



SZAIM

Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino
Slovenian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSA/ICM)



**Slovensko
Zdravniško
Društvo**
1861

Šola anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine

Modul 2: Splošna anestezija

2



Učbenik; 2. dopolnjena izdaja

Medicinska fakulteta Maribor, 13. 12. 2024

Kolofon

Šola anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine

Modul 2: Splošna anestezija 2; Učbenik; 2. dopolnjena izdaja; Maribor, 2024

Avtorji:

Darjan Kos, dr. med.;

prof. ddr. Miljenko Križmarić, univ. dipl. inž. el.;

izr. prof. dr. Dušan Mekiš, dr. med.;

doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med., DESAIC;

prof. dr. Vesna Novak Jankovič, dr. med., svetnica;

doc. dr. Peter Poredoš, dr. med., DESAIC, EDRA;

doc. dr. Iztok Potočnik, dr. med.;

dr. Katja Režonja, dr. med.;

doc. dr. Alenka Spindler Vesel, dr. med.;

izr. prof. dr. Maja Šoštarič, dr. med.

Ana Vesel

Recenzenta:

prof. dr. Mirt Kamenik, dr. med.;

predstojnik katedre za anesteziologijo in reanimatologijo MF UM

doc. dr. Marko Zdravković, dr. med.

Urednik:

izr. prof. dr. Dušan Mekiš, dr. med.;

Tehnični urednik:

izr. prof. dr. Dušan Mekiš, dr. med.;

Elektronska izdaja:

Dostopno na URL: <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

Izdajatelj

Univerzitetni klinični center Maribor

Maribor, december 2024

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Univerzitetna knjižnica Maribor

616-089.5(082)(0.034.2)

ŠOLA anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine [Elektronski vir]. Modul 2, Splošna anestezija : učbenik / [urednik Dušan Mekiš]. - 2., dopolnjena izd. - E-knjiga. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2024

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-srecanja/zborniki>

ISBN 978-961-7196-69-6 (PDF)

1. Mekiš, Dušan

COBISS.SI-ID 218608899

Avtorji

Darjan Kos, dr. med.;

Oddelek za Anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin

Univerzitetni klinični center Maribor

k.darjan@gmail.com

prof. ddr. **Miljenko Križmarić**, univ. dipl. inž. el.;

Center za medicinsko tehnologijo

Medicinska Fakulteta

Univerza v Mariboru

miljenko.krizmaric@um.si

izr. prof. dr. **Dušan Mekiš**, dr. med.;

Oddelek za Anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin

Univerzitetni klinični center Maribor

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo

Medicinska Fakulteta

Univerza v Mariboru

dusan.mekis@ukc-mb.si, dusan.mekis@um.si

doc. dr. **Andreja Möller Petrun**, dr. med., DESAIC;

Oddelek za Anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin

Univerzitetni klinični center Maribor

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo

Medicinska Fakulteta

Univerza v Mariboru

andreja@moellerpetrun.net

prof. dr. **Vesna Novak Jankovič**, dr. med. svetnica;

Medicinski simulacijski center,

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo

Medicinska Fakulteta

Univerza v Ljubljani

vesna.jankovic@kclj.si

doc. dr. **Peter Poredoš**, dr. med., DESAIC, EDRA

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo

Medicinska fakulteta

Univerza v Ljubljani

peter.poredos@kclj.si

doc. dr. **Iztok Potočnik**, dr. med.;

Onkološki inštitut, Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečine,
Onkološki inštitut Ljubljana

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo

Medicinska Fakulteta

Univerza v Ljubljani

ipotocnik@onko-i.si

dr. **Katja Rezonja**, dr. med.;

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok

Univerzitetni klinični center Ljubljana

katja.rezonja@kclj.si

doc. dr. **Alenka Spindler Vesel**, dr. med.

