu (Hess, Remedia 6/2017)
- re-narkotizace až do 72 hodin
- první problémy v USA 2016, Kanada, UK
- „non-lethal weapon“
 - divadlo Dubrovka 2002 (carFNT + remiFNT + halotan jako nosný plyn)
 - Tora Bora Afghánistán

- **Buy Carfentanil Online at Lowest Price | Nembutal Store**

<https://nembutalstore.com/product/carfentanil>

Carfentanil belongs to the family of piperidines, a methyl ester, a tertiary amino compound, and a tertiary carboxamide. Consult your doctor to gather more information about this product and its uses.

- **Carfentanil |carfentanyl order wih the best price and grade**

<https://budschemicals.com/product/carfentanil>

Carfentanil or carfentanyl is an analog of the synthetic opioid analgesic fentanyl. A unit of carfentanil is 100 times as potent as the same

- **buy Carfentanil online | Glob Pharmacy USA**

<https://globpharmacy.com/product/buy-carfentanil-online-2>

here is a chance to get what you really want try our clean products, contact us for better deals and to do more and more deal message Buy **Carfentanil** for sale

- **Kupte si carfentanil nebo carfentanyl a fentanyl online**

<https://carfentanyl-carfetanildrugs.blogspot.com/.../kupte-si-carfentanil-nebo-carfentanyl...>

Kupte si carfentanil nebo carfentanyl a fentanyl online. Kontaktujte nás: Volání nebo text: +1 (571) 577-9620. E-mail: medicstorepharm@gmail.com. Webová ...

- **Objednat Carfentanil {CAS 59708-52-0} (Carfentanyl, Wildnil, 4 ...**

www.ostrava-online.cz/.../objednat-carfentanil-cas-59708-52-0-carfentanyl-wildnil-4-... ▼

Objednat Carfentanil {CAS 59708-52-0} (Carfentanyl, Wildnil, 4-karbomethoxyfentanyl)} - čistota 99,8% Koupit Carfentanil z Číny {CAS 59708-52-0 (Carfentanyl, ...

Narkomany přestává zajímat heroin, do Česka proniká silnější fe...

Narkomani loví z popelnic fentanylové náplasti, prodávají je i pac...

**Narkomani přešli na analgetika. Heroinu je málo,
tak vyvaňují náplasti**

Stačí drobeček a člověk zemře. USA bojují se záplavou syntetický...

**USA trápí nová droga. „Šedá smrt“ obsahuje i
sedativa pro slony**

Problémy s opioidy

- tolerance: menší účinek při stejné dávce nebo potřeba vyšší dávky ke stejnému účinku
- opioidy navozená hyperalgezie: paradoxní zvýšená citlivost na bolest
- opioidy navozená nedostatečnost nadledvin (opioid-induced adrenal insufficiency OIAI) 9-29 % chronicky léčených, blokáda osy HPA
- chronická bolest
- závislost tělesná i psychická (dopamin)
- syndromy z odnětí

Drug misuse, abuse, and related events (MAREs)

- **Use**
- **Misuse** = use of a substance for a purpose that is not consistent with legal or medical guidelines, most often with prescription medications.
 - more than what is prescribed,
 - taking a medication that was not prescribed to you.
- **Abuse** (jedno nebo více) Intentional improper or incorrect use of a substance where the victim was likely attempting to achieve a euphoric or psychotropic effect.
 - Health complications as a result of substance abuse
 - Inability to carry out daily responsibilities
 - Physical dependence
 - Withdrawal symptoms if usage stops
 - “Cravings” for drug or alcohol

The challenge of perioperative pain management in opioid-tolerant patients

This article was published in the following Dove Press journal:
Therapeutics and Clinical Risk Management
5 September 2017
[Number of times this article has been viewed](#)

Flaminia Coluzzi¹
Francesca Bifulco²
Arturo Cuomo²
Mario Dauri³
Claudio Leonardi⁴
Rita Maria Melotti⁵
Silvia Natoli³
Patrizia Romualdi⁶
Gennaro Savoia⁷
Antonio Corcione⁸

