

Chceš natáhnout atropin?



*MUDr. Lucie Jurečková
Fakultní nemocnice Olomouc
Anny Amanatidu
VI. ročník LF UP Olomouc*



Atropin

Alkaloid, přirozeně se vyskytující

v rostlinách čeledi lilkovitých (Solanaceae),

V Evropě běžně: Rulík zlomocný (*Atropa belladonna*), Blín černý (*Hyoscyamus niger*), Durman (*Datura stramonium*), Pokřín (*Mandragora officinarum*).

V nich je obsažen ve směsi s jinými alkaloidy nejčastěji hyoscyaminem a skopolaminem.

Prudký jed: pro děti smrtelná dávka cca 10 mg (3-5 bobulí rulíku), pro dospělého cca 100 mg.

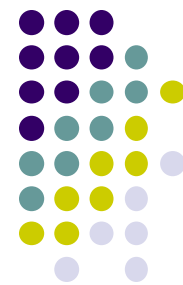


Charakteristika otravy atropinem

- neklid, dezorientace, halucinace
- sucho v ústech, suchá kůže
- vzestup teploty a tepové frekvence
- mydriáza, poruchy vidění



**“DIVOKÝ JAKO ZAJÍC,
SLEPÝ JAKO KRTEK,
SUCHÝ JAKO TROUD,
ČERVENÝ JAKO ŘEPA,
VZTEKLÝ JAKO PES”**



Historické užití

Anestetikum

- Egypt, Hippokrates, Plinius a Avicenna

Halucinogen

- věštby Pythie ve starov. Řecku
- středověk – čarodějnické masti na sabat
- Amerika, Asie: věštění budoucnosti, tišení porodních bolestí

Mydriatikum

- Kleopatra, Starověký Řím,

Léčba průjmů, revmatismu a neplodnosti (Indie)

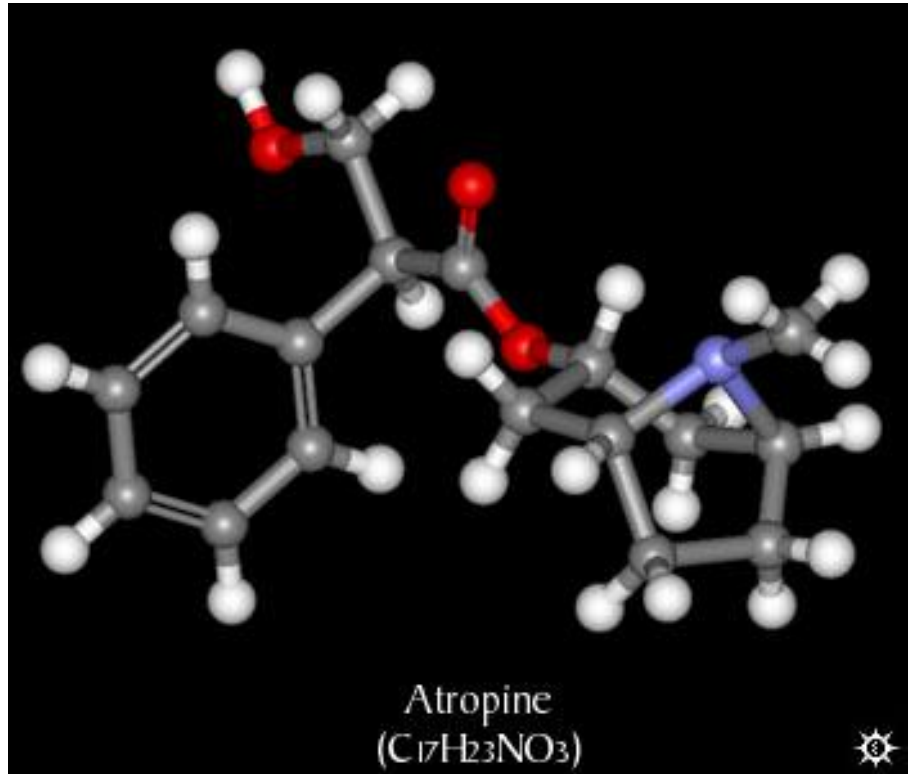
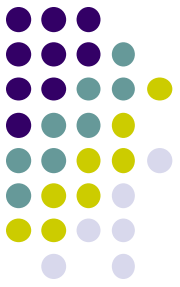


