

KLINIKINIAI TYRIMAI

Opioidų antagonistų ankstyvosios indukcijos metodika taikant bendrąją anesteziją. Procedūros saugumas ir efektyvumas

Juozas Ivaškevičius, Tomas Jovaiša, Giedrius Laurinėnas, Saulius Vosylius,
Jūratė Šipylaitė, Robertas Badaras

Vilniaus universiteto Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika

Raktažodžiai: opioidinė priklausomybė, opioidų antagonistai, bendroji anestezija.

Santrauka. Tikslas. Apibendrinti surinktus prospektyviosios ir retrospektyviosios analizės duomenis apie atliktas opioidų antagonistų ankstyvosios indukcijos procedūras taikant bendrąją anesteziją, įvertinti šios metodikos efektyvumą bei saugumą.

Metodas. Išanalizuoti 2002–2005 metais atliktų opioidų antagonistų indukcijos procedūrų duomenys. Išnagrinėti 86 tiriamųjų duomenys, 65 tiriamieji dalyvavo prospektyviuose atsitiktinių imčių dvigubai koduotame tyrime; 21 tiriamojo duomenys nagrinėti retrospektyviai.

Rezultatai. 85 tiriamiesiems (98,84 proc.) pasiekta visiška opioidinių receptorių blokada. Su detoksikacija, bendrąja anestezija susijusių komplikacijų neužfiksuota. Straipsnyje lyginami skirtumai tarp tiriamųjų grupių, taip pat taikomų procedūros modifikacijų skirtumai.

Išvada. Prospektyviojo klinikinio tyrimo protokolą galime rekomenduoti kaip saugią ir efektyvią opioidų antagonistų ankstyvosios indukcijos metodiką taikant bendrąją anesteziją.

Įvadas

Opioidinė priklausomybė pastaraisiais metais tapo opia sveikatos problema Lietuvoje. Valstybinio psichikos sveikatos centro duomenimis, 2002 metais sveikatos priežiūros įstaigose užregistruoti 70 tūkst. 144 priklausomybe nuo opioidų sergantys ligoniai, iš jų 4405 priklausomi nuo narkotikų. Vyrauja nuomonė, jog šie skaičiai yra gerokai didesni, nurodomas galimas narkotikus vartojančių asmenų skaičius – apie 20–30 tūkstančių. Heroinas, kurio iki 1997 metų Lietuvoje nebuvo, šiandien jau tapo ne tik didmiesčių, bet ir daugelio mažesnių Lietuvos miestų kasdienybe. Dabar egzistuoja dvi pagrindinės gydymo kryptys: gydymo programos, pagrįstos visiška abstinencija bei pakaitinė terapija opioidų agonistais. Tais atvejais, kai siekiama visiškos abstinencijos, gydymą sudaro du pagrindiniai etapai: detoksikacija (opioidų vartojimo nutraukimas) ir ilgalaikė psichologinė bei socialinė rehabilitacija. Abiem etapais egzistuoja daug skirtingų metodikų. Šiame straipsnyje nagrinėjama viena iš pirmojo etapo, t. y. detoksikacijos metu naudojamų metodikų.

Opioidų nutraukimas dažniausiai sukelia ūminę sunkios eigos abstinencinę būklę. Dideli objektyvūs ir subjektyvūs pokyčiai, taip pat ir nenumaldomas no-

ras (angl. *craving*) ir toliau vartoti narkotikus lemia didelį atkryčio dažnį abstinencijos laikotarpiu. Dabar labiausiai paplitusių detoksikacijos metodikų (laipsniškai mažėjančiomis opioidų agonistų dozėmis ar be opioidų agonistų koreguojant abstinencijos simptomus psichotropiniais medikamentais) trukmė yra nuo septynių dienų iki šešių mėnesių. 2005 metais publikuotos Cochrane analizės duomenimis, detoksikacijos programų efektyvumas ambulatorinėje praktikoje tesiekia 37 proc., o stacionare – 70 proc. (1). Opioidų antagonistų vartojimas ankstyvuojant nutraukimo laikotarpiu gali padidinti detoksikacijos programos efektyvumą iki 100 proc. (2, 3). Tokių metodikų esmė – anksti antagonistų ir per kitas 4–48 valandas baigti abstinencijos periodą kartu koreguojant pasireiškiančios ūminės sunkios abstinencijos reakcijas (4–7).

Skiriami du pagrindinės greitosios detoksikacijos būdai:

- antidotų ankstyvoji indukcija taikant minimalią sedaciją ir abstinencijos simptomų korekciją;
- antidotų ankstyvoji indukcija bendrosios anestezijos metu.