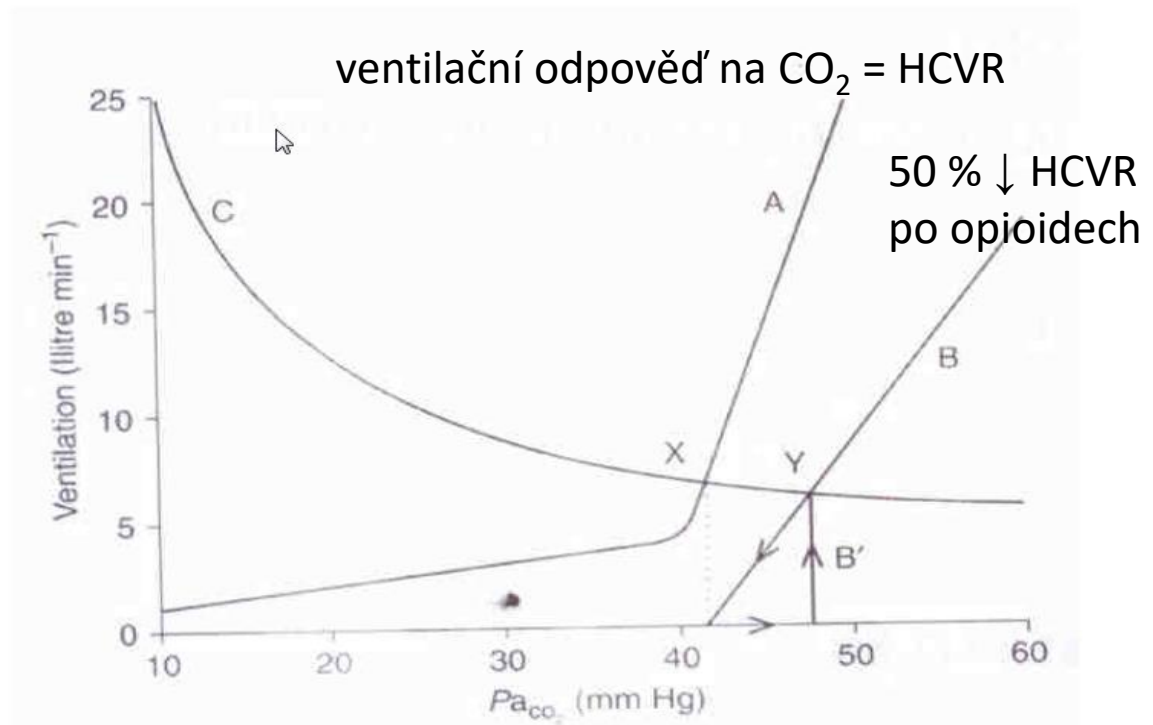
¹Department of Medical and Surgical Sciences and Biotechnologies, Unit of Anaesthesia, Intensive Care and Pain Medicine, Sapienza University of Rome, Polo Pontino, Latina, ²National

Abstract: The increasing number of opioid users among chronic pain patients, and opioid abusers among the general population, makes perioperative pain management challenging for health care professionals. Anesthesiologists, surgeons, and nurses should be familiar with some pharmacological phenomena which are typical of opioid users and abusers, such as tolerance, physical dependence, hyperalgesia, and addiction. Inadequate pain management is very common in these patients, due to common prejudices and fears. The target of preoperative evaluation is to identify comorbidities and risk factors and recognize signs and symptoms of opioid abuse and opioid withdrawal. Clinicians are encouraged to plan perioperative pain medications and to refer these patients to psychiatrists and addiction specialists for their evaluation. The aim of this review was to give practical suggestions for perioperative management of surgical opioid-tolerant patients, together with schemes of opioid conversion for chronic pain patients assuming oral or transdermal opioids, and patients under maintenance programs with methadone, buprenorphine, or naltrexone.

Keywords: opioids, postoperative pain, addiction, abusers, buprenorphine, methadone

Opioid-induced respiratory depression

- inhibice pre-Bötzingerova komplexu = generátor rytmu
- pomalé, hluboké, možná nepravidelné dechy, nepravidelný V_t



Pattinson KTS, BJA 2008

HCVR = hypercapnic ventilatory response

Opioid-induced respiratory depression

- biased ligand opioids
- allosteric modulators of the opioid receptor
- bi- or multifunctional opioids
- co-treatment with opioid and non-opioid drugs that prevent adverse (respiratory) effects
- use of effective opioid alternatives
- peripherally restricted opioids
(50 % analgetického účinku totiž vyvoláno mimo CNS)

A Highly Efficacious Carfentanil Vaccine That Blunts Opioid-Induced Antinociception and Respiratory Depression

Lisa M. Eubanks,[†] Steven Blake,[†] Yoshihiro Natori, Beverly Ellis, Paul T. Bremer, and Kim D. Janda*