Chemie

- Poprvé izolován roku 1833
- absolutní konfigurace vyřešena až v r. 1961
- Racemická směs d,l-hyoscyaminu a není opticky aktivní
- Hyoscyamin (a tedy i atropin) je ester tropinu a kyseliny d,l-tropové

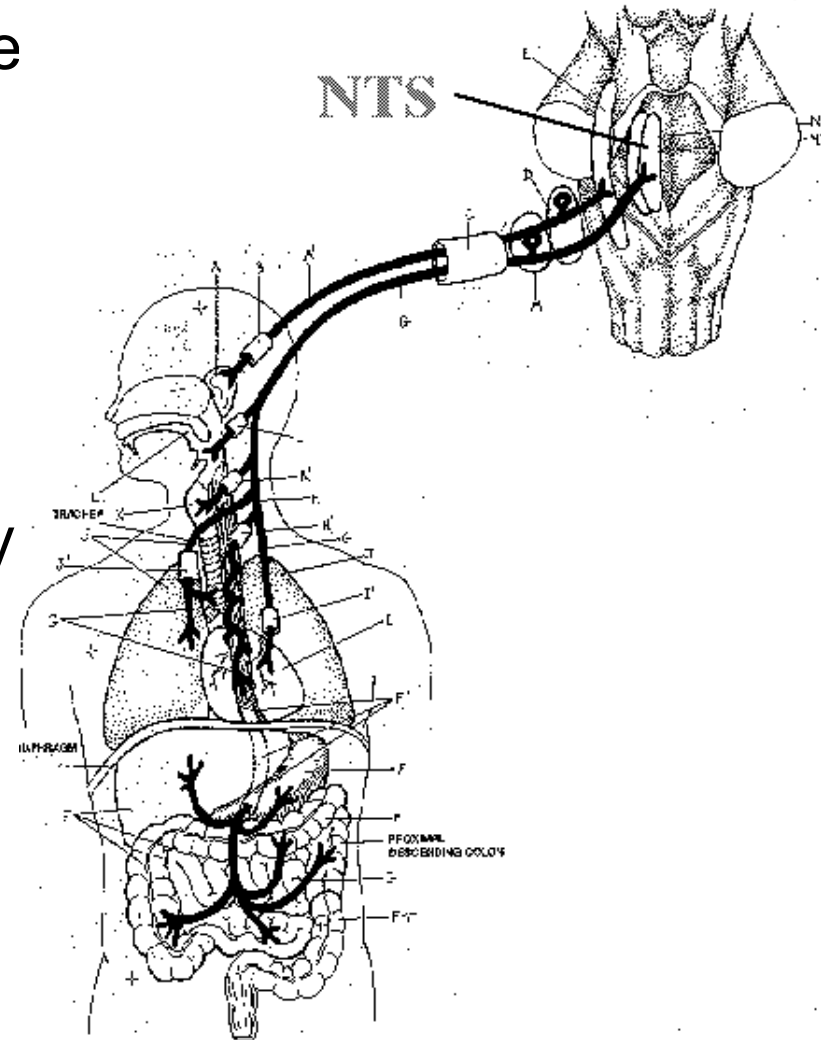
Farmakologie

- Anticholinergika brzdí kompetitivně muskarinový účinek acetylcholinu v postganglionárních cholinergních nervech