Egzistuoja daug gana skirtingų antidotų ankstyvosios indukcijos bendrosios anestezijos metodikų (8),

todėl nenuostabu, kad saugumo ir efektyvumo duomenys vertinami labai prieštaringai (9–11). Siekėme įvertinti Vilniaus greitosios pagalbos universitetinėje ligoninėje naudojamo protokolo saugumą ir efektyvumą bei įtakos turinčius faktorius.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Išanalizavome 2002–2005 metais Vilniaus greitosios pagalbos universitetinėje ligoninėje (VGPUL) atliktas antidotų ankstyvosios indukcijos bendrosios anestezijos procedūras. Išskyrėme keturias pacientų grupes, jų aprašymas ir palyginimas pateikiamas pirmoje lentelėje.

Procedūros efektyvumas vertintas remiantis trimis kriterijais:

1. Opioidinių receptorių blokados efektyvumas, remiantis naloksono testu praėjus 24 valandoms po detoksikacijos. Jeigu opioidinių receptorių blokada efektyvesnė, papildomas antagonistų vartojimas nepaūmina abstinencinės būklės.
2. Abstinencijos simptomų korekcijos efektyvumas vertintas remiantis modifikuota R. Wang ir kolegų sukurta skale (Wang/OOWS) (12). Abstinencija bendrosios anestezijos metu vertinama pagal suminę vienos valandos Wang/OOWS skalės balų sumą. Maksimali abstinencija – 246 balai, jokių

abstinencijos simptomų – 0 balų. Lyginant prospektyviųjų ir retrospektyviųjų tyrimų duomenis, kai minėta skalė nebuvo registruota, vertinti objektyvūs širdies ir kraujagyslių sistemos, virškinamojo trakto pokyčiai.

3. Procedūros įtaka abstinencijos simptomams podetoksikaciniu laikotarpiu. Pacientų būklė vertinta pagal subjektyviąją ir objektyviąją opioidinės abstinencijos skales (SOWS ir OOWS). Abstinencijos įvertinimas naudojant SOWS skalę: 1–5 balų – lengva, 6–14 – vidutinė, 15 ir daugiau – sunki, OOWS atitinkamai – 1–3, 4–5, daugiau kaip 5.

Procedūros saugumas vertintas atsižvelgiant į anestezijos trukmę, ankstyvąjį pooperacinį laikotarpį ir komplikacijas, kurios gali būti susijusios su opioidų antagonistų ankstyvąja indukcija ar bendrąja anestezija.

Prospektyviojo tyrimo protokolas

2003–2005 metais buvo atliekamas prospektyvusis atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas klinikinis tyrimas. Tyrimas vyko dviem etapais. Pirmoji 15 tiriamųjų grupė ir pagrindinė 58 tiriamųjų grupė. Klinikinio tyrimo protokolas patvirtintas Lietuvos bioetikos komiteto ir Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos. Prospektyvajame tyrime dalyvavo 18–35 metų nuo opioidų priklausomi tiriamieji. Įtraukimo į tyrimą krite-

1 lentelė. Tirtų pacientų grupės

Grupė	A	B	C	D
Tyrimas	retrospektyvusis	prospektyvusis, atsitiktinių imčių	prospektyvusis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas	
Opioidinė priklausomybė	Nustatyta remiantis TLK 10 ir DSM IV kriterijais			
ASA	I–II	I–II	I–II	I–II
Stabilizacija morfinu	Ne	Taip	Taip	Taip
Abstinencijos laikotarpis iki procedūros (val.)	24–36	12	12	12
Bendrasis anestetikas	Propofolis	Propofolis	Izofluranas	Izofluranas Ketaminas
Anestezijos gylio stebėjimas	Klinikiniai požymiai	Bispektralinė encefalografija	Minimali alveolinė koncentracija	
Opioidų antagonistai	Naltreksonas ir (ar) naloksonas	Naltreksonas ir naloksonas		
Naloksono testo vertinimas	Kokybinis	Kiekybinis		
Podetoksikacinės abstinencinės būklės stebėjimas	Ne	Ne	SOWS ir OOWS skalės praėjus 48 val. po detoksikacijos	
Vėlesnių rezultatų vertinimas	Ne	Ne	Klausimynas, 4 mėnesiai po procedūros	

OOWS – objektyvi opioidinės abstinencijos skalė; SOWS – subjektyvi opioidinės abstinencijos skalė; TLK – Tarptautinė ligų klasifikacija.

rijai: nustatyta priklausomybė nuo opioidų (pagal TLK 10 ir DSM IV); vartoja trumpo veikimo opioidus, priklausomybės trukmė ne mažiau kaip vieneri metai; bendra būklė pagal ASA klasifikaciją atitinka I–II grupę; pasirašytas sutikimas gydytis pagal nurodytą metodiką ir dalyvauti klininiame tyrime. Tiriamieji, vartojantys daugiau kaip vieną psichotropinę medžiagą, tyrime nedalyvavo.

Atsitiktinę imtį ir dvigubą kodavimą atliko trečioji šalis, t. y. nepriklausoma, tyrime nedalyvaujanti ir su VGPUL nesusijusi gydymo įstaiga.