Cite This: <https://dx.doi.org/10.1021/acscchembio.1c00026>



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

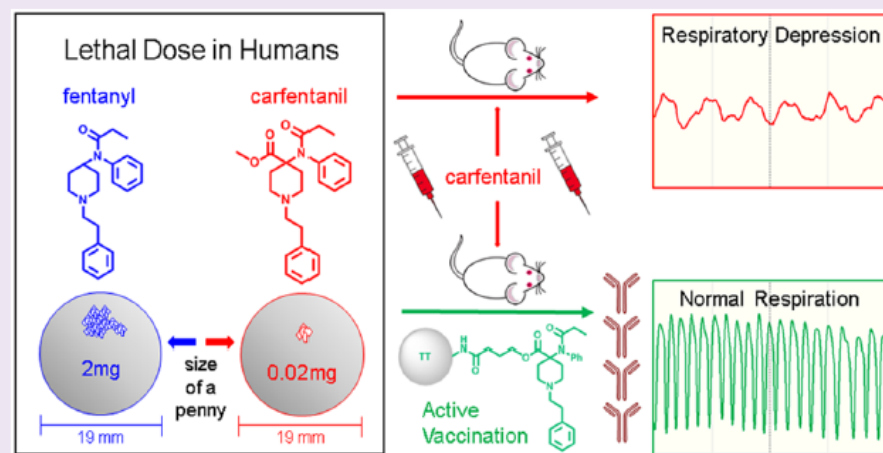


Article Recommendations



Supporting Information

ABSTRACT: The opioid epidemic remains a dire public health crisis with millions of people currently suffering from opioid use disorder (OUD) and tens of thousands dying each year. Synthetic opioids are most responsible for the crisis because of their extreme potency and ease of manufacture. Carfentanil for example has an estimated potency 10,000 times greater than morphine and thus is highly dangerous for human use. Herein, we report two synthetic opioid vaccines that elicited high-affinity antibodies against carfentanil and fentanyl with cross-reactivity to other synthetic opioids in mice and offered protection against opioid-induced respiratory depression, the primary cause of overdose deaths. These vaccines also successfully diminished drug biodistribution to the brain and shielded against opioid analgesic effects. Collectively,



these findings provide new insights into the development of immunotherapeutic strategies aimed at opioid abuse and overdose.

Imunosuprese navozená opioidy

down-regulace:

- aktivity NK buněk (Natural Killer)
- odpovědi T a B lymfocytů na mitogeny
- tvorby protilátek
- deprese fagocytární a mikrobicidní aktivity neutrofilů a makrofágů
- produkce cytokinů a chemokinů makrofágy, mikroglíí a astrocyty

senzitivace na různé infekce

**nejsou však přesvědčivé důkazy pro nepoužívání opioidů
v anestezii či v onkoanestezii!**

podobný imunosupresivní účinek má totiž i stres!

Opioidy navozená nedostatečnost nadledvin (opioid-induced adrenal insufficiency OIAI)

- 9-29 % chronicky užívajících opioidy
- screening: kortisol, ACTH, DHEA
- dg jen u 8 %, 92 % nezjištěno, ačkoliv 50 % mělo příznaky nedostatečnosti nadledvin
- léčba:
 - ukončit podávání opioidů
 - substituce hormonů

Opioid-induced dysbiosis

- vliv na intestinal mucosal barrier (IMB)
- modulace zánětu
- možná tolerance vůči opioidům či opioid-induced hyperalgesia;
- tj. invaze a proliferace bakterií střeva
- emoční a kognitivní aspekty

Thomas KR et al.: [Pain and Opioid-Induced Gut Microbial Dysbiosis.](#)
Biomedicines. 2022 Jul 28;10(8):1815. doi: 10.3390/biomedicines10081815.

High-dose opioid anesthesia



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

December 18, 1969

VOL. 281 NO. 25

1389-1393

ORIGINAL ARTICLE [FREE PREVIEW](#) [ARCHIVE](#)

Cardiovascular Response to Large Doses of Intravenous Morphine in Man

Edward Lowenstein, M.D., Phillips Hallowell, M.D., Frederick H. Levine, M.D., Willard M. Daggett, M.D., W. Gerald Austen, M.D., and Myron B. Laver, M.D.

morfin 1-3 mg/kg ± inhalační anestetika

- prahy high-dose:
 - morfin >2 mg/kg, FNT 20 µg/kg, SFNT >2 µg/kg, RFNT celkem > 1,7 mg, rychlost infuze > 0,1 µg/kg/min
- nevýhody:
 - dlouhá dechová deprese
 - nespolehlivé vyřazení vnímání



Original contribution

High-dose versus low-dose opioid anesthesia in adult cardiac surgery: A meta-analysis



Lisa Q. Rong^{a,*}, Mohamed K. Kamel^b, Mohamed Rahouma^b, Ajita Naik^b, Kritika Mehta^b, Ahmed A. Abouarab^b, Antonino Di Franco^b, Michelle Demetres^c, Taylor L. Mustapich^a, Meghann M. Fitzgerald^a, Kane O. Pryor^a, Mario Gaudino^b

^a Department of Anesthesiology, Weill Cornell Medicine/New York Presbyterian, NY, NY, USA

^b Department of Cardiothoracic Surgery, Weill Cornell Medicine/New York Presbyterian, NY, NY, USA

^c Samuel J. Wood Library & C.V. Starr Biomedical Information Center, Weill Cornell Medicine, New York, USA

Journal of Clinical Anesthesia 57 (2019) 57–62

ARTICLE INFO

Keywords:

Opioids
Cardiac anesthesia
Cardiac surgery
Fast-track anesthesia

ABSTRACT

Study Objective.

We performed a systematic comparison of high-dose and low-dose opioid anesthesia in cardiac surgery.

Design: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs).

Setting: Operating room.

Patients: 1400 adult patients undergoing cardiac surgery using general anesthesia.

Interventions: All RCTs comparing the effects of various doses of intravenous opioids (morphine, fentanyl, sufentanil, and remifentanyl) during adult cardiac surgery using general anesthesia published until May 2018 (full-text English articles reporting data from human subjects) were included.