Obecné indikace podání atropinu

- Profylaxe, léčba vagové bradykardie (ORL, oční, divulze ...)
- Profylaxe a léčba zvýšené sekrece v dýchacích cestách (ORL, stomatochir., bronchoskopie, ...)
- Tlumení nežádoucích cholinergních účinků aktivátorů Che při dekurarizaci
- Antidotum při otravě organofosfáty
- Spasmolytikum v celé délce GIT
- Bronchodilatans
- Mydriatikum
- Odstupňování účinků: žlázy - oko a srdce - hladké svaly - CNS





Nežádoucí účinky

„Divoký jako zajíc, slepý jako krtek, ...“

- Tachykardie až arytmie
- Poruchy akomodace (přetrvávají až 1 týden od podání)
- Snížení perspirace, rash, febrilie
- Snížení tonu svěrače kardie, zpomalení evakuace žaludku (vliv na resorpci léčiv)
- Centrální stimulace, neklid, agitovanost), halucinace (>65 let, Down sy)
- Centrální anticholinergní syndrom (CAS)



Kontraindikace

- Febrilie – potlačení sekrece potu znemožní termoregulaci
- Mukoviscidoza – zahuštění hlenu komplikuje ...
- Preexcitační sy, srdeční insuf., blok typu Mobitz II
- Hypertyreóza, tyreotoxikóza,
- Nitrolební hypertenze
- Atropinová alergie ??? – po i.v. podání ojedinělá, při lok. apl. v oftalmologii často, není KI indikovaného i.v. podání

Relativní kontraindikace

- Glaukom
- Hypertrofie prostaty, retence moči
- Mechanická obstrukce GIT (pylorostenóza, volvulus, ...)
- Psychóza, eklampsie
- Ambulantní podání bez řádného inf. o snížené schopnosti vidění



Farmakokinetika a farmakodynamika

- Atropin je široce distribuován do celého těla, přestupuje hematoencefalickou bariérou, placentou i do mateřského mléka.
- Metabolizace játry, eliminace obou metabolitů i nezměněné látky ledvinami.
- Všechny formy se dobře absorbují, vazba na proteiny 14-22%

a) inhibice salivace

forma aplikace	začátek účinku	maximální efekt	trvání
p.o.	30-60 min	2 hod.	4 hod.
i.m.	30 min	1 - 1,6 hod.	4 hod.

b) zvýšení srdeční frekvence

forma aplikace	začátek účinku	maximální efekt	trvání
p.o.	30-120 min	1-2 hod.	-
i.m.	5-40 min	20-60 min	-
i.v.	ihned	2-4 min	-

Je rutinní podání atropinu v dětské premedikaci oprávněné?



je otázka, která se v dětské anestezii živě diskutuje (M.Jöhr, Kinderanästhesie, 2009)

Jde v podstatě o dva pohledy:

I. Atropin není nutný ...(?)

- Dogma, že atropin je absolutně nutný k bezpečnému uvedení do celkové anestezie, se táhne celým posledním stoletím a odvolává se na zkušenosti z éterových narkóz.
- Při používání moderních inhalačních anestetik či intravenózních technik si ušetříme rutinní podání atropinu I u dětí – u dospělých se od toho ustoupilo zhruba před 15 lety.
- **Má-li dítě bradykardii, nejčastěji je příčinou hypoxemie, a pak je lékem volby kyslík, a ne atropin!**
- Podání atropinu není bez nebezpečí
- zahuštění sekretů může vést k mikroatektázám
- stoupá riziko aspirace vlivem snížení tonu dolního jícnového svěrače.



II. Atropin je obligátní součástí každé dětské narkózy...(?)

- Atropin má zřídka postižitelné, závažné vedlejší účinky
- Tachykardie obstará dostatečně velký minutový srdeční objem
- Rutinní profylaktické podání pomáhá potlačit kritické situace



Studie zabývající se profylaktickým podáním atropinu



Okruhy:

1. Profylaxe vagové bradykardie (RSI, SCHJ, opiáty)
2. Omezení salivace při ketaminových sedacích (zejména v emergentní praxi)
3. Srovnání s glykopyroniém
4. Vyhodnocení nauzey a j. vedlejších účinků (neklid, pláč, halucinace, noční můry)



Ad 1. Zelicof-Paul et al., Controversies in rapid sequence intubation in children

Current Opinion in Pediatrics 2005; 17: 355-362

Data pro RSI velmi omezená (etika).