Klinikinį tyrimą sudarė keturios fazės: stabilizacija, opioidų antidotų ankstyvoji indukcija, taikant bendrąją anesteziją, ankstyvoji podetoksikacinė fazė, rezultatų įvertinimas praėjus keturiems mėnesiams.

Stabilizacija – tai 40 valandų etapas, kai abstinencijos būklė koreguojama skiriant po 10 mg morfino hidrochlorido į raumenis (prireikus). Pakartotinių morfino hidrochlorido dozių dažnumas nustatomas remiantis individualiu abstinencijos sindromo pasireiškimu, vertinamu pagal SOWS ir OOWS skales. Viršijant nustatytus ribinius vertinimo dydžius, skiriama papildoma 10 mg dozė (15 balų pagal SOWS ir 5 balai pagal OOWS). Suminė morfino dozė yra opioidinės tolerancijos ir jos pasiskirstymo tarp tiriamųjų grupių vertinimo kriterijus. Joks kitas medikamentinis gydymas stabilizacijos laikotarpiu tiriamiesiems nebuvo skiriamas.

Abiem prospektyviojo protokolo grupėms taikyta identiška premedikacija: geriamojo klonidino 5 mkg/kg, oktreetido 1 mg/500 ml fiziologinio tirpalo infuzija į veną per 60 min. Prieš anesteziją heparino 5000 vv vienkartinė dozė į veną.

Anestezijos indukcija identiška abiem grupėms. Propofolio 2,5 mg/kg į veną. Nedepoliarizuojantys miorelaksantai, t. y. pipekuronio 0,1 mg/kg, dvi minutės iki intubacijos – lidokaino 1,5 m/kg į veną. Pacientai intubuojami, kai mioneuralinės blokados įvertinimas pagal TOF (angl. *train of four*) metodiką 0 proc.

Anestezijos trukmė – keturios valandos. Anestezijai palaikyti skirta izoflurano. Bazinė 0,8 minimali alveolinė koncentracija koreguojama pagal objektyvius abstinencijos kriterijus, hemodinaminį, kvėpavimo, motorinį atsaką. Relaksantų dozė kartojama po 1 mg, kai atsiranda atsakas į du ir daugiau TOF impulsų, tačiau įvertinimas (proc.) yra 0. Prieš opioidų antagonistų indukciją kontrolinės grupės tiriamiesiems buvo skiriama fiziologinio tirpalo (C grupė). Tiriamosios grupės tiriamiesiems skiriama vienkartinė 0,5 mg/kg ketamino dozė ir pastovi infuzija 0,5 mg/kg/val. (D grupė). Ketamino ir fiziologinio tirpalo švirkštai buvo visiškai identiški, pažymėti tik kodiniu numeriu.

Antagonistų indukcija: 30 minučių po intubacijos sušvirkščinama 1,6 mg naloksono į veną ir pradama pastovi infuzija 0,8 mg/val. greičiu iki anestezijos pabaigos. Per nazogastrinį zondą skiriama 100 mg naltreksono. (Tyrime vertinti kriterijai pateikiami lentelėse.)

B grupė buvo tirama remiantis tuo pačiu protokolu, išskyrus premedikacijai skirtą klonidino dozę (7 mkg/kg), anestezijai palaikyti skirta propofolio anestezijos gylį stebint modifikuotu bispektraliu encefalografu.

Kitos 2002–2004 metais atliktos antidotų ankstyvosios indukcijos, taikant bendrosios anestezijos metodiką, procedūros nagrinėtos retrospektyviai pagal aukščiau išvardytus kriterijus.

Statistinė analizė. Duomenų analizei naudota jungtinė visų keturių grupių tiriamųjų duomenų bazės medžiaga arba minėto prospektyviojo tyrimo duomenys atskirai. Statistinei analizei ir duomenų apdorojimui naudota „Microsoft Excel“ ir „SPSS for Windows“ programinė įranga. Nepriklausomų kintamųjų analizei naudotas Stjudento (t) testas, kokybinių neparametrinių duomenų analizei naudotas chi kvadrato (χ^2) kriterijus. Duomenų skirtumas statistiškai reikšmingas, kai $p < 0,05$.

Rezultatai

2002–2005 metais atliktos 104 antidotų ankstyvosios indukcijos, taikant bendrąją anesteziją, procedūros. Prospektyviajame tyrime dalyvavo 73 tiriamieji. Aštuoni tiriamieji iš pagrindinės grupės neįtraukti į tolesnę analizę dėl protokolo pažeidimų ar nepakankamos duomenų kokybės. Apie 45 tiriamuosius mums pavyko surinkti duomenis praėjus keturiems mėnesiams po procedūrų. Retrospektyviajai analizei pakankamos kokybės medžiaga surinkta apie 21 tiriamąjį. Gydyti 74 vyrai ir 12 moterų (86 ir 14 proc., atitinkamai). Vidutinis tiriamųjų amžius – 23,10 metų (18–30), vidutinė opioidų vartojimo trukmė – 3,97 (1–8) metų, vidutinis detoksikacijų skaičius iki procedūros – 2,30 (1–10). Prospektyviojo tyrimo metu vertinta tolerancija opioidams, vidutinė abstinencijos korekcijai reikalinga paros morfino dozė – 56 mg (30–90).