Measurements: Primary outcome was intensive care unit (ICU) length of stay (LOS). Secondary outcomes were ventilation time, use of vasopressors, perioperative myocardial infarction, perioperative stroke, and hospital LOS.

Main results: Eighteen articles were included (1400 patients). There was no difference in ICU LOS between studies using high or low dose of opioids (both short-acting and long-acting) (standard mean difference [SMD] -0.02 , 95%CI: -0.15 – 0.11 , $P = 0.74$). Similarly, there was no difference in secondary outcomes of ventilation time (SMD -0.27 , 95%CI: -0.63 – 0.09 , $P = 0.14$), use of vasopressors (OR 0.61, 95%CI: 0.29–1.30, $P = 0.20$), myocardial infarction (risk difference 0.00, 95% CI: -0.02 – 0.03 , $P = 0.70$), stroke (RD 0.00, 95% CI: -0.01 – 0.01 , $P = 0.92$) and hospital LOS (SMD 0.03, 95% CI: -0.26 – 0.33 , $P = 0.84$). At meta-regression, there was no effect of age, gender, or type of opioid on the difference between groups.

Conclusions: Our data suggest that low-dose opioids, both short acting and long acting, are safe and effective to use in adult cardiac surgery patients, independent of the clinical characteristics of the patients and the type of opioid used. In view of the current opioid epidemic, low-dose opioid anesthesia should be considered for cardiac surgery patients.

Opioid-free anesthesia

- bez opioidů systémově, neuraxiálně, dutinově
- důvod: mnoho vedlejších účinků opioidů
- hypnotika + NMDA antagonisté + lokální anestetika + α_2 -agonisté + adjuvancia (dexametazon, gabapentin, NSAID, paracetamol + využití lokální anestezie)
- propofol/desfluran + DKLM (dex + ket + lido + Mg)
+ relaxace podle potřeby
- kontraindikace: srdeční selhání, arytmie, hypovolemie, nestabilní ICHS, autonomní neuropatie s ortostatickou hypotenzí
- výhody:
 - vyhnutí se remifentanilu (OIH) + dechové depresi (OSA)
 - jednoduchá
- **není lepší opioid-sparing anesthesia?**

1. Consider premedication: *Clonidine (Catapressan) 150 ug* or *Gabapentine (Lyrica) 150 – 300 mg po*

Before beginning of anesthesia prepare:

1. "The Dexdor load" - 5 cc syringe with 5 ml *Dexmedetomidine 4 ug/ml*

2. "The induction & maintenance mixture" - 50 cc syringe containing:

50 ug *Dexmedetomidine* (Dexdor) (0,5 cc of standard 100 ug/ml solution.)

50 mg *Ketamine (Ketalar)* (or 25 mg *S-Ketamine*)

500 mg *Lidocaine (Linisol)* (25 ml of standard 2% solution)

NaCl up to total 50 ml

2. Pre induction loading:

Start with "The Dexdor load" syringe direct after iv line is placed and patient has been connected to Standard monitoring but latest 10 min before induction

Give iv 0,2 ug/kg *Dexmedetomidine* (or full "The Dexdor load" syringe to 100 kg patient (max 20 ug)

3. Induction:

Dexmedetomidine 0,1 ug/kg

Lidocaine 1 mg/kg

Ketamine 0,1 mg/kg

= 1ml/10kg of solution from "The induction & maintenance mixture" syringe

Continue induction with *Propofol*.

If NMB is needed give *Rocuronium*.

Consider *Dexamethasone* 10 mg; *Droperidol* 0,625 – 1,25 mg, *Magnesium* 40 mg/kg (~2,5 g)

4. Continue maintenance of anesthesia with:

Dexmedetomidine 0,1 ug/kg/h

Lidocaine 1 mg/kg/h

Ketamine 0,1 mg/kg/h

= 1ml/10kg/h of solution from "The induction & maintenance mixture" syringe

+ *Sevoflurane* or *propofol* infusion as usual

About 15 min before the end of the operation reduce maintenance dose to 0,5 ml/10 kg/h.

5. Provide anti nociception in PACU:

Continue infusion at 0,5 ml/kg/h until it ends or until patient discharge from PACU

Dexmedetomidine 0,05 ug/kg/h

Lidocaine 0,5 mg/kg/h

Ketamine 0,05mg/kg/h

= 0,5 ml/10kg/h of solution from "The induction & maintenance mixture" syringe

6. Analgesia after PACU (intensive care, ward, day clinic, home)

Oral analgesics – iv analgesics – PCIA pumps

Paracetamol iv - po

NSAIDs iv - po

OFAMixture iv fixed pump rate 0,5 ml/10kg/h if needed patient controlled bolus of 1 ml (lockout 15 min)

Morphine iv – po - sl as rescue

All doses can be adjusted if needed.