Převaha vagu u kojenců a malých dětí => při OTI závažná bradykardie.

Pediatric Advanced Life Support (PALS) a American College of Emergency Physicians (ACEP) Guidelines doporučují použití atropinu při RSI:

- děti mladší 1 roku
- děti 1-5 let při podání SCHJ
- adolescenti před 2. dávkou SCHJ



McAuliffe G, Bissonnette B, Boutin C. Should the routine use of atropine before succinylcholine in children be considered?

Can J Anaesth. 1995, 42(8): 724-9

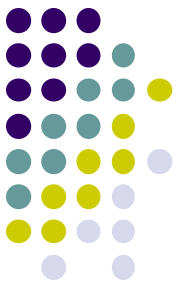
- Původní zprávy o SCHJ-indukované bradykardií u dětí publikovány v době nestandardizované premedikace anestetik i
- Těžce sedativní premedikace - možná predispozice k nepoznané hypoxii, užívaný cyklopropan, halotan - arytmogenní
- Laryngoskopie a intubace v mělké anestezii, hyperkapnie, hypoxie - nemonitorované parametry



Jones P, Dauger S, Peters MJ

Bradycardia during critical care intubation: mechanisms, significance and atropine

Arch Dis Child doi: 10,1136/adc.2010.210518



- *Bradykardie při OTI v res. péči důsledkem vagové stimulace - hypoxie a/nebo laryngeální stimulace.*
- *Stabilní bradykardie provázena selektivní vazokonstrikcí*
- *Bradykardie navozená indukčními léky - provázená vazodilatací, vazodilatace také charakteristickým rysem určitých patologií. Ovlivňuje progresi nestabilní bradykardie, ta neodpovídá re-oxygenaci*
- *Dle klinických studií v res. péči atropin není prevencí proti všem epizodám bradykardie, nemůže specificky ovlivnit vazodilataci*
- *Atropin indikován při známkách vazodilatace během septického nebo dlouhotrvajícího hypovolemického šoku (abnormální vazomotorický tonus a bradykardie mohou provokovat bludný kruh kardiální hypooxygenace a hypoperfúze)*
- *Atropin není nutný u neinfekčních patologií vč. většiny neonatolog. intubací při vhodné oxygenaci a intubační technice*



O. Tirel et al. Effect of remifentanil with and without atropine on heart rate variability and RR interval in children

Anaesthesia 2005, 60: 982-989

- Spektrální analýzou EKG experimentálně prokázáno (Shinohara) vagotonické působení remifentanilu
- U dětí variabilita srdečního rytmu v závislosti na věku
- Pokud se remifentanil podílí na provokaci stimulace PASY, jaké hemodynamické důsledky u dětí při bradykardii
- Remifentanil spojován s poklesem krevního tlaku a srdečního indexu (v důsl. bradykardie)

Výstup:

- Prokázán negativní chronotropní efekt remifentanilu
- Profylaxe atropinem účinná, ne 100% (závislá na vagotonii dítěte)

Ad 2. L.Brown et al., Adjunctive Atropine Is Unnecessary during Ketamine Sedation in Children

*Division of Pediatric Emergency Medicine, 2003-2005,
Loma Linda, CA, USA*



- 1090 dětí, 947 non atropine – 86,9%
- Lékaři záchranného systému jsou známi tím, že spolupodání ketaminu s atropinem vynechávají. Cílem prospektivní studie bylo popsat bezpečnost této praxe
- Výsledek – pokud byl atropin vynechán – excesivní salivace se vyskytla zřídka (4,2%), respirační komplikace z toho plynoucí (3,2%).
- Anticholinergická profylaxe proto není v těchto případech indikována a tradiční důležitost spolupodání se jeví jako vysoce přehnaná.