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo

Medicinska Fakulteta

Univerza v Ljubljani

alenka.spindler@guest.arnes.si

izr. prof. dr. **Maja Šoštarič**, dr. med.;

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo

Medicinska fakulteta

Univerza v Ljubljani

maja.sostaric@kclj.si

Ana Vesel, dr. med.

ana.vesel23@gmail.com



SZAIM

Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino
Slovenian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAICM)



**Slovensko
Zdravniško
Društvo**
1861



UKC | Univerzitetni
MARIBOR klinični center
Maribor



Univerza v Mariboru

Medicinska fakulteta

univerzitetni
klinični center ljubljana



Univerza v Ljubljani
Medicinska fakulteta



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

RECENZIJ

Kurikulum specializacije iz Anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine zajema obvezno izobraževanje za specializante, ki se izvaja v obliki modulov. Zbornik Modula 2 predstavlja študijsko gradivo za specializante anesteziologije reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine, ki opravljajo izobraževanja v obliki modulov v okviru specializacije. Zbornik je posvečen temi splošne anestezije. Vsebino zbornika lahko razdelimo na tri sklope: v začetnem delu so predstavljena štiri poglavja o zdravilih, ki jih uporabljamo za izvedbo splošne anestezije, sledi sklop treh poglavij o nadzoru bolnika med splošno anestezijo, zadnje poglavje pa predstavi sisteme za aplikacijo zdravil med splošno anestezijo. Tematika je zagotovo pomembna za vsakodnevno delo tako specializantov kot tudi specialistov anesteziologije, saj se s to tematiko vsakodnevno srečujejo pri svojem kliničnem delu.

Prvi sklop prispevkov predstavi področje zdravil, ki jih uporabljamo za izvedbo splošne anestezije. Sklop je predstavljen v štirih prispevkih. V prvem prispevku so predstavljeni inhalacijski anestetiki, njihove glavne značilnosti prednosti in slabosti. Sledi prispevek o intravenskih anestetikih z opisom v anesteziologiji najpogostejše uporabljenih učinkovin (propofol, barbiturati, etomidat, ketamin in benzodiazepini). V prispevku o opioidnih analgetikih je podrobno opisan njihov mehanizem delovanja, farmakodinamika, farmakokinetika, kot tudi neželeni stranski učinki in tveganja dolgotrajne uporabe. Zadnji prispevek tega sklopa je prispevek o zaviralcih živčno-mišičnega prenosa, kjer so opisani mehanizem delovanja in klinična uporaba depolarizirajočih in nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov. Prispevki so napisani kvalitetno in omogočajo tako specializantu kot tudi specialistu anesteziologu podroben vpogled v to pomembno tematiko.

Sledi skupina prispevkov o metodah nadzora učinkov predstavljenih učinkovin v klinični praksi. Temu so namenjeni trije prispevki v zborniku. Prvi prispevek govori o nadzoru globine in izničenju živčnomišičnega bloka. Predstavljeni so način delovanja in metode nadzora monitorjev za nadzor globine živčnomišičnega bloka, ter zdravila, ki se uporabljajo za izničenje delovanja zaviralcev živčnomišičnega prenosa, njihov način delovanja in klinična uporaba. Sledi prispevek o nevrofiziologiji in nadzoru prekrvavitve možganov, v katerem je zelo podrobno opisana anatomija živčevja in nevrofiziologija ter mehanizem delovanja in klinična uporaba monitorja za nadzor možganske oksigenacije (bližnja infrardeča spektroskopija – »NIRS«). Zadnji prispevek tega sklopa govori o osnovah EEG in nadzoru globine anestezije. Podrobno je predstavljeno področje globine anestezije in delovanje EEG-ja. Temu sledi opis BIS monitorja, kot naprave, ki se v klinični praksi najpogostejše uporablja za nadzor globine anestezije. Gre za pomembne metode nadzora, s katerim se anesteziologi srečujejo vsakodnevno, zato je podrobna in kakovostna predstavitev tega področja, predstavljena v zborniku v veliko pomoč tako specializantom kot tudi specialistom anesteziologije pri njihovem kliničnem delu.