Opioidinių receptorių blokados efektyvumas. 85 tiriamiesiems (98,84 proc.) konstatuota visiškoji opioidinių receptorių blokada. Po detoksikacijos skyrus opioidų antagonistų, abstinencija paūmėjo tik vienai retrospektyviosios grupės tiriamajai (tuo atveju detoksikacija skirta tik 100 mg naltreksono). Prospektyviojo tyrimo metu atsakas į naloksono testą tirtas kiekybiškai. Skirtumai tarp SOWS ir OOWS balų sumos prieš naloksono injekciją ir po jos nereikšmingi, tai atspindi neigiamą testo įvertinimą (2 lentelė).

Abstinencijos simptomų korekcijos efektyvumas. Atsakas į opioidų antagonistų indukciją tarp visų grupių tiriamųjų vertintas remiantis hemodinaminiu atsaku, virškinamojo trakto reakcija ir paroksizminiu prakaitavimu.

Hemodinaminis atsakas į opioidų antagonistų indukciją buvo ryškesnis retrospektyviai tirtų tiriamųjų grupėje, nei prospektyviojo tyrimo metu. Reikšmingo skirtumo tarp prospektyviai tirtų grupių nenustatyta (3 lentelė).

Paroksizminis prakaitavimas užfiksuotas visiems A grupės tiriamiesiems (21/21), tik dviem B grupės tiriamiesiems (2/15) ir nė vienam C ir D grupės tiriamajam (0/50). Skirtumas tarp pirmosios ir kitų grupių tiriamųjų statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$).

Virškinamojo trakto reakcijos. Visiems prospektyviojo tyrimo tiriamiesiems skirta 1 mg oktreetido premedikacijos dozė. Retrospektyviai tirtiems tiriamie-

siems skirta 2 mg oktreetido (1 mg kas 6 val.). Virškinamojo trakto reakcijos užfiksuotos keturiems tiriamiesiems iš A grupės, vienam iš pagrindinės ir nė vienam iš B grupės. Skirtumai tarp grupių nereikšmingi.

Prospektyviojo tyrimo metu iširtas subanestetinių ketamino dozių sukeltas poveikis. Abiejose grupėse abstinencijos simptomai koreguoti sėkmingai. Lyginant šias dvi grupes, nustatytas reikšmingas skirtumas, mažesni Wang/OOWS rodmenys užfiksuoti D grupėje (4 lentelė).

Podetoksikacinis laikotarpis. Dauguma tiriamųjų po antidotų ankstyvosios indukcijos procedūrų, taikant bendrąją anesteziją, dar jaučia stiprius abstinencijos simptomus, kurie per 48 valandas palaipsniui sumažėja (5 lentelė).

Abstinencinės būklės korekcijai visiems prospektyviosios grupės tiriamiesiems podetoksikaciniu laikotarpiu buvo skiriama klonidino 2 mg/kg du kartus

2 lentelė. Kiekybinis atsakas į naloksono testą pagal SOWS ir OOWS skales tarp prospektyviojo tyrimo C ir D grupių tiriamųjų

Abstinencijos įvertinimas	Vidutinė balų suma	Standartinė deviacija	<i>p</i>
SOWS prieš NLX	7,43	7,17	>0,1
SOWS po NLX	6,86	7,25	
OOWS prieš NLX	2,14	1,64	>0,2
OOWS po NLX	1,94	1,74	

NLX – naloksono testas; OOWS – objektyvi opioidinės abstinencijos skalė;
SOWS – subjektyvi opioidinės abstinencijos skalė.

3 lentelė. Hemodinaminio atsako skirtumai tarp visų grupių tirtųjų

Kriterijus	Grupė	Vidutiniškai	Standartinė deviacija	<i>p</i>
ŠSD	B	10,57	6,27	0,017
	A	19,48	12,22	
VAS	B	8,07	9,09	0,009
	A	16,27	8,11	
ŠSD	C, D	11,27	8,55	0,014
	A	19,48	12,22	
VAS	C, D	9,77	9,52	0,021
	A	16,27	8,11	
ŠSD	C, D	11,27	8,55	0,793
	B	10,57	6,27	
VAS	C, D	9,77	9,52	0,598
	B	8,07	9,09	
sAKS	C, D	9,23	7,57	0,689
	B	8,21	6,94	

sAKS – skirtumas tarp tų pačių sistolinio kraujospūdžio dydžių; ŠSD – skirtumas tarp maksimalaus po opioidų antagonistų indukcijos širdies susitraukimų dažnio ir bazinio; VAS – skirtumas tarp tų pačių vidutinio arterinio kraujospūdžio dydžių.