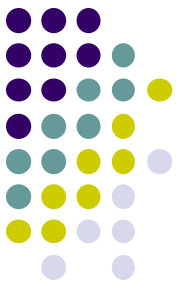
S.M.Green at al. Clinical Practice Guideline for Emergency Department Ketamine Dissociative Sedation: 2011 Update

Annals of Emergency Medicine, 2011: 57: 449-461

Z Brownovy studie vyšly tyto Guidelines - dopodrobna propracovaný praktický návod pro disociativní sedaci ketaminem

Výstup:

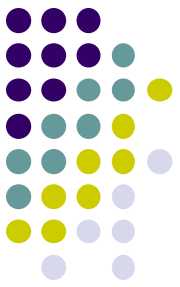
Preventivní podání anticholinergik ponechat jako možnou rezervu pro léčbu neobvyklých případů klinicky významné hypersalivace či pro pacienty s porušenou schopností uvolňování sekretů



S. D. Weingart, S. D. Bhagwan

Current Guidelines For Procedural Sedation In The Emergency Department

GUIDELINES Update, March 2010, Vol. 2, Nr. 3



Sestaveny na základě multidisciplinární panelové diskuze pod vedením ACEP (American College of Emergency Physicians) a podporovány americkou pediatričskou společností.

Několikero studií databází Medline a Cochrane zahrnovalo články z 1976-2006.

Výstup:

- Podání ketaminu je bezpečné bez preventivního spolupodání anticholinergik typu atropinu pro sedaci starších dětí a výkonů mimo ORL oblast.
- Pokud použít nějakou premedikaci při sedaci ketaminem, pak cílenou antiemetickou typu ondansetronu.

Clinical Effectiveness Committee: Guideline for Ketamin Sedation in Emergency Departments

British Association for Emergency Medicine, Review: Jan 2005



- Atropin i.m. (0,01 mg/kg) – u dětí preferováno, EMLA 45 min. před podáním pro zmírnění salivace.
- Ketamin 2 mg/kg i.m.

P. Heinz et al., Is atropine needed with ketamine sedation?

(A prospective randomised, double blind study)

Emerg Med J 2006; 23: 206-209

- Zaměřeno na salivaci, profil vedlejších účinků (hypersalivace, zvracení, rash)
- 4 mg/kg ketaminu i.m., event. Atropin 0,01 mg/kg i.m.
- Non atropin: vyšší salivace, více epizod zvracení, s atropinem přechodný rash
- Studie spolupodání doporučuje



C.A.Shaw et al. Comparison of the incidence of complications at induction and emergence in infants receiving oral atropine vs. no premedication

British Journal of Anaesthesia 2000; 84 (2): 174-178

- Inhalační úvod halotanem, OTI s atracuriem
- Studie prokázala snížení počtu respiračních komplikací po profylaktickém podání atropinu p.o. v premedikaci (excesivní sekrece, zástava dechu, kašel, laryngospasmus)
- Byť je tato praxe bezpečná, pro pacienta může být i dosti nepříjemná – xerostomie, pyrexie, tachykardie.
- Tachykardie může ztížit následné hodnocení volemického stavu a adekvátního vedení anestezie



Sekundární analýza:

- Není rozdíl v klinickém efektu mezi atropinem 0,04 mg/kg p.o. a 0,02 mg/kg i.m. 1 hod. před výkonem
- Komplikace spojené s dětmi s nízkou porodní hmotností, gestačním věkem a použitím SCHJ
- Signifikantně vyšší počet komplikací méně zkušených anesteziologů: premedikace atropinem → širší hranice bezpečnosti
- Pokles srdeční akce u nepremedikovaných 2x vyšší (o 20% v úvodu)

Výstup:

- Neprokázaná vyšší incidence respir. a kardiálních komplikací bez profylaxe atropinem se zkušeným dětským anesteziologem
- Dopor. premedikace atropinem k bezpečnému inhalačnímu úvodu do CA

Ad 3. S. M. Green et al. Anticholinergics and Ketamine Sedation in Children: A secondary Analysis of Atropine Versus Glycopyrrolate

ACADEMIC EMERGENCY MEDICINE 2010; 17: 157-162



Farmakologická úvaha: glykopyronium (Robinul) - lepší profil nežádoucích účinků ve srovnání s atropinem: zamezuje reflexogenním bradykardiím, způsobuje menší tachykardii a více potlačuje sekreci, žádné CNS účinky, delší doba účinku, 50% dávkování, HE bariéru přestupuje omezeně...