Consider 0,5 – 1 ml bolus of the mixture just before surgery to enhance antinociception

For obese patients base doses on IBW (LBW) instead of TBW

For short procedure use no maintenance infusion

Hlavní indikace:

- obezita,
- spánková apnoe
- CHOPN
- complex regional pain syndromes
- závislost na opioidech
- onkochirurgie

Sultana A: Best Practice & Research

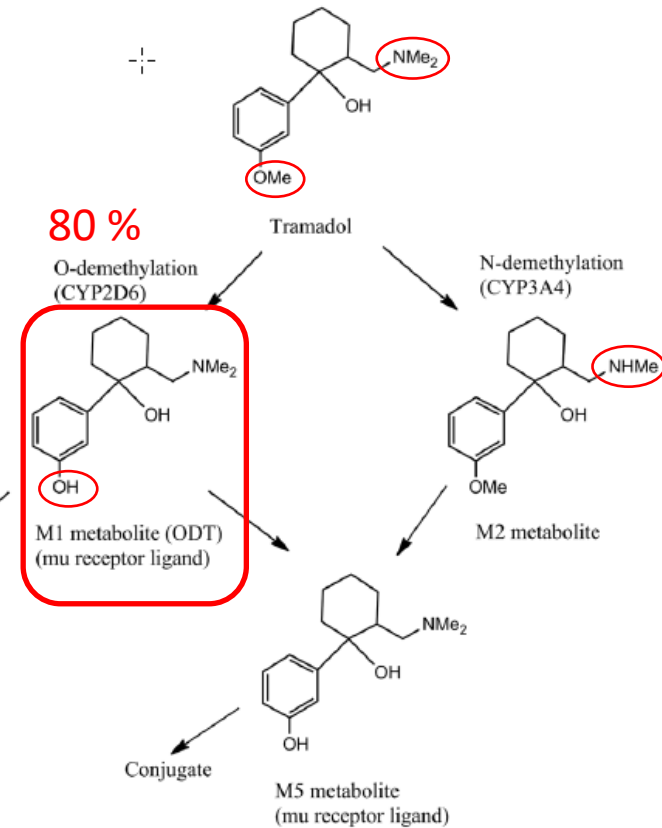
Clinical Anaesthesiology 2017:31:547-560

Pooperační analgezie

- **PROSPECT** (procedure-specific pain management): praktická, EBM a specifická doporučení, která „usnadňují klinické rozhodování ve všech stádiích perioperačního období u jednotlivých výkonů“ na základě metodologie PRISMA
- PPP = patient + procedure + PROM (Patient-Related Outcome Measures)
- cíl: zajistit spánek, úroveň bolesti v klidu a při pohybu dle VAS ≤ 3 , klinické zlepšení Δ VAS > 1
- operace: hallux valgus, rotator cuff, onkologie prsu, sectio cesarea
- obvyklá je multimodální analgezie (acetaminofen, NSAID, COXIBy + lokální anestezie + slabé/silné opioidy)

Tramadol

- 4-fenyl-piperidinový analog kodeinu
- syntéza Grünenthal GmbH 1962, trh 1977
- opioidní receptory (účinnost 10 % morfinu) + inhibitor reuptake serotoninu a NA (SNRI)
- proléčivo (→ desmetramadol, 6x úč, $t_{1/2}$ 9 h):
 - poor: biodostupnost M1 3%
 - intermediate:
 - extensive: 63 %
 - ultra: 86 %



Anesth Analg. 2017 Jan;124(1):44-51.

- vstřebání rychlé, vazba na proteiny 20 %, $t_{1/2}$ 6 hod
- rizika: interakce na Cyp2D6, křeče, serotoninový syndrom
- indikace: střední až silná bolest, chronická nervosvalová a neuropatická bolest, (předčasná ejakulace, off-label)
- kombinace s paracetamolem (Doreta) ↑ riziko deliria?

Tapentadol

Palexia 50,75,100 mg, Palexia retard 25-250 mg

- schválen od 2008, v ČR 2011
- stimuluje μ receptory + inhibuje NA re-uptake
- není proléčivo, neovlivňuje serotonin
- nástup analgezie za 32 minut po p.o. podání
- trvání účinku 4-6 hodin, resp. 12 hodin

