

# บทฟื้นฟูวิชาการ

## แนวทางการป้องกันและรักษาภาวะถอนยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine ในผู้ป่วยเด็กวิกฤต

กมลวรรณ พ้อคำ ก.ม.

สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ถนนราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

## Guidelines for the Prevention and Treatment of Withdrawal Syndrome from Opioid Analgesics and Benzodiazepine in Pediatric Intensive Care Patients

Pohka K

Queen Sirikit National Institute of Child Health, Ratchawithi Rd., Thung Phaya Thai, Ratchathewi, Bangkok, Thailand 10400

(E-mail:etoposide24@hotmail.com)

(Received: October 24, 2019; Revised: December 12, 2019; Accepted: July 3, 2020)

### บทนำ

ผู้ป่วยเด็กในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤตมักมีความปวดทั้งจากตัวโรคและหัตถการต่างๆ การให้ยาระงับปวด (analgesic drug) และยาทำให้สงบ (sedative drug) ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยจึงมีความสำคัญ เนื่องจากสามารถลดความปวดและทำให้ผู้ป่วยร่วมมือในการรักษามากขึ้น โดยข้อบ่งชี้ในการใช้ยาระงับปวดและยาทำให้สงบในผู้ป่วยเด็กวิกฤต ได้แก่ ใช้ระงับอาการปวดที่เกิดจากโรคหรือหัตถการที่ทำให้เกิดความปวด ช่วยให้ผู้ป่วยสามารถหายใจเข้ากับเครื่องช่วยหายใจ ลดการให้ออกซิเจนและช่วยการขับก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ และช่วยให้ผู้ป่วยสูญเสียความจำ (amnesia) ในช่วงที่ได้รับยา<sup>1, 2</sup> ในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤตพบกลุ่มอาการขาดยาได้บ่อยเมื่อให้ยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และ ยาทำให้สงบกลุ่ม benzodiazepine (BZD) หยตต่อเนื่องจากหลงลืมลดค่าเป็นเวลานาน โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ให้ยาและขนาดยาสะสม (total cumulative dose) มีการศึกษาพบว่าเกิดขึ้นได้ถึงร้อยละ 50 เมื่อให้ยา fentanyl เป็นระยะเวลา 5 วันหรือขนาดยาสะสม 1.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมและเกิดขึ้นได้ร้อยละ 100 เมื่อให้ยามากกว่า 9 วันหรือขนาดยาสะสม 2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม<sup>2</sup> สำหรับในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤต ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 80 จะได้รับยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยาทำให้สงบกลุ่ม benzodiazepine (BZD) เป็นระยะเวลา มากกว่า 5-10 วันและขนาดยาสะสมมากกว่า 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โอกาสการเกิดภาวะถอนยาจึงมีโอกาสเกิดขึ้นได้เกือบร้อยละ 100 โดยอาการที่พบบ่อยได้แก่ กระสับกระส่าย นอนไม่หลับ มือสั่น หนาวบ่อยๆ รับประทานอาหารหรือนมไม่ได้ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย

เหงื่อออก อย่างไรก็ตามแม้ภาวะถอนยาแม้ไม่ได้มีอันตรายถึงชีวิต แต่ควรให้การรักษาเพื่อลดความทรมานของผู้ป่วย<sup>2</sup>

### ยาแก้ปวดกลุ่ม opioid (opioid analgesics)<sup>1,2</sup>

ยาออกฤทธิ์ผ่าน opioid receptors หลายชนิด (opioid receptor agonist) แต่ที่สำคัญคือ mu opioid receptor ( $\mu$ -receptor) ทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและไขสันหลัง ทำให้มีฤทธิ์ระงับปวด กดการหายใจ ทำให้รุ่มานตามีขนาดเล็กและรู้สึกเป็นสุข (euphoria) นอกจากนี้ยังพบว่ายังมีผลต่อระบบสารสื่อประสาทชนิด cholinergic, adrenergic, serotonergic และ dopaminergic ในระบบประสาทส่วนกลาง

ยาในกลุ่มนี้ที่ใช้อยู่ใน PICU ได้แก่ morphine และ fentanyl ส่วน methadone นั้นนำมาใช้เมื่อต้องการลดขนาดยา morphine หรือ fentanyl

#### 1. Morphine

เป็นยาสกัดจากพืชตระกูลฝิ่น นิยมใช้ในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤตเนื่องจากมีฤทธิ์ทั้งระงับปวดและทำให้สงบรวมทั้งมีฤทธิ์คลายกังวลและรู้สึกเป็นสุขด้วย มีรายงานพบว่าผู้ป่วยบางรายมีความปวดเท่าเดิม แต่รู้สึกทรมานน้อยลง

#### คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยา morphine

ยา morphine เป็น opioid ที่ละลายในไขมันได้น้อย ทำให้ผ่าน blood-brain barrier (BBB) เข้าถึงออกฤทธิ์ช้าและนานกว่า fentanyl ยาส่วนใหญ่จะถูกกำจัดที่ตับได้เป็น morphine-3-

glucuronide (M3G) เป็น non-active metabolite ส่วนน้อยได้เป็น morphine-6-glucuronide (M6G) ซึ่งเป็น active metabolite และมีฤทธิ์เช่นเดียวกับ morphine ทั้งสองตัวถูกขับออกทางไต จึงควรใช้ยาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยโรคไต เนื่องจากอาจมีการสะสมของ M6G ได้ นอกจากนี้ยังพบการสะสมของ M6G ได้มากขึ้นเมื่อให้ยาอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน<sup>3</sup>

#### ผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนของยา morphine

ผลข้างเคียงที่สำคัญคือกอดการหายใจโดยลดการตอบสนองของศูนย์ควบคุมการหายใจต่อระดับคาร์บอนไดออกไซด์ (CO<sub>2</sub>) ทำให้ minute ventilation ลดลง ยามีผลต่อการทำงานของ oculomotor nucleus ทำให้รูม่านตาเล็ก ซึ่งเป็นอาการแสดงของการได้รับยา opioid ขนาดสูง นอกจากนี้ morphine สามารถกระตุ้นการหลั่ง histamine ทำให้เกิดอาการคันและยับยั้งการตอบสนองของระบบ sympathetic ทำให้เกิดหลอดเลือดขยายตัว (vasodilation) และความดันเลือดต่ำ (hypotension) นอกจากนี้ยายังกระตุ้น chemotrigger zone ซึ่งทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ แต่ยากด vomiting center ด้วย ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้มีอาการคลื่นไส้ทุกราย ขึ้นอยู่กับการตอบสนองของผู้ป่วย ยามีผลลดการเคลื่อนไหวของลำไส้ผ่าน  $\mu_2$ -receptor ทำให้ท้องผูก เพิ่ม biliary tract tone ทำให้มีอาการปวด biliary colic แย่งและเพิ่ม tone ของ bladder detrusor muscle ทำให้ urinary retention ได้