Výstup:

▪ Studie neočekávaně prokázala opak - atropin lepší profil nežádoucích účinků oproti GPL během ketaminové sedace:

GPL - vyšší incidence zvracení, přechodného neklidu, více respiračních komplikací než ve skupině s atropinem či bez anticholinergik. Výskyt laryngospasmu či apnoe bez rozdílu.

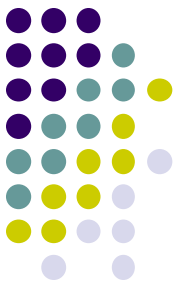
Ad 4. Altan A.Özcan et al. Using Diazepam and Atropine Before Strabismus Surgery to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting (A Randomized Controlled Study)

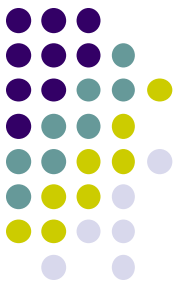
Journal of AAPOS 2003, 7: 210-212

Hodnocení účinnosti premedikace Diazepam 0,15 mg/kg i.v. + Atropine 0,015 mg/kg i.v. 30 min. před op v prevenci PONV při operaci strabismu v CA

Výstup:

- V nepremedikované skupině četnost PONV o 20% vyšší
- PONV u dětí do 7 let s vícenásobnou manipulací s okoohybnými svaly
- Cílená PONV premedikace – metoklopramid, ondansetron/granisetron?





Shrnutí (*UpToDate 2011*)

Indikace podání atropinu v premedikaci:

▪ **Bradykardie**

- i.v., i.o. 0,02 mg/kg/dose; opak. podání za 3-5 min. min. dávka 0,1 mg, max. jednotl. dávka 0,5 mg, celkem max. 1 mg (PALS, 2010)
- i.v. podávat neředěné a rychle pro novorozence není určena min. jednotl. dávka
- Endotracheálně 0,04-0,06 mg/kg, opak. 1x (v 1-5 ml FR či aqua, následuje 5 manuálních vdechů) (PALS, 2010)

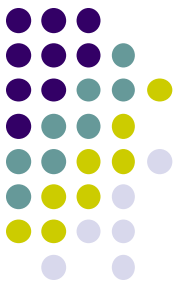
▪ **Inhibice salivace a sekrece**

- p.o., i.m., i.v., SubQ
- neonat. <5 kg: 0,02 mg/kg/dávka, 30-60 min. před op
- děti >5 kg: 0,01-0,02 mg/kg/dávka, 30-60 min. před. op, max 0,4 mg/dose