Zadnji prispevek govori o sistemih za aplikacijo zdravil med splošno anestezijo. V prispevku so predstavljene vrste hlapilnikov za inhalacijske anestetike in način njihovega delovanja. Za

tem so predstavljene vrste in način delovanja infuzijskih črpalk za aplikacijo intravenskih anestetikov. Tudi ta prispevek je napisan kvalitetno s koristnimi nasveti za klinično prakso. Kot celota predstavlja zbornik kvaliteten strokovni prispevek in kvalitetno učno gradivo, ki omogoča specializantom anesteziologije reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine vpogled v teoretične osnove opisane problematike, vsebuje pa tudi številne konkretne napotke za klinično prakso. Gotovo je zbornik tudi kvaliteten material za specialiste anesteziologije reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine za obnovitev in poglobitev znanja na področju splošne anestezije.

doc. dr. Marko Zdravković, dr. med.

prof. dr. Mirt Kamenik, dr. med.

KAZALO

01	HLAPNI ANESTETIKI doc. dr. Iztok Potočnik, dr. med.	010
02	INTRAVENSKI ANESTETIKI Darjan Kos, dr. med.	017
03	OPIOIDNI ANALGETIKI doc. dr. Alenka Spindler Vesel, dr. med.; Ana Vesel	026
04	ZAVIRALCI ŽIVČNO-MIŠIČNEGA PRENOSA izr. prof. dr. Dušan Mekiš, dr. med.	047
05	NADZOR GLOBINE IN IZNIČENJE ŽIVČNO-MIŠIČNEGA BLOKA dr. Katja Režonja, dr. med.; izr. prof. dr. Maja Šoštarič, dr. med.	059
06	NEVROFIZIOLOGIJA IN NADZOR PREKRVAVITVE MOŽGANOV prof. dr. Vesna Novak Jankovič, dr. med. svetnica	073
07	OSNOVE EEG ZA ANESTEZIOLOGE, NADZOR GLOBINE SPLOŠNE ANESTEZIJE IN KOGNITIVNA DISFUNKCIJA V PERIOPERATIVNEM OBDOBJU doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med., DESAIC.	095
08	SISTEMI ZA APLIKACIJO ZDRAVIL MED SPLOŠNO ANESTEZIJO prof. ddr. Miljenko Križmarić, univ. dipl. inž. el.; doc. dr. Peter Poredoš, dr. med., DESAIC, EDRA	111

1.

HLAPNI ANESTETIKI

INHALATIONAL ANESTHETICS

doc. dr. **Iztok Potočnik**, dr. med.

Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečine,
Onkološki inštitut Ljubljana
ipotocnik@onko-i.si

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo
Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Inhalacijski anestetiki so učinkovine, ki se v telo vnašajo preko pljuč in se raztopljene v krvi s pomočjo krvnega obtoka porazdelijo po organih in tkivih. Njihov tarčni organ so možgani, vendar vplivajo tudi na druge komponente centralnega živčnega sistema. Unčinkovine za intravensko splošno anestezijo so dosegle skoraj vse značilnosti idealnega anestetika, vendar imajo inhalacijski anestetiki še vedno pomembno mesto pri izvajanju splošne anestezije. Imajo namreč pomembne pozitivne učinke, ki jih intravenski anestetiki nimajo. Zlasti njihovi imuno modulatorjski in protivnetni učinki predstavljajo njihovo prednost pred drugimi anestezijskimi učinkovinami. Tudi njihov manjši vpliv na hemodinamiko predstavlja prednost pred intravenskimi učinkovinami, ki jih v neprekinjeni infuziji uporabljamo za splošno anestezijo. Poraja se tudi upravičenost njihove uporabe zaradi njihovega toplogrednega delovanja. Predvsem desfluran in dušikov oksidul bi se zaradi negativnih učinkov na okolje morala prenehati uporabljati. Sevofluran in izofluran pa imata vsekakor še vedno pomembno mesto v paleti varnih in učinkovitih anestetikov. Kot specialisti anesteziologi moramo znati pravilno izbrati ustrezen anestetik glede na bolnikove spremljajoče bolezni in vrsto operativnega posega

Abstract

Volatile anesthetics are substances that are introduced into the body through the lungs. Dissolved in the blood they are distributed to organs and tissues via the bloodstream. Their target organ is the brain, but they also affect other components of the central nervous system. Intravenous anesthetics have achieved almost all the characteristics of an ideal anesthetic, but inhalational anesthetics still play an important role in general anesthesia. They have significant positive effects that intravenous anesthetics lack. In particular, their immunomodulatory and anti-inflammatory effects provide an advantage over other anesthetic

substances. Further advantage of volatile anaesthetics is their lower impact on hemodynamics. Their usage is questionable also because of their negative impact on the environment. Specifically, desflurane and nitrous oxide are therefore not recommended to use. However, sevoflurane and isoflurane still have an important place in the range of safe and effective anesthetics. As anesthesiologist specialists, we must know how to properly choose the appropriate anesthetic based on the patient's comorbidities and the type of surgical procedure.