## 2. Fentanyl

เป็นยาที่ใช้บ่อยในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤต เนื่องจากออกฤทธิ์เร็วและมีผลข้างเคียงน้อย ออกฤทธิ์ทั้งระงับปวดและทำให้สงบ จึงนิยมให้ในผู้ป่วยก่อนทำการหัตถการต่างๆ และนิยมให้ร่วมกับยากลุ่ม benzodiazepine เพื่อทำให้ผู้ป่วยสงบก่อนการใส่ท่อหายใจ

#### คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยา fentanyl

ยา fentanyl เป็นอนุพันธ์สังเคราะห์ของ meperidine แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่ามาก มี potency มากกว่า morphine ประมาณ 100 เท่า ยาละลายในไขมันได้ดีมาก ทำให้ออกฤทธิ์เร็วและกระจายไปในเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี ยามีผลต่อระบบการไหลเวียนเลือดของผู้ป่วยน้อย เนื่องจากไม่กระตุ้นการหลั่ง histamine จึงเป็นที่นิยมใช้มากกว่า morphine ในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อกหรือผู้ป่วยที่มีระบบการไหลเวียนเลือดที่ไม่คงที่ ยาถูกกำจัดที่ตับได้เป็น nor-fentanyl และอนุพันธ์ hydroxyl fentanyl ซึ่งเป็น inactive metabolites แล้วจึงถูกขับออกทางไต<sup>3</sup>

#### ผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนของยา fentanyl

ยามีฤทธิ์กดการหายใจเมื่อให้ในขนาดสูงเช่นเดียวกับ morphine แต่มีผลต่อระบบการไหลเวียนเลือดน้อยกว่า อาจทำให้หัวใจเต้นช้าและมี cardiac output ลดลงได้บ้าง ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงคือ skeletal muscle rigidity โดยเฉพาะกล้ามเนื้อบริเวณทรวงอก

## 3. Methadone

เป็นสารสังเคราะห์ที่เป็นอนุพันธ์ของ phenylheptylamine สารนี้ออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้ทัดเทียมกับ morphine เมื่อให้รับประทานก็มีประสิทธิภาพดี คุณสมบัตินี้แตกต่างจาก morphine เพราะ morphine ต้องนำเข้าสู่ร่างกายโดยการฉีดจึงจะเกิดประสิทธิภาพดี methadone ออกฤทธิ์ทำให้สงบ (sedation) และ euphoria น้อยกว่า morphine แต่เมื่อให้ซ้ำติดต่อกัน (repeated dose) methadone ทำให้เกิดการสงบอย่างเด่นชัดและทวีความรุนแรงขึ้น ทั้งนี้เพราะยาออกฤทธิ์สะสม (cumulative action)<sup>3</sup>

ด้วยสาเหตุที่ methadone ออกฤทธิ์ในร่างกายได้นานกว่า morphine จึงนิยมใช้ในการป้องกันหรือรักษาอาการจากภาวะถอนยา (withdrawal symptoms) ในผู้ป่วยที่ได้รับ morphine หรือ fentanyl เป็นเวลานาน<sup>2</sup>

#### คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

Methadone ดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้ดี เมื่อให้รับประทานขนาดเดียว (single dose) ยาจะเริ่มออกฤทธิ์ใน 30-60 นาที และถึงขีดสูงสุดประมาณ 4 ชม. ผลกระทบสะสม (cumulative effect) อยู่ได้นาน 22 - 48 ชม.

ยาสามารถแพร่กระจายไปสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ได้เป็นบริเวณกว้างและถูก metabolize ที่ตับผ่าน CYP 3A4, 2B6, 2C19, 2C9, 2D6 ได้ EPPD ซึ่งเป็น inactive metabolite ยาประมาณร้อยละ 10 จะขับถ่ายออกมาทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลง อาการข้างเคียงทำให้เกิดอาการแข็งขม คลื่นไส้ อาเจียน ปากแห้ง ท้องผูก และมีรายงานการเกิด QT prolong และหัวใจเต้นช้า (bradycardia)<sup>3</sup>

**ตารางที่ 1** เปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ morphine, fentanyl และ methadone<sup>3</sup>

Drug	Onset (min)	Half-life (hr.)	Metabolic pathway	Metabolites
Morphine (IV)	5-10	3-4	Glucuronidation	Active metabolite (M6G)
Fentanyl (IV)	1-2	2-4	CYP3A4	Inactive metabolite
Methadone (oral)	30	15-60	CYP3A4,CYP2D6,CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19	Inactive metabolite

**ยาทำให้สงบ (sedative drug)<sup>1,2</sup>**

เป็นกลุ่มยาที่นิยมใช้ในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤตเพื่อให้ผู้ป่วยสงบ ไม่ต่อต้านในกรณีที่ใช้เครื่องช่วยหายใจหรือใช้ร่วมกับยาระงับปวด เมื่อผู้ป่วยต้องได้รับการทำหัตถการ หลักสำคัญของการให้ยากลุ่มนี้คือ ควรให้เท่าที่จำเป็น และต้องตระหนักไว้เสมอว่ายาทำให้สงบเหล่านี้ไม่มีฤทธิ์ระงับปวด หากต้องทำหัตถการที่มีความปวดจึงควรใช้คู่กับยาระงับปวด

โดยทั่วไปภาวะสงบในผู้ป่วยสามารถแบ่งได้ง่ายๆ เป็น 4 ระดับ โดยคุณลักษณะของระดับภาวะสงบทั้ง 4 ชนิด (ตารางที่ 2) โดยทั่วไปหลักการให้ยามักจะต้องการให้ผู้ป่วยสามารถทนต่อสิ่งกระตุ้น (จากหัตถการ) ได้โดยที่ยังมีการหายใจและระบบไหลเวียนโลหิตทำงานได้ตามปกติ และยาที่นำมาใช้จะทำให้ผู้ป่วยสามารถคงระดับภาวะสงบที่น้อยที่สุดเท่าที่จำเป็นสำหรับสถานการณ์นั้นๆ