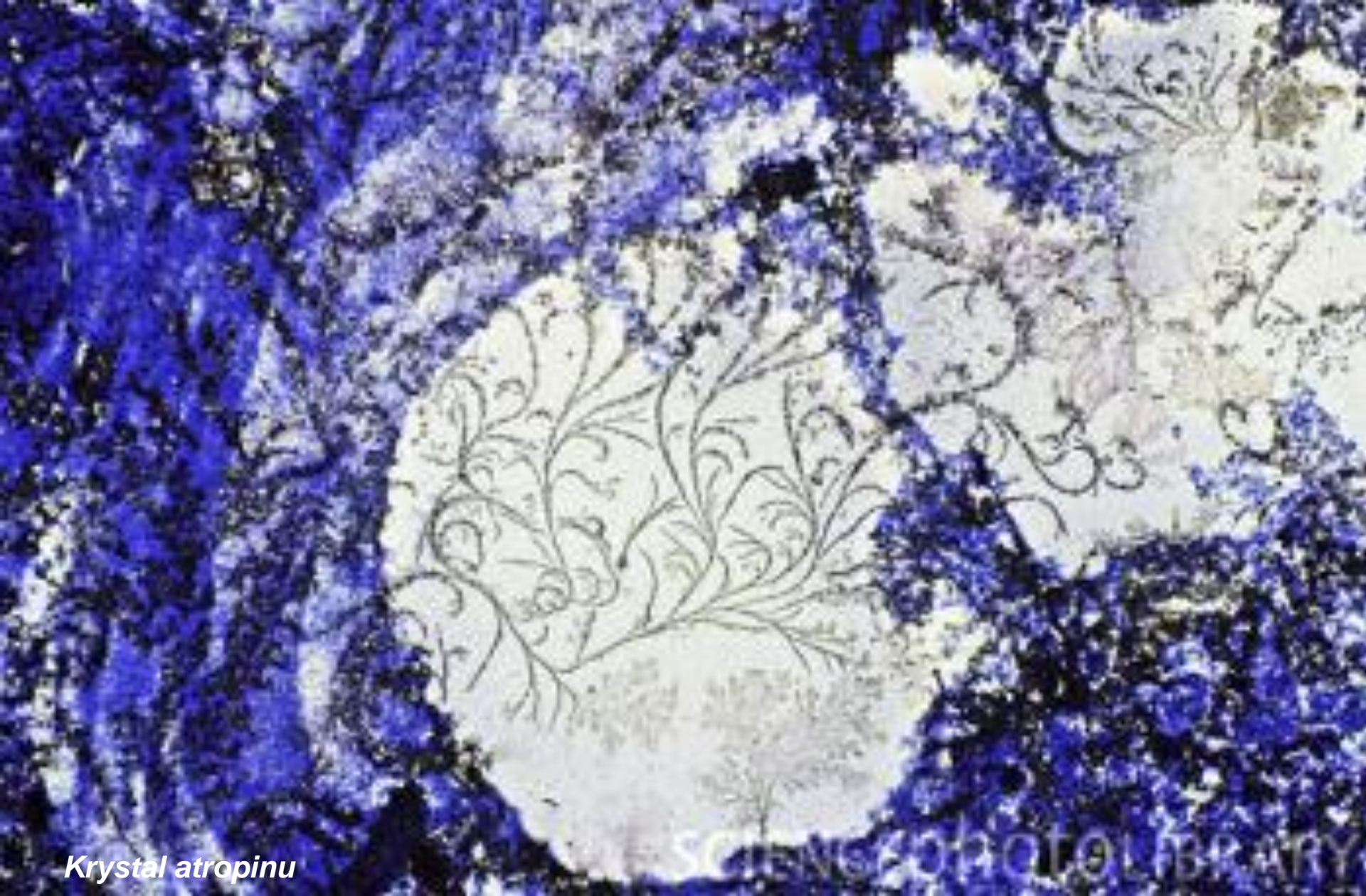
- **Cave!**
 - dávky <0,1 mg mohou být spojeny s paradoxní bradykardií, stejně jako pomalé i.v. podání
 - sporná účinnost u pacientů s transplant. srdcem

Závěr

ATROPIN



- Podání atropinu → závažné nežádoucí účinky či projevy + modifikace průběhu vitálních parametrů (přetrvávající tachykardie, relaxace dolního jícnového svěrače, neklid až halucinace, poruchy vidění, ...)
- Pouze indikované podání:
 - op. výkony v ORL, stomatochir., bronchoskopie
 - netypická hypersalivace
 - úprava vagové bradykardie
 - okulokardiální reflex
 - v souvislosti se SCHJ
- Individuálně dětem s převahou vagotonu
- Premedikace atropinem → širší hranice bezpečnosti méně zkušeným anesteziologům



Krystal atropinu

SCIENCE PHOTO LIBRARY