4 lentelė. Abstinencija bendrosios anestezijos metu pagal Wang/OOWS 1–3 valandos po opioidų antagonistų indukcijos

Laikas	Grupė	Vidutinė Wang/OOWS balų suma	Standartinė deviacija	<i>p</i>
1 valanda	D	34,50	35,44	0,005
	C	67,61	26,11	
2 valanda	D	43,36	28,90	0,02
	C	66,11	24,35	
3 valanda	D	55,00	25,79	0,32
	C	64,44	27,41	

Wang/OOWS – R. Wang ir kolegų sukurta objektyvi opioidinės abstinencijos skalė.

per dieną. Esant sunkiai abstinencinei būklei, papildomai skiriama karbamazepino ir klonazepamo. Suminės šių vaistų paros dozės vertintos taip pat, kaip podetoksikacinio laikotarpio abstinencijos intensyvumas (6 lentelė).

Vertinant vėlesnius priklausomybės nuo opioidų gydymo rezultatus, nenustatyta reikšmingo skirtumo tarp tiriamųjų grupių. Tačiau nustatytas reikšmingas skirtumas priklausomai nuo reabilitacijos programų pasirinkimo. Pasirinkusiųjų stacionarines reabilitacijos programas rezultatai geresni (7 lentelė).

Antidotų ankstyvosios indukcijos procedūrų, taikant bendrąją anesteziją, saugumas

Nė vienam iš tirtų 86 tiriamųjų nebuvo komplikacijų, tiesiogiai susijusių su detoksikacijos procedūra.

Retrospektyviojoje grupėje užfiksuotas uretrito atvejis dėl nekokybiško šlapimo pūslės kateterio. Prospektyviojo tyrimo tiriamieji buvo stebėti keturis mėnesius. Keturi tiriamieji buvo hospitalizuoti per stebėsenos laikotarpį. Šie atvejai išanalizuoti išsamiai, priežastys: trauma, ūminis pankreatitas, opinis kolitas ir intraveninio narkotikų vartojimo sukeltas sepsis.

Mokslinėje medicinos literatūroje aprašytos komplikacijos, susijusios su ryškia hemodinamine reakcija į opioidų antagonistų indukciją, nekardiogenine plaučių edema, aspiracija, pneumonija ir ryškiais vandens ir elektrolitų balanso sutrikimais (13, 14). Mes įvertinome tyrimo protokolo saugumą remdamiesi šiais kriterijais.

ST segmento pokyčiai antidotų ankstyvosios

5 lentelė. Abstinencija pagal SOWS ir OOWS po antidotų ankstyvosios indukcijos procedūrų

Abstinencijos įvertinimas	Grupė	Vidutiniškai (balai)	Standartinė deviacija
SOWS po AAIBA	D	14,06	8,91
	C	15,40	10,37
SOWS 1 diena	D	11,61	6,05
	C	15,53	11,25
SOWS 2 diena	D	7,28	7,14
	C	7,52	5,46
SOWS po 48 val.	D	3,11	3,77
	C	5,74	6,29
OOWS po AAIBA	D	3,44	1,75
	C	3,40	2,48
OOWS 1 diena	D	3,05	1,17
	C	3,56	2,31
OOWS 2 diena	D	1,92	1,99
	C	2,49	1,58
OOWS po 48 val.	D	0,94	1,25
	C	1,37	1,16

AAIBA – antidotų ankstyvosios indukcijos bendrosios anestezijos procedūros; OOWS – objektyvi opioidinės abstinencijos skalė; SOWS – subjektyvi opioidinės abstinencijos skalė.

Skirtumas tarp grupių statistiškai nereikšmingas, $p > 0,1$.

6 lentelė. Suminė paros klonazepamo ir karbamazepino dozė

Vaistas	Grupė	Vidutinė paros dozė (mg)	Standartinė deviacija	<i>p</i>
KLO 1 d.	D	2,55	1,41	0,011
	C	3,86	1,96	
KLO 2 d.	D	2,27	1,42	0,011
	C	3,48	1,72	
KLO 3 d.	D	0,18	0,59	<0,001
	C	1,41	1,22	
KARB 1 d.	D	254,55	187,03	0,001
	C	435,71	180,97	
KARB 2 d.	D	200,00	151,19	0,001
	C	370,37	172,79	
KARB 3 d.	D	18,18	58,85	<0,001
	C	170,37	163,65	

KARB – karbamazepinas; KLO – klonazepamas.