**ตารางที่ 2** ระดับของภาวะสงบทั้ง 4 ชนิด<sup>4</sup>

	Anxiolysis (minimal sedation)	Moderate sedation (conscious sedation)	Deep sedation/ analgesic	General anesthesia
การตอบสนอง	ปกติ ไม่ถูกกด	ตอบสนองต่อเสียง/ สัมผัสเบาๆ	ต้องเรียกดังๆหรือซ้ำๆ	ไม่ตอบสนองต่อความปวดเลย
ทางหายใจ	ปกติ ไม่ถูกกด	สามารถหายใจเองได้	ต้องช่วยเปิดทางหายใจบ้าง	ต้องการการช่วยหายใจ
การหายใจเอง	ปกติ ไม่ถูกกด	หายใจเองได้เพียงพอ	อาจจะหายใจน้อย	หายใจไม่พอ ต้องช่วย
ระบบไหลเวียนเลือด	ปกติ ไม่ถูกกด	ปกติ ไม่มีปัญหา	มักจะปกติ	อาจถูกกด

**1. Benzodiazepine (BZD)**

เป็นยาที่นิยมใช้มากที่สุดเพื่อทำให้ผู้ป่วยสงบในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤต ออกฤทธิ์โดยจับกับ BZD receptors ซึ่งในระบบประสาทส่วนกลางเป็นส่วนหนึ่งของ gamma-aminobutyric acid (GABA) type A receptor ทำให้ GABA ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทชนิดยับยั้งในสมองออกฤทธิ์มากขึ้น มีฤทธิ์ทั้งทำให้สงบ (sedation) คลายกังวล (anxiolytic) รู้สึกเป็นสุข (euphoria) และกันชัก (anticonvulsant)

นอกจากนี้ยังอาจทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาไม่สามารถจำเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นได้ (anterograde amnesia) เป็นผลให้ผู้ป่วย

จำรายละเอียดการรักษาและความรู้สึกหลังได้รับยาไม่ได้ แต่ไม่มีผลกระทบต่อข้อมูลและการเรียนรู้เดิมของผู้ป่วยก่อนการรักษา ยามีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อเล็กน้อยผ่าน BZD receptors ที่ไซแนปส์หลังจึงช่วยคลายกล้ามเนื้อในผู้ป่วย cerebral palsy ได้ ฤทธิ์ของยาส่วนใหญ่ขึ้นกับขนาดยาที่ให้ ไม่มีฤทธิ์ลดปวดจึงไม่ควรให้เป็นยาเดี่ยว เมื่อจะทำหัตถการที่มีความปวด

**ผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนของ BZD**

ยามีผลลดการตอบสนองของศูนย์ควบคุมการหายใจต่อภาวะคั่งของคาร์บอนไดออกไซด์ (hypercarbia) และภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxia) โดยขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ให้ (dose-

dependence) จึงควรให้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีโรคปอดเรื้อรังหรือใช้เครื่องช่วยหายใจ โดยเฉพาะเมื่อให้ในขนาดสูง หรือให้ร่วมกับ opioids ซึ่งกตการหายใจเช่นเดียวกัน ผู้ป่วยบางรายอาจมี paradoxical agitation เมื่อได้รับยากลุ่มนี้ จึงควรเปลี่ยนไปใช้ยากลุ่มอื่น

BZD มีผลลด sympathetic outflow ทำให้ความต้านทานของหลอดเลือดแดง (systemic vascular resistance, SVR) ต่ำลง และมีผลต่อเนื้อทำให้ preload และ afterload ลดลง แต่มักไม่มีผลต่อ cardiac output หรือความดันเลือดในผู้ป่วยทั่วไป

### 1.1. Midazolam

เป็นยาที่ออกฤทธิ์เร็ว (rapid onset) และออกฤทธิ์สั้น (short acting) ปัจจุบันนิยมใช้เพื่อทำให้ผู้ป่วยสงบก่อนทำหัตถการ และให้หยุดต่อเนื้อทางหลอดเลือดดำในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤต เนื่องจากยาไม่ทำให้เกิดหลอดเลือดดำอักเสบ (thrombophlebitis) เหมือนยา diazepam

#### คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ midazolam

ตัวยาละลายน้ำได้ดี จึงไม่ค่อยระคายเคืองต่อหลอดเลือดดำทำให้ลดความเสี่ยงต่อ thrombophlebitis จึงสามารถให้หยุดต่อเนื้อทางหลอดเลือดดำได้ดี เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะเปลี่ยนรูปร่างของ ring structure ทำให้เปลี่ยนไปอยู่ในรูป un-ionize และผ่าน BBB ได้ดี ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้เร็ว ยาถูก metabolized ผ่าน cytochrome P450 จึงควรระมัดระวังเมื่อให้ร่วมกับยาที่มีผลเพิ่มหรือลดการทำงานของ cytochrome P450 ยาถูกเปลี่ยนเป็น active metabolite คือ  $\alpha$ -hydroxymidazolam ซึ่งถูกขับออกทางไต จึงอาจเกิดการสะสมของ metabolite ในผู้ป่วยที่มีปัญหาการทำงานของไต<sup>3</sup>

### 1.2 Diazepam

เป็นยาที่ใช้บ่อยลงในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤตเด็ก เนื่องจากมี midazolam และ lorazepam ซึ่งมีผลข้างเคียงน้อยกว่าเมื่อให้ในรูปของยาฉีดทางหลอดเลือดดำ แต่ diazepam ในรูปแบบยารับประทานมีที่ใช้ในการป้องกันหรือรักษาอาการจากภาวะถอนยา (withdrawal symptoms) ในผู้ป่วยที่ได้รับ midazolam เป็นเวลานาน

#### คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ diazepam

ยาละลายในไขมันได้ดี จึงผ่าน BBB ได้รวดเร็วทำให้ออกฤทธิ์ได้เร็วเช่นเดียวกับ midazolam แต่ละลายน้ำได้น้อยมาก และมี osmolality สูง มีความเสี่ยงจะเกิด thrombophlebitis ได้ ดูดซึมทางทางเดินอาหารได้ดีมาก จึงออกฤทธิ์ได้ดีเมื่อให้ทางปาก ยาถูกกำจัดที่ตับโดยวิธี N-demethylation ได้เป็น active metabolites หลายตัวรวมทั้ง oxazepam และ n-dimethyldiazepam ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่า diazepam มาก ทำให้ยามีฤทธิ์ทำให้สงบอยู่นานกว่า midazolam<sup>3</sup>

### 1.3 Lorazepam

เป็นยาที่ออกฤทธิ์นาน (long acting) จึงนิยมใช้ในการป้องกันหรือรักษาอาการจากภาวะถอนยา (withdrawal symptoms) ในผู้ป่วยที่ได้รับ BZD เป็นเวลานาน

#### คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ lorazepam

เป็นยาที่ละลายในน้ำได้ดี จึงไม่ค่อยระคายเคืองเมื่อให้แบบฉีดทางหลอดเลือดดำ ออกฤทธิ์ช้ากว่า midazolam และ diazepam แต่มีฤทธิ์อยู่ได้นานกว่า (4-8 ชั่วโมง) ยาถูกกำจัดที่ตับโดย glucuronyl transferase โดยไม่ผ่าน cytochrome P450 จึงไม่ค่อยมีปัญหาเมื่อให้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ซึ่งมักมีการทำงานของ phase II glucuronidation reaction ที่ดี และไม่เกิด active metabolite<sup>3</sup>

## 2. Chloral hydrate

เป็นยาให้ทางปากที่นิยมให้เป็นครั้งแรกก่อนทำหัตถการ ไม่นิยมให้ต่อเนื้อทำให้ผู้ป่วยสงบในหอผู้ป่วยเวชบำบัดวิกฤต เนื่องจากมีผลข้างเคียงรุนแรงเมื่อได้รับยาสะสมต่อเนื่อง ยามีฤทธิ์เสริมกับยาทำให้สงบตัวอื่น ในผู้ป่วยที่มีประวัติทำให้สงบยากอาจให้เป็น baseline sedation แล้วให้ยาตัวอื่นที่ออกฤทธิ์เร็วและสั้นทางหลอดเลือดดำร่วมด้วยก่อนการทำหัตถการ ข้อควรระวังคือ ยาในแต่ละโรงพยาบาลอาจมีความเข้มข้นไม่เท่ากัน เมื่อสั่งยาจึงควรตรวจสอบกับเภสัชกรให้ดี และไม่ควรรักษาเกินขนาดสูงสุด (ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 1 กรัมต่อวันในเด็กทารกและ 2 กรัมต่อวันในเด็กโต)<sup>3</sup>

#### คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ chloral hydrate

ไม่ทราบกลไกออกฤทธิ์ที่ชัดเจน ออกฤทธิ์ทำให้สงบได้ปานกลาง (moderate sedation) ข้อดี คือไม่ค่อยมีผลต่อการทำงานของหัวใจและความดันเลือดเมื่อให้ในขนาดปกติ ยาเริ่มออกฤทธิ์ 10-20 นาทีหลังให้ยา และมักออกฤทธิ์สูงสุดที่ 30 นาทีหลังให้ยา จึงควรให้ยาล่วงหน้าก่อนทำหัตถการ ยาดูดซึมได้ดีและรวดเร็วทางทางเดินอาหารและถูกเปลี่ยนเป็น trichloroethanol (TCE) ซึ่งเป็น active metabolite ทันทีโดยเอนไซม์ alcohol dehydrogenase และมีค่าครึ่งชีวิต 8-11 ชั่วโมงในผู้ใหญ่ ในทารกแรกเกิดควรให้ยาในขนาดที่ต่ำลงเนื่องจากอาจมีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้นถึง 28-40 ชั่วโมง ประมาณร้อยละ 94 ของ TCE จับกับแอลบูมินและอาจแย่ง bilirubin ในการจับแอลบูมิน จึงควรให้ด้วยความระมัดระวังในทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลือง<sup>2,3</sup>

## 3. Alpha2-adrenergic agonists

ยาที่ใช้มากขึ้นในปัจจุบันได้แก่ dexmedetomidine และ clonidine ออกฤทธิ์โดยจับกับ  $\alpha_2$ -adenergic receptors ทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและรอบนอก มีฤทธิ์ทำให้สงบยับยั้งการทำงานของ postganglionic ของระบบประสาทอัตโนมัติ

(sympatholysis) และมีฤทธิ์ระงับปวด (analgesic) ได้บ้าง<sup>2</sup>

### 3.1 Dexmedetomidine

เป็น  $\alpha_2$ -adenergic receptor agonist ที่มีฤทธิ์สูงสุดและมีความจำเพาะต่อ  $\alpha_2$ -adenergic receptor มากกว่า clonidine ถึง 8 เท่า ไม่ค่อยกดการหายใจ<sup>2</sup> เมื่อผู้ป่วยสงบมักกระตุ้นให้ตื่นได้ง่ายและไม่ค่อยมีผลต่อระบบการไหลเวียนเลือดจึงนิยมใช้มากขึ้นในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใส่ท่อหายใจหรือผู้ป่วยหลังการผ่าตัดโรคหัวใจแต่กำเนิด ยังไม่มีการศึกษาชัดเจนเมื่อนำมาใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน และมีราคาแพง โดยทั่วไปจึงนำมาใช้เป็นระยะเวลาสั้นๆ ไม่เกิน 24 ชั่วโมง เพื่อช่วยทำให้ผู้ป่วยสงบเมื่อจะถอดท่อหายใจหรือช่วยให้ลดยาทำให้สงบตัวอื่นได้ง่ายขึ้น

#### คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ dexmedetomidine

ยาถูกกำจัดผ่าน cytochrome P450 ได้เป็น inactive metabolite โดยร้อยละ 94 ของยาจับกับโปรตีน จึงอาจออกฤทธิ์นานขึ้นในผู้ป่วยที่มีซีรัมโปรตีนต่ำ<sup>3</sup>

#### ภาวะแทรกซ้อนของ dexmedetomidine

เนื่องจากยาดังนี้ลดการทำงานของ sympathetic จึงอาจทำให้หัวใจเต้นช้าลงและความดันเลือดลดลงได้โดยเฉพาะเมื่อให้ขนาด bolus ในเวลาอันรวดเร็วมีรายงานภาวะถอนยา (drug withdrawal) ได้เมื่อให้เป็นระยะเวลานาน และอาจจำเป็นต้องใช้ clonidine เพื่อลดอาการถอนยา