1.1. Uvod

Hlapni anestetiki (HA) so kemične snovi, ki se v telo vnašajo preko pljuč in se širijo po organih in tkivih s krvnim obtokom. Glavni cilj njihovega delovanja so možgani, vendar vplivajo tudi na druge dele centralnega živčnega sistema. V možganih delujejo na membrane nevronov, kjer intenzivirajo njihovo inhibicijo in zmanjšajo njihovo vznburjenje, kar povzroči splošno anestezijo. Značilnosti idealnega anestetika vključujejo hiter uvod in zbujanje iz anestezije, enostavno uporabo, zadostno analgezijo, inhibicijo refleksov, sprostitve prečno progastih mišic, varnost in odsotnost neželenih učinkov. Hlapni anestetiki, ki se danes uporabljajo (sevofluran, izofluran, desfluran), so se že precej približali omenjenim kriterijem, vendar jih še vedno ne izpolnjujejo popolnoma. Zaradi tega jih pogosto kombiniramo z drugimi zdravili (intravenski anestetiki, opiodi, dušikovim oksidulom, mišičnimi relaksanti in drugimi adjuvantni- deksmedetomidin, lidokain). Najpogosteje jih uporabljamo v okviru tako imenovane "uravnotežene anestezije". Na ta način povečamo varnost in zmanjšamo negativne stranske učinke [1, 2, 3, 4]. V zadnjem času se za vzdrževanje anestezije vse bolj uporablja TCI (»target-controlled anestezija«) z intravenskimi anestetiki (predvsem s propofolom). Verjetno pa intravenski anestetiki ne bodo povsem izpodrinili hlapnih anestetikov. Potrebno je znanje, da izberemo pravilne učinkovine za uvod in vzdrževanje anestezije. S tem se bomo izognili negativnim učinkom in zapletom in izkoristili dodatne pozitivne učinke posameznih anestetikov. Odločamo se glede na lastnosti bolnika, predvsem spremljajoče bolezni, pa tudi glede na vrsto kirurškega posega.

1.2. Glavne značilnosti hlapnih anestetikov

HA so učinkovine, ki pridejo v telo preko pljuč in z delovanjem na možgane povzročijo splošno anestezijo. Uporabljamo jih za uvod v anestezijo ali za vzdrževanje anestezije. Z izjemo dušikovega oksidula so po kemični strukturi halogenirani etri. Zaradi nizkega vrelišča zlahka izhlapevajo že pri sobni temperaturi. S pomočjo hlapilnikov se tekoči anestetik spremeni v plin. Nadzorovana količina HA se doda mešanici svežih plinov (kisik in zrak ali dušikov oksidul), ki jo pacient vdiha. Ko pride plin v pljuča, prehaja v pljučne kapilare s pomočjo difuzije. Nato se preko sistemskega obtoka razporedi v možgane in druga tkiva. Hitrost uvoda v anestezijo, poglobitve anestezije ali zbujanja iz anestezije je odvisna od

hitrosti spremembe delnega tlaka v možganih in pljučnih mešičkih. Vdihana koncentracija IA je izražena v volumskih odstotkih (V%) [1,2,3,4].

Mehanizem delovanja še ni popolnoma pojasnjen. Preko proteinskih receptorjev v možganih delujejo hipnotično z aktivacijo inhibitornih sinaps γ -aminobutirične kisline [GABA) in glicina.

Za razumevanje delovanja HA sta pomembna dva koncepta: topnost (v krvi in maščobah) in minimalna alveolarna koncentracija (MAC) [1,2].

Delni tlak v pljučnih mešičkih je odvisen od topnosti IA v krvi. Manj kot je HA topen v krvi (desfluran, sevofluran), manjša količina ga je potrebna za dvig delnega tlaka v pljučnih