7 lentelė. Vėlesni gydymo rezultatai priklausomai nuo reabilitacijos programos parinkimo

Kriterijus	AMB n=32 (proc.)	STC n=13 (proc.)	<i>p</i>
Sėkmingai pradėta reabilitacijos programa	16 (50,00)	9 (69,23)	0,20
Tyrimo laikotarpiu tęsė reabilitaciją	7 (21,88)	7 (53,85)	0,03
Iš pradėjusių gydymą reabilitaciją tęsė	7 (43,75)	7 (77,78)	0,05
Visiška abstinencija tyrimo laikotarpiu	2 (6,25)	6 (46,15)	0,14
Geresnė sveikatos būklė	21 (65,63)	13 (100,00)	0,15
Geresni socialiniai ir šeimos santykiai	7 (21,88)	9 (69,23)	0,03
Suminis laikotarpis, kai pacientai nevartojo opioidų (savaitės)	234 (43,01)	153 (69,23)	0,05

AMB – ambulatorinės reabilitacinės programos; STC – stacionarinės reabilitacinės programos.

indukcijos procedūrų metu taikant bendrąją anesteziją

Užfiksuota kliniškai nereikšmingų ST segmento pokyčių II standartinėje, V_5 ir aVR derivacijose. Segmento dinamikai įvertinti apskaičiuotas skirtumas tarp didžiausio ir mažiausio ST segmento pokyčio detoksikacijos laikotarpiu. Vidutiniai didžiausių svyravimų dydžiai buvo 0,44 mm II derivacijoje, 0,55 mm – V_5 ir 0,21 mm – aVR.

Ankstesnėse publikacijose aprašyti ryškūs vandens ir elektrolitų balanso pokyčiai buvo susiję su vėmimu ir viduriavimu. Premedikacijai vartotas sandostatinas slopina šią reakciją, todėl elektrolitų balanso pokyčiai mažai tikėtini. Prospektyviojo tyrimo metu natrio ir kalcio koncentracijos buvo stabilios, skirtumai tarp atskirų mėginių nereikšmingi. Netikėtas buvo reikšmingas kalio koncentracijos padidėjimas. Vidutinė pirmojo mėginio kalio koncentracija – 4,36 mmol/l (3,61–4,88), o ketvirtojo mėginio (procedūros pabai-

goje) – 5,33 mmol/l (4,41–6,82). Procedūros metu kalio koncentracija vidutiniškai padidėjo 0,97 mmol/l ir šis padidėjimas yra statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$). Ši hiperkalemija buvo asimptominė, nustatyta tik laboratoriskai. Jokio gydymo neskirta. Visais atvejais kalio koncentracija normalizavosi per tris valandas po ketvirtojo mėginio.

Jokių komplikacijų pabudimo laikotarpiu neužfiksuota. Prospektyviojoje grupėje vertintas pabudimo laikas pagal Aldretė pabudimo skalę. D grupės pacientai buvo ilgiau – 1,68 val., C grupės – 1,19 val. Skirtumas statistiškai reikšmingas ($p=0,03$).

Rezultatų aptarimas

Antidotų ankstyvosios indukcijos procedūra, taikant bendrąją anesteziją, dar vertinama kontraversiškai, tačiau jos efektyvumu neabejojama. Tokios organizacijos kaip Amerikos priklausomybės ligų aso-

ciacija (angl. *American Society of Addiction Medicine*) pripažįsta šią procedūrą kaip vieną iš detoksikacijos galimybių. Anksčiau minėta Cochrane analizė parodė, kad ilgalaikiai rezultatai po tokios procedūros nėra geresni už kitų detoksikacijos metodikų (1). Tą pačią išvadą patvirtina ir mūsų prospektyvusis tyrimas. Kai kurių tyrėjų ir komercinių struktūrų idėja, kad antidotų ankstyvosios indukcijos metodas gali būti savarankiškas gydymo metodas nepasitvirtino ir, deja, suteikė kiek neigiamą atspalvį procedūrai, kuri, autorių nuomone, yra efektyviausia detoksikacijos metodika.

Rengdami klinikinės studijos protokolą, mes apibendrinome daug publikuotų šios procedūros variantų, pritaikydami juos Lietuvos medicinos įstaigų galimybėms.

Antidotų ankstyvosios indukcijos procedūra, taikant bendrąją anesteziją, yra planinė procedūra ir tik viena iš detoksikacijos metodikų alternatyvų. Nors kitos metodikos yra mažiau efektyvios, tačiau jos susijusios ir su mažesne rizika. Dėl šių priežasčių nepateisinama būtų skirti šią procedūrą pacientams, kurių kiekis įvertinamas pagal ASA klasifikaciją yra daugiau kaip II. Tokiais atvejais tikslingiau rekomenduoti palipsnę detoksikaciją opioidų agonistais. Klinikinio tyrimo atrankos kriterijai rekomenduojami ir klinikiškai praktikai. Vienintelis pakeitimas, kuris, tyrėjų nuomone, pateisinamas – vyresnis paciento amžius. Tokie patys kriterijai buvo taikyti atrenkant pacientus, kurie tirti retrospektyviai. Atrankos kriterijų efektyvumą patvirtina ir tai, kad nė vienoje iš šių grupių neužfiksuota jokių su bendra somatine būkle, anestezija ar antagonistų indukcija susijusių komplikacijų.