### 3.2 Clonidine

เป็น  $\alpha_2$ -adenergic receptor agonist โดยในประเทศไทย มีรูปแบบยารับประทาน ยามีฤทธิ์ทำให้สงบและมีฤทธิ์ระงับปวดได้บ้าง ยาเริ่มออกฤทธิ์ 30-60 นาทีหลังให้ยา และออกฤทธิ์นาน 1-3 ชั่วโมง ยาจะถูก metabolized ที่ตับได้เป็น p-hydroxyclonidine ซึ่งเป็น inactive metabolite และขับออกทางไต (ร้อยละ 40-60) ในรูป unchanged drug และน้อยกว่าร้อยละ 10 ในรูป p-hydroxyclonidine ผลข้างเคียงของ clonidine มีรายงานว่าสามารถทำให้เกิดความดันเลือดต่ำ (hypotension) และหัวใจเต้นช้า (bradycardia)<sup>3</sup>

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาให้สงบ<sup>3</sup>

Drug	Onset	Peak effect	Half-life	Metabolite
Midazolam (IV)	30-90 sec	3-5 min	2.9-4.5 hr	Active metabolite (hydroxyl midazolam)
Diazepam (oral)	10-30 min	60-90 min	44-48 hr	Active metabolite (dimethyl-diazepam)
Lorazepam (oral)	10-15 min	2 hr	10-20 hr	Inactive metabolite
Dexmedetomidine (IV)	5-10 min	15-30 min	1.6-2.3 hr	Inactive metabolite
Clonidine (oral)	30-60 min	1-3 hr	1.13-6.33 hr	Inactive metabolite
Chloral hydrate (oral)	15-30 min	30-45 min	9-12 hr	Inactive metabolite

#### Opioid and benzodiazepine withdrawal<sup>5-8</sup>

เกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม opioid หรือ benzodiazepine ซ้ำๆ หรือต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน เมื่อหยุดยาทันที ทำให้มีอาการขาดยาเรียกว่าภาวะถอนยา (withdrawal symptoms) มักเกิดขึ้นได้เมื่อให้ยาคิดต่อกันตั้งแต่ 5-7 วันขึ้นไป กลไกการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คิดว่าอาจเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ cAMP อย่างรวดเร็ว ทำให้การทำงานของ adenylyl cyclase เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยอาจมีอาการได้หลายอย่าง ทำให้ยากต่อการวินิจฉัย ต้องอาศัยการสังเกตของ

แพทย์หรือพยาบาลผู้ดูแลและวินิจฉัยแยกโรคจากโรคหรือภาวะอื่น อาการจะมากหรือน้อยขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย ช่วงอายุ และยาที่ใช้

#### อาการ opioid และ benzodiazepine withdrawal<sup>8,9</sup>

• อาการทางระบบประสาท ได้แก่ กระสับกระส่าย นอนไม่หลับ มือสั่น กระตุก hyperactive ไม่มีสมาธิ ขนลุก หาวบ่อยๆ หนึ่งตาตก น้ำตาไหล ครั่นเนื้อครั่นตัว จาม เห็นภาพหลอน เกร็ง ซัก ประสาทหลอน

• อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ รับอาหารหรือนมไม่ได้ หน้าท้องเกร็ง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย การดูด และการกลืนไม่สัมพันธ์กัน

• Sympathetic hyperactivity ได้แก่ คัดจมูก เหงื่อออก และมีไข้

**การประเมินภาวะ opioid และ benzodiazepine withdrawal**

ปัจจุบันมีวิธีการประเมินความเสี่ยงต่อภาวะถอนยาหลายแบบ เช่น Finnergan score และ Lipsitz score<sup>10</sup> ซึ่งถูกพัฒนาสำหรับใช้ในทารกหรือเด็กเล็ก หรือ withdrawal assessment tool-1 (WAT-1) score<sup>6</sup> ซึ่งมีการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะถอนยาและระยะเวลาของการลดยาของผู้ป่วย วิธีการประเมินเหล่านี้ส่วนใหม่ไม่สามารถแยกได้ว่าอาการของผู้ป่วยเกิดจาก

opioids หรือ BZD และยังไม่มียาที่ใช้กันเป็นมาตรฐานทั่วไป สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีใช้เครื่องมือ The Withdrawal Assessment Tool - Version 1 (WAT-1) ในการประเมินภาวะ opioid และ benzodiazepine withdrawal ในเด็ก (อายุตั้งแต่ 2 เดือนถึง 18 ปี) ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยให้เริ่มประเมินในวันที่เริ่ม weaning benzodiazepines และ opioids ให้ประเมินวันละ 2 ครั้ง และหลังจากหยุดยาแล้วให้ประเมินต่อไปอีกจนครบ 3 วัน จากนั้นใช้ประเมินอาการหลังได้รับยา diazepam และ methadone ว่าอาการถอนยาของผู้ป่วยดีขึ้นหรือไม่ หลังจากประเมินให้รวมคะแนนทั้ง 11 ข้อ (12 คะแนน) หาก WAT-1 มากกว่าหรือเท่ากับ 3 แสดงว่าผู้ป่วยมีภาวะถอนยาต้องพิจารณาปรับยาตาม weaning protocol

**WITHDRAWAL ASSESSMENT TOOL – 1 (WAT – 1)**

© 2007 L.S. Franck and M.A.Q. Curley. All Rights reserved. Reproduced by permission of Authors.