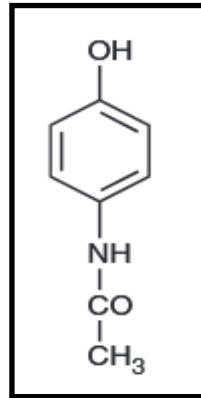
akutní

chronická bolest

Slabá analgetika

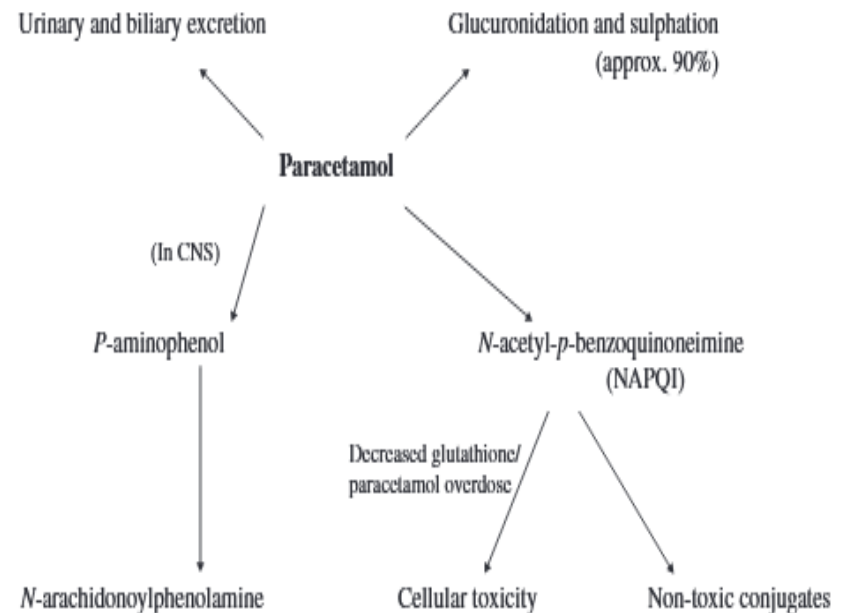
- paracetamol
- metamizol
- nesteroidní protizánětlivé léky NSAID
 - např. diklofenak
- nefopam

Slabá analgetika



paracetamol (1877, snižuje bolest a horečku, **ne** zánět)

- biodostupnost p.o: 63-89 %, p.r. 24-98 %
- C_{max} za 25 min po i.v. podání, 45 min. po p.o. podání
- léčebné rozmezí 10-20 ug/ml, toxicita 150 ug/ml
- mechanismus nejasný
 - blokáda COX1 a COX2
 - ↑ **descendentní serotoninové dráhy!**
 - aktivace CB1 receptorů
- **nemá** vliv na trombo jako NSAID
- loading dose 2 g ?
- lék 1. volby k tišení bolesti a snížení teploty



A systematic review and trial sequential analysis of intravenous vs. oral peri-operative paracetamol

M. Mallama,¹ A. Valencia,¹ K. Rijs,² W. J. R. Rietdijk,³ M. Klimek⁴  and J. A. Calvache⁵ 

1 Resident, 2 Department of Anaesthesiology, 3 Department of Intensive Care, 4 Sub-Head, Department of Anaesthesiology, Erasmus University Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands, 5 Consultant, Department of Anaesthesiology, Universidad del Cauca, Popayan, Colombia

Summary

Postoperative pain might be different after intravenous vs. oral paracetamol. We systematically reviewed randomised controlled trials in patients >15 years that compared intravenous with oral paracetamol for postoperative pain. We identified 14 trials with 1695 participants. There was **inconclusive evidence for an effect of route of paracetamol administration on postoperative pain at 0–2 h** (734 participants), **2–6 h** (766 participants), **6–24 h** (1115 participants) and **>24 h** (248 participants), with differences in standardised mean (95%CI) pain scores for intravenous vs. oral of -0.17 (-0.45 to 0.10), -0.09 (-0.24 to 0.06), 0.06 (-0.12 to 0.23) and 0.03 (-0.22 to 0.28), respectively. Trial sequential analyses suggested that a total of 3948 participants would be needed to demonstrate a meaningful difference in pain or its absence at 0–2 h. There were no differences in secondary outcomes. **Intravenous paracetamol is more expensive than oral paracetamol.** Substitution of oral paracetamol in half the patients given intravenous paracetamol in our hospital would save around £ 38,711 (€ 43,960 or US\$ 47,498) per annum.

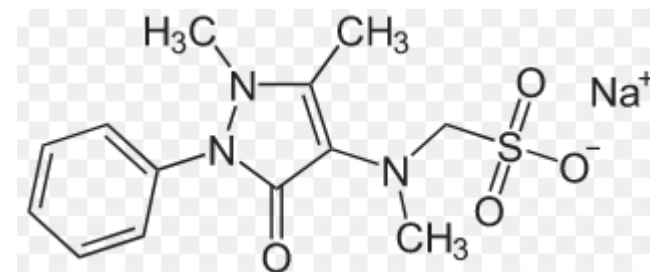
Oral, in place of intravenous, **paracetamol as the new normal for elective cases**

J. Myo, S. Pooley, F. Brennan

<https://doi.org/10.1111/anae.15482>

First Published: 15 April 2021

Slabá analgetika



- metamizol (dipyrone, Novalgin, Algifen)
 - byl spojován s rizikem agranulocytózy
 - mechanismus:
 - blokáda TRPA1 (bolest, chlad, svědění)
zánětlivá a neuropatická bolest
Nassini R et al.: The TRPA1 channel mediates the analgesic action of dipyrone and pyrazolone derivatives. Br J Pharmacol. 2015 Jul;172(13):3397-411.
- metamizole can be used as a first-line therapy for postoperative pain in surgical patients
Souki MA: Metamizole for postoperative pain therapy. Eur J Anaesth October 2016, 33(10): 785–78