Daugumos publikacijų autorių rekomenduoja 24–36 valandų abstinenciją iki šios procedūros pradžios. Prospektyviojo tyrimo metu šis laikotarpis buvo sumažintas iki 12 valandų. Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, jog tai buvo stabilizacijos morfinu laikotarpis. Pacientai buvo kontroliuojamoje aplinkoje, o nustatyta maksimali paros morfino dozė – 90 mg. Taip buvo įmanoma sumažinti vartojamą opioidų kiekį 48 valandas iki šios procedūros. Šių duomenų perkelti tiesiogiai į klinikinę praktiką negalima, nes pacientai dažniausiai vartoja daug didesnes opioidų dozes, o tai gali didinti komplikacijų riziką.

Klonidinas. Prospektyviojo tyrimo metu skirtos dvi klonidino dozės: 7 mkg/kg ir 5 mkg/kg. B grupėje nepastebėta didesnių šalutinių poveikių dėl didelių klonidino dozių (pavyzdžiui, aritmijos), tačiau dėl dažnai pasitaikančios bradikardijos (<50 k/min.) dozė nuspręsta sumažinti iki 5 mkg/kg pagrindinėje tiriamųjų grupėje. A grupėje klonidino dozė svyravo nuo 1,8 iki 2,5 mkg/kg. Hemodinaminės reakcijos atsakas reikšmingai skyrėsi tik tarp pastarosios grupės ir pro-

spektyviojo tyrimo grupių (B, C ir D), todėl rekomenduojama 5 mkg/kg dozė.

1 mg oktreotido dozė premedikacijai yra pakankama ir veiksminga. Nėra duomenų, kad didesnė dozė veiksmingiau slopintų virškinamojo trakto reakcijas šios procedūros metu.

Mes rekomenduojame skirti naloksono/naltreksono derinį. Vienintelis užfiksuotas nepakankamos opioidinių receptorių blokados atvejis buvo skiriant vien tik naltreksoną. Dėl funkcinų virškinamojo trakto pokyčių abstinencijos metu naltreksono absorbcija gali kisti. T. McDonald ir kolegės skyrė naltreksoną per nazogastrinę zondą. 4 iš 10 tiriamųjų naltreksono koncentracija plazmoje nesiekė 5 ng/ml, o to nepakanka visiškai opioidinių receptorių blokadai (15). Tai puikiai iliustruoja absorbcijos pokyčius.

Antidotų ankstyvosios indukcijos, taikant bendrąją anesteziją, procedūra nepanaikina visų opioidinės abstinencijos simptomų. Po procedūros dauguma pacientų dar jaučia įvairaus sunkumo abstinencijos reiškinius. Tą patvirtino tiek mūsų tyrimas, tiek ir kitų autorių (16). Dar prieš detoksikacijos pradžią reikia sudaryti podetoksikacinio gydymo planą, skirti bazinį gydymą ir papildomų medikamentų sustabdyti paūmėjimus.

Vėlesni priklausomybės nuo opioidų gydymo rezultatai nepriklauso nuo detoksikacijos metodikos, tačiau tolesnės psichosocialinės reabilitacijos pasirinkimas turi didelę įtaką vėlesniems rezultatams (17, 18). Rekomenduojama, kad prieš antidotų ankstyvosios indukcijos procedūrą pacientai jau turėtų podetoksikacinio gydymo planą. Vėlesnių rezultatų analizės duomenimis, kai tolesniam gydymui pasirenkama stacionarinė reabilitacija:

- daugiau pacientų sėkmingai pradeda reabilitacinį gydymą;
- pacientai ilgiau išlieka gydymo programose;
- žymiai pagerėja somatinė pacientų sveikata;
- ryškiai pagerėja socialiniai ir šeimos santykiai;
- ilgesnis visiškos abstinencijos laikotarpis.

Reabilitacijos programų pasirinkimas nėra absoliutus pacientų atrankos kriterijus, bet, vertinant priklausomybės nuo opioidų gydymą, kaip priemonių kompleksą, reikia atsižvelgti į realias paciento sveikimo perspektyvas.

Išvada

Prospektyviojo klinikinio tyrimo protokolą galime rekomenduoti kaip saugią ir efektyvią antidotų ankstyvosios indukcijos procedūros metodiką. Vėlesniems rezultatams didžiausią įtaką turi podetoksikacinės gydymo programos parinkimas.

Safety and effectiveness of opiate antagonist detoxification under general anesthesia

Juozas Ivaškevičius, Tomas Jovaiša, Giedrius Laurinėnas, Saulius Vosylius,
Jūratė Šipylaitė, Robertas Badaras

Clinic of Anesthesiology and Intensive Care, Vilnius University, Lithuania

Key words: opiate dependency, opiate antagonists, general anesthesia.