<b>Patient Identifier</b>											
		<b>Date:</b>									
		<b>Time:</b>									
<b>Information from patient record, previous 12 hours</b>											
<b>Any loose /watery stools</b>	No = 0 Yes = 1										
<b>Any vomiting/wretching/gagging</b>	No = 0 Yes = 1										
<b>Temperature &gt; 37.8°C</b>	No = 0 Yes = 1										
<b>2 minute pre-stimulus observation</b>											
<b>State</b>	SBS <sup>1</sup> ≤ 0 or asleep/awake/calm = 0 SBS <sup>1</sup> > +1 or awake/distressed = 1										
<b>Tremor</b>	None/mild = 0 Moderate/severe = 1										
<b>Any sweating</b>	No = 0 Yes = 1										
<b>Uncoordinated/repetitive movement</b>	None/mild = 0 Moderate/severe = 1										
<b>Yawning or sneezing</b>	None or 1 = 0 >2 = 1										
<b>1 minute stimulus observation</b>											
<b>Startle to touch</b>	None/mild = 0 Moderate/severe = 1										
<b>Muscle tone</b>	Normal = 0 Increased = 1										
<b>Post-stimulus recovery</b>											
<b>Time to gain calm state (SBS<sup>1</sup> ≤ 0)</b>	< 2min = 0 2 - 5min = 1 > 5 min = 2										
<b>Total Score (0-12)</b>											

\*State Behavioral Scale 19

Variable	Points
Unresponsive	-3
Responsive to noxious stimuli	-2
Responsive to gentle touch or voice	-1
Awake and able to be calmed	0
Restless and difficult to calm	+1
Agitated	+2

### การป้องกันภาวะ opioid และ benzodiazepine withdrawal<sup>11-13</sup>

โดยหลักการในการป้องกันภาวะ opioid และ benzodiazepine withdrawal คือใช้ยาให้น้อยที่สุดและระยะเวลาสั้นที่สุด ซึ่งจะทำให้สามารถหยุดยาผู้ป่วยได้ง่ายขึ้น แต่หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาขนาดสูงและติดต่อกันเป็นเวลานานมากกว่า 5-7 วันควรเริ่มการรักษาเพื่อป้องกันภาวะถอนยาของผู้ป่วย โดยไม่รอให้ผู้ผู้ป่วยมีอาการถอนยาเกิดขึ้นก่อน

### การรักษาเพื่อป้องกันภาวะ opioid และ benzodiazepine withdrawal<sup>11-13</sup>

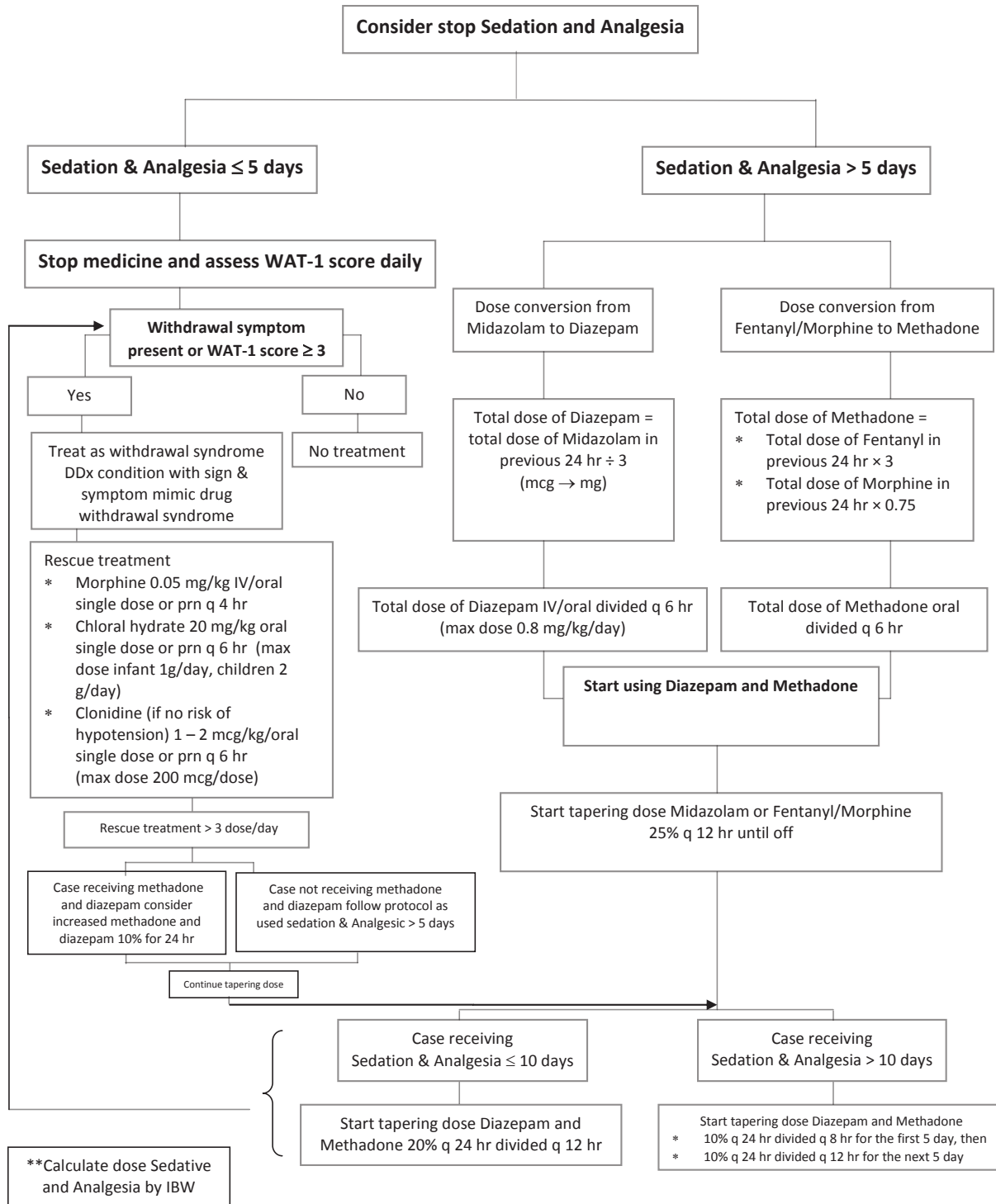
ปัจจุบันยังไม่มีวิธีรักษามาตรฐานในการรักษาเพื่อป้องกันภาวะถอนยา โดยทั่วไปนิยมค่อยๆ ลดยาลงร้อยละ 10 ของขนาดยาตั้งต้นโดยลดขนาดยาวันละหนึ่งครั้งหรือให้ BZD ที่ออกฤทธิ์นานเช่น diazepam หรือ lorazepam ทดแทนขณะที่ลดยา midazolam ที่ให้ต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำลงและนิยมใช้ methadone สำหรับป้องกันและรักษาผู้ป่วยที่ได้รับ opioids อาจเริ่มโดยให้ methadone ขนาด 0.1 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมงและ lorazepam 0.1 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมง (อาจต้องใช้ขนาดยาสูงขึ้นหากผู้ป่วยได้รับยาเดิมขนาดสูง) และสามารถทดลองลดยา opioid และ BZD ที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ลงประมาณร้อยละ 25-50 ได้ทันทีหลังได้ methadone หรือ lorazepam 1-2 ครั้งและลดลงอีกร้อยละ 25-50 ของขนาดยาเริ่มต้นเมื่อได้ยา methadone หรือ lorazepam แล้วประมาณ 24-72 ชั่วโมง (บางครั้งอาจพบว่าลดระดับ opioid ได้ช้ากว่า BZD)