Slabá analgetika

NSAID – nesteroidní protizánětlivé léky

- ASA (1899, snižuje bolest, horečku, zánět, svědění,
↓ rizika: kardiovask., Ca: KRK, prs, prostata, endom.)
- NSAID
(↓ bolest, horečku a zánět, škodí žaludku, ledvinám a destičkám)
 - inhibice cyklooxygenázy
 - cyklooxygenáza 1 konstituční
 - cyklooxygenáza 2 inducibilní při zánětu (mozek, ledviny, ženský pohlavní systém)

Neodolpasse

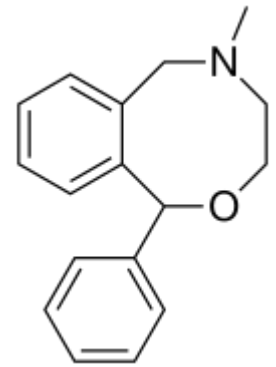
- diclofenak 75 mg (NSAID) + orfenadrin 30 mg (centrální myorelaxans, do 70 let)
- kostní, kloubní a svalové bolesti, spasmus, VAS, pooperační bolest
- i. v. infuze 60-90 min, max. 2x denně s odstupem 8 h
- NÚ: krvácení a pokles TK

Vymazal T. Neodolpasse v doporučeních pooperační léčby na KARIM. Prezentováno na Symposium Neodolpasse, Praha 9. 12. 2014

Neodolpasse v časném pooperačním období neovlivňuje tvorbu krevního koagula – prospektivní kohortové sledování

Nefopam

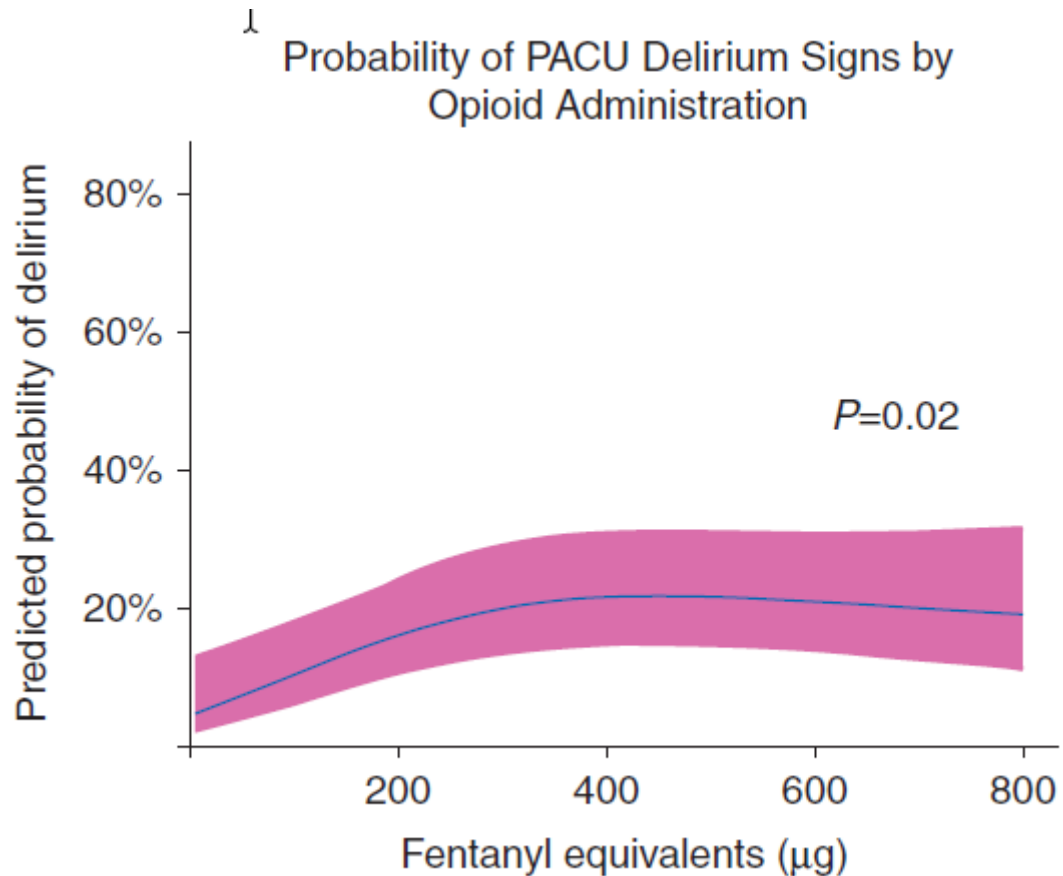
(Nefopam, Nefocen, Acupan)



nový mechanismus účinku v CNS a míše:

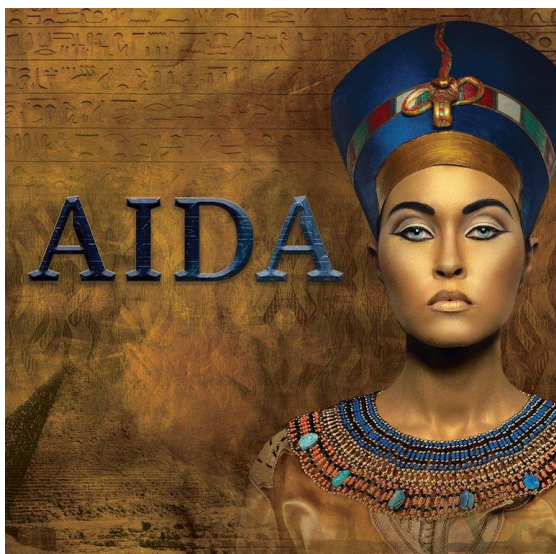
- antinocicepce: inhibitor reuptake serotonin, noradrenalin, dopamin (SNDRI)
- antihyperalgezie: inhibitor glutamátu (excitace) modulací Na^+ a Ca^{2+} kanálů
- anticholinergní a sympatomimetický účinek
- prevence a léčba třesu
- léčba škytavky

Delirium a opioidy




E. Card et al.: Emergence from general anaesthesia and evolution of delirium signs in the post-anaesthesia care unit. Br J Anaesth. 2015 Sep; 115(3): 411–417

CAM-ICU česká verze



1. **A**cute onset
2. **I**nattention
3. **D**istorted thinking
4. **A**lertness disturbed

1. znak: Rychlý nástup, nebo kolísavý průběh vědomí* pozitivní, pokud je odpověď „ano“ na 1A nebo 1B	pozitivní	negativní
1A: Je pacient/ka v jiném než základním stavu vědomí**? nebo 1B: Došlo během posledních 24 hod ke kolísání stavu vědomí, projevujícím se kolísáním stupně sedace (např. hodnot RASS, GCC) nebo výsledku předchozího hodnocení deliria?	ano	ne
2. znak: Porucha pozornosti pozitivní, pokud je skóre 2A nebo 2B menší než 8 Jako první provedeme test s hláskami –  . Pokud je pacient/ka schopen/a podstoupit test a výsledek je jasný, přejdeme na 3. znak. Pokud pacient/ka není schopen/a podstoupit test, nebo výsledek není jasný, provedeme test s obrázky – 2B. Pokud provedete oba testy, použijte ke zhodnocení 2. znaku výsledek testu s obrázky – 2B.	pozitivní	negativní
2A: Hlásky: zapiš počet bodů (nebo „NT“ pokud netestováno). Návod: Rekněte pacientovi/pacientce: „ <i>Budu vám říkat po sobě hlásky. Kdykoli uslyšíte hlásku „A“, stiskněte mi ruku.</i> “ Čtete následujících 10 písmen normálním tónem, rychlostí zhruba 1/s. S A V E A H A A R T Hodnocení: Za každé zmáčknutí ruky na hlásku „A“ a nezmáčknutí na ostatní hlásky přičteme jeden bod	Počet bodů (z 10): _____	
2B: Obrázky: zapiš počet bodů (nebo „NT“ pokud netestováno). Návod k testu je přiložen k obrázkům.	Počet bodů (z 10): _____	
3. znak: Porucha myšlení pozitivní, pokud je součet bodů z testů 3A a 3B menší než 4	pozitivní	negativní
3.A: Otázky ano/ne (Použijte buď skupinu otázek A nebo B, pokud je to nutné, střídavě v následujících dnech): Otázky A 1. Plave kámen na vodě? 2. Jsou v moři ryby? 3. Váží 1 kg víc než 2 kg? 4. Lze kladivem zatlouct hřebík? Otázky B 1. Plave list na vodě? 2. Žijí v moři sloni? 3. Váží 2 kg víc než 1 kg? 4. Lze kladivem sekat dřevo? Skóre: _____ (1 bod za každou správnou odpověď)	Součet bodů: (3A + 3B) (z 5): _____	
3.B: Pokyn Rekněte pacientovi: „ <i>Zvedněte tolik prstů</i> “ (Zkoušející drží dva prsty před pacientem) „ <i>Teď udělejte to samé s druhou rukou</i> “ (Bez opakování počtu prstů) * Pokud pacient nemůže hýbat oběma rukama, v druhé části testu požádejte pacienta „ <i>Teď zvedněte o jeden prst více</i> “. Skóre: _____ (1 bod, pokud pacient úspěšně dokončí celý pokyn)		
4. znak: Porucha vigility Pozitivní, pokud je aktuální RASS skóre jiné než „0“.	pozitivní	negativní
Celkový CAM-ICU: pozitivní znak 1. a zároveň 2., a buďto 3., nebo 4.	pozitivní	negativní
* Termínem „vědomí“ je v tomto textu myšlen souhrnný stav vědomí, chování a psychického stavu. Změny vědomí se mohou projevit jak změnou stupně, vigility, tak i obsahu vědomí. Změny vědomí zjišťujeme pomocí srovnání se základním stavem vědomí. ** „Základní stav vědomí“ je souhrnný výchozí stav vědomí, chování a psychického stavu před začátkem akutních změn tohoto stavu (např. u hospitalizovaných pacientů při příjmu).		

Mitášová A et al.: Standardizace české verze The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICUcz). *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(3): 258-266