Summary. *Objective.* To evaluate safety and effectiveness of opiate antagonist detoxification under general anesthesia according to available prospective and retrospective data.

Methods. We analyzed all detoxification cases that were performed in Vilnius University Emergency Hospital in the period of 2002–2005. Data of 65 patients from prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study and 21 retrospective cases were included in the study.

Results. Full opiate receptor blockade was achieved in 85 cases (98.84%). No complications related to detoxification procedure or general anesthesia were recorded. Differences in procedure protocols and possible implications for clinical practice are discussed.

Conclusions. The protocol of the prospective study may be recommended as a safe and effective detoxification method.

Correspondence to T. Jovaiša, Clinic of Anesthesiology and Intensive Care, Vilnius University, Šiltnamių 29, 04130 Vilnius, Lithuania. E-mail: tjovaisa@yahoo.co.uk

Literatūra

- Day E, Ison J, Strang J. Inpatient versus other settings for detoxification for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004580.
- Albanese AP, Gevirtz C, Oppenheim B, Field JM, Abels I, Eustace JC. Outcome and six month follow up of patients after Ultra Rapid Opiate Detoxification (UROD). *J Addict Dis* 2000;19:11-28.
- Rabinowitz J, Cohen H, Atias S. Outcomes of naltrexone maintenance following ultra rapid opiate detoxification versus intensive inpatient detoxification. *Am J Addict* 2002;11:52-6.
- Elman I, D'Ambra MN, Krause S, Breiter H, Kane M, Morris R, et al. Ultrarapid opioid detoxification: effects on cardiopulmonary physiology, stress hormones and clinical outcomes. *Drug Alcohol Depend* 2001;61:163-72.
- Macedo TR, Relvas J, Fontes Ribeiro CA, Pacheco F, Morgadinho MT, Pinto CM, et al. Plasma catecholamines during an ultrarapid heroin detoxification. *Ann N Y Acad Sci* 2000;914:303-10.
- Freye E, Partecke LB, Levy JV. Increase in delta- and beta-wave activity of the EEG during rapid opiate detoxification (ROD)-reversal by administration of the non-specific NMDA-antagonist S+ ketamine. *Neurophysiol Clin* 2005;35:25-32.
- Krabbe PF, Koning JP, Heinen N, Laheij RJ, van Cauter RM, De Jong CA. Rapid detoxification from opioid dependence under general anaesthesia versus standard methadone tapering: abstinence rates and withdrawal distress experiences. *Addict Biol* 2003;8:351-8.
- Gowing L, Ali R, White J. Opioid antagonists under sedation or anaesthesia for opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002022.
- Singh J, Basu D. Ultra-rapid opioid detoxification: current status and controversies. *J Postgrad Med* 2004;50:227-32.
- Fontaine E, Godfroid IO, Guillaume R. Ultra-rapid detoxification of opiate dependent patients: review of the literature, critiques and proposition for an experimental protocol. *Encephale* 2001;27:187-93.
- Kaye AD, Gevirtz C, Bosscher HA, Duke JB, Frost EA, Richards TA, et al. Ultrarapid opiate detoxification: a review. *Can J Anaesth* 2003;50:663-71.
- Wang RI, Wiesen RL, Lamid S, Roh BL. Rating the presence and severity of opiate dependence. *Clin Pharmacol Ther* 1974;16:653-8.
- Hamilton RJ, Olmedo RE, Shah S, Hung OL, Howland MA, Perrone J, et al. Complications of ultrarapid opioid detoxification with subcutaneous naltrexone pellets. *Acad Emerg Med* 2002;9:63-8.
- O'Connor PG, Kosten TR. Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques. *JAMA* 1998;279:229-34.
- McDonald T, Berkowitz R, Hoffman WE. Plasma naltrexone during opioid detoxification. *J Addict Dis* 2000;19:59-64.
- Ali R, Thomas P, White J, McGregor C, Danz C, Gowing L, et al. Antagonist-precipitated heroin withdrawal under anaesthetic prior to maintenance naltrexone treatment: determinants of withdrawal severity. *Drug Alcohol Rev* 2003;22:425-31.
- McGregor C, Ali R, White JM, Thomas P, Gowing L. A comparison of antagonist-precipitated withdrawal under anaesthesia to standard inpatient withdrawal as a precursor to maintenance naltrexone treatment in heroin users: outcomes at 6 and 12 months. *Drug Alcohol Depend* 2002;68:5-14.
- Rabinowitz J, Cohen H, Atias S. Outcomes of naltrexone maintenance following ultra rapid opiate detoxification versus intensive inpatient detoxification. *Am J Addict* 2002;11:52-6.

*Straipsnis gautas 2005 10 07, priimtas 2005 12 08
Received 7 October 2005, accepted 8 December 2005*