หลังจากสามารถหยุดยา opioid และ BZD ได้แล้ว จึงค่อยลดขนาด methadone และ lorazepam ลงประมาณร้อยละ 10-20 ของขนาดยาตั้งต้น อาจปรับยาทั้งสองตัวลงวันละครั้งหรือปรับลดสลับกันทีละวัน ขึ้นอยู่กับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะถอนยาของผู้ป่วย (สำหรับ methadone อาจปรับลดเป็นให้ทุก 12-24 ชั่วโมงเมื่อขนาดยาลดลงมากแล้ว เนื่องจากยามีครึ่งชีวิตประมาณ 12-24 ชั่วโมง) โดยใช้เวลารวมประมาณ 1-4 สัปดาห์ จึงหยุดยาทั้งหมดได้ ขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาเดิม หากผู้ป่วยมีอาการถอนยาระหว่างที่ลดยาอาจพิจารณาเพิ่มขนาดของ methadone และ/หรือ lorazepam โดยไม่กลับไปเพิ่มขนาดของ opioid หรือ BZD เดิมอีก และหยุดการลดยาประมาณ 24 ชั่วโมง จึงเริ่มปรับลดยาใหม่ หากผู้ป่วยมีอาการมากหรือปรับยาได้ยาก อาจทดลองใช้ยาตัวอื่น เช่น dexmedetomidine หรือ clonidine ช่วยเพื่อลดอาการจากภาวะถอนยา<sup>14-19</sup>

ปัจจุบันหอผู้ป่วยวิกฤตเด็ก สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีได้พัฒนาแนวทางการป้องกันและรักษาภาวะถอนยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine เป็นของตนเองโดยอ้างอิงและพัฒนาจากฐานข้อมูลที่มีการทำมาแล้วในต่างประเทศ<sup>14-19</sup> และนำมาประยุกต์ใช้กับรายการยาที่มีในสถาบันฯ ทั้งนี้เพื่อนำแนวทางที่ได้มาใช้ในหอผู้ป่วยเด็กวิกฤต วัตถุประสงค์เพื่อช่วยลดความทุกข์ทรมานของผู้ป่วยเด็กจากภาวะถอนยาในกลุ่ม opioid และ benzodiazepine ดังภาพที่ 1<sup>14-19</sup>



## Weaning Sedation and Analgesia management protocol of critically ill children in PICU



ภาพที่ 1 แนวทางการป้องกันและรักษาภาวะถอนยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine ของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี



## แนวทางการใช้ weaning protocol เพื่อรักษาภาวะถอนยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine ในผู้ป่วยเด็กวิกฤต

แนวทางที่รวบรวมมานี้ใช้สำหรับผู้ป่วยเด็กวิกฤตที่ได้รับยา midazolam และ/หรือ morphine, fentanyl ชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น หลักการคือใช้ยาในรูปแบบรับประทานที่มีค่าครึ่งชีวิตที่นานกว่ามาใช้ในผู้ป่วย โดยในผู้ป่วยที่ได้รับยา midazolam จะคำนวณขนาดยา รวมและเปลี่ยนเป็น diazepam แบบรับประทาน ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับยา morphine/ fentanyl จะคำนวณขนาดยา รวมและเปลี่ยนเป็น methadone แบบรับประทาน แสดงการใช้แนวทางดังนี้

- ผู้ป่วยที่ได้รับ midazolam และ morphine/ fentanyl น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 วัน
  - ♦ สามารถหยุดยาได้ทันทีและให้ประเมิน WAT-1 ทุกวัน
  - ♦ หากประเมิน WAT-1 ได้คะแนน  $\geq 3$  ให้เริ่มการรักษาด้วย rescue treatment
  - ♦ หากได้รับ rescue treatment มากกว่าวันละ 3 ครั้ง ให้พิจารณาใช้ protocol เดียวกับ ผู้ป่วยที่ได้รับ midazolam และ/หรือ morphine/ fentanyl มากกว่า 5 วัน
- ผู้ป่วยที่ได้รับ midazolam และ morphine/ fentanyl มากกว่า 5 วัน
  - ♦ หลักการคือเริ่มให้ยา oral diazepam และ oral methadone โดยขนาดยาที่ให้ได้จากการคำนวณ และจากนั้นค่อยๆลดขนาดยา intravenous fentanyl หรือ intravenous morphine จนสามารถหยุดยาได้ จากนั้นจึงค่อยๆลดขนาดยา oral diazepam และ methadone
  - ♦ การคำนวณขนาดยาเริ่มต้นของ oral diazepam และ oral methadone
    - \* การเปลี่ยน intravenous midazolam เป็น oral diazepam โดยขนาดยา oral diazepam คำนวณจากขนาดยา midazolam รวม 24 ชั่วโมงของวันก่อนหน้าหาร 3 จะได้ขนาดยา oral diazepam ที่ผู้ป่วยจะได้รับใน 1 วัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง (max dose. 0.8 mg/ kg/ day)
    - \* การเปลี่ยน intravenous fentanyl เป็น oral methadone โดยขนาดยา oral methadone คำนวณจากขนาดยา fentanyl รวม 24 ชั่วโมงของวันก่อนหน้าคูณ 3 จะได้ขนาดยา oral

methadone ที่ผู้ป่วยจะได้รับใน 1 วัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง (max dose 10 mg q 6 hr)

- \* การเปลี่ยน intravenous morphine เป็น oral methadone โดยขนาดยา oral methadone คำนวณจากขนาดยา morphine รวม 24 ชั่วโมงของวันก่อนหน้าคูณ 0.75 จะได้ขนาดยา oral methadone ที่ผู้ป่วยจะได้รับใน 1 วัน แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง (max dose 10 mg q 6 hr)
- ♦ การลดขนาดยา midazolam และ fentanyl/ morphine
  - \* หลังได้ oral diazepam และ oral methadone ไป 2 dose ให้ลดขนาดยา IV midazolam และ IV fentanyl/ morphine ลง 20% จากขนาดยาเริ่มต้น
  - \* หลังได้ oral diazepam และ oral methadone ไป 4 dose ให้ลดขนาดยา IV midazolam และ IV fentanyl/ morphine ลง 25%
  - \* หลัง oral diazepam และ oral methadone ไป 8 dose ให้ลดขนาดยา IV midazolam และ IV fentanyl/ morphine ลง 50%
  - \* หลังได้ oral diazepam และ oral methadone ไป 12 dose ควรพิจารณา off IV midazolam และ IV fentanyl/ morphine
- ♦ การลดขนาดยา oral diazepam และ oral methadone
  - \* หากได้รับ midazolam และ morphine/ fentanyl  $\leq 10$  วัน
    - \* ให้ปรับลดขนาดยา oral diazepam และ oral methadone ลง โดยปรับระยะเวลาการให้ยาเป็นทุก 8 ชั่วโมง นาน 2 วัน จากนั้นให้ยาเป็นทุก 12 ชั่วโมง นาน 2 วัน และปรับยาให้เป็นวันละครั้งนาน 2 วันจึงหยุดยา
  - \* หากผู้ป่วยเคยได้รับ midazolam และ morphine/ fentanyl มากกว่า 10 วัน
    - \* ให้ปรับลดขนาดยา oral diazepam และ oral methadone ลง โดยปรับระยะเวลาการให้ยาเป็นทุก 8 ชั่วโมง นาน 3 วัน จากนั้นให้ยาเป็นทุก 12 ชั่วโมง นาน 3 วัน และปรับยาให้เป็นวันละครั้งนาน 3 วันจึงหยุดยา

หมายเหตุ: หากขณะปรับลดขนาดยา oral diazepam และ oral methadone ลง แล้วผู้ป่วยมีอาการ withdrawal ให้เพิ่มขนาดยา oral diazepam และ oral methadone 10-20% ตามอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย และประเมิน WAT-1 หากน้อยกว่า 3 จึงค่อยปรับลดขนาดยาตามแผนต่อไป

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณนายแพทย์เฉลิมไทย เอกศิลป์ กุมารแพทย์โรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤตที่ให้คำปรึกษาในการพัฒนาแนวทางการป้องกันและรักษาภาวะถอนยาแก้ปวดกลุ่ม opioid และยานอนหลับกลุ่ม benzodiazepine ในผู้ป่วยเด็กวิกฤต PICU

## References

1. Siriwanan B. Respiratory care. In: Prakarnrat A, Sanunsilp W, Suksompong S, Toomthong P. Anesthesiology Textbook. 4th edition. Bangkok: A-Plus Print; 2013: P. 215-32.
2. Chantra M, Lertboonlian R, Yam A. Analgesic, sedation, and neuromuscular blockade in: Anan KositSethi A, Phutthiphan A, Limrangsikul A, Kongkatitham C, Pandi U, Lertboonleng R. Pediatric Critical Care Medicine 4<sup>th</sup> edition, 1<sup>st</sup> edition. Bangkok: D-One Book Publishing Company Limited; 2013: P. 229-54.
3. Taketomo CK, Hodding JH, Kruas DM. Pediatric dosage handbook. 24<sup>th</sup> ed. 2017-2018.
4. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologist. Practice Guideline for Sedation and Analgesia by Non- Anesthesiologists. Anesthesiology 2002; 96: 1004-17.
5. Birchley G. Opioid and benzodiazepine withdrawal syndromes in the pediatric intensive care unit: a review of recent literature. Nurs Crit Care 2009; 14: 26-37.
6. Anand KJ, Willson DF, Berger J, Harrison R, Meert KL, Zimmerman J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. Pediatrics. 2010; 125: e1208-25.
7. DE Redmond Jr, Krystal JH. Multiple mechanisms of withdrawal from opioid drugs. Annu Rev Neurosci 1984;7: 443-78.
8. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in critically ill children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a first evaluation. Crit Care Med 2008; 36:2427-32.
9. Franck LS, Naughton I, Winter I. Opioid and benzodiazepine withdrawal symptoms in paediatric intensive care patients. Intensive Crit Care Nurs 2004; 20:344-51.
10. Jansson LM, Velez M, Harrow C. The opioid exposed newborn: assessment and pharmacologic management. J Opioid Manag 2009; 5: 47-55.
11. Ducharme C, Carnevale FA, Clermont MS, Shea S. A prospective study of adverse reactions to the weaning of opioids and benzodiazepines among critically ill children. Intensive Crit Care Nurs 2005; 21:179-86.
12. Meyer MM, Berens RJ. Efficacy of an enteral 10-day methadone wean to prevent opioid withdrawal in fentanyl-tolerant pediatric intensive care unit patients. Pediatr Crit Care Med 2001; 2:329-33.
13. Giby K, Vaillancourt R, Varughese N, Vadeboncoeur C, Pouliot A. Use of methadone for opioid weaning in children: prescribing practices and trends. Can J Hosp Pharm 2014; 67: 149-56.
14. Jeffries SA, McGloin R, Pitfield AF, Carr RR. Use of methadone for prevention of opioid withdrawal in critically ill children. Can J Hosp Pharm 2012; 65: 12-8.
15. Wong E, Walker KA. A review of common methods to convert morphine to methadone. J Community Hosp Intern Med Perspect 2013; 7: 2.
16. Lugo RA, MacLaren R, Cash J, Pribble CG, Vernon DD. Enteral methadone to expedite fentanyl discontinuation and prevent opioid abstinence syndrome in the PICU. Pharmacotherapy 2001; 21: 1566-73.
17. Siddappa R, Fletcher JE, Heard AM, Kielma D, Cimino M, Heard CM. Methadone dosage for prevention of opioid withdrawal in children. Paediatr Anaesth 2003; 13: 805-10.
18. Robertson RC, Darsey E, Fortenberry JD, Pettignano R, Hartley G. Evaluation of an opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care unit patients. Pediatr Crit Care Med 2000; 1:119-23.
19. Curley MA, Harris SK, Fraser KA, Johnson RA, Arnold JH. State Behavioral Scale: a sedation assessment instrument for infants and young children supported on mechanical ventilation. Pediatr Crit Care Med 2006; 7: 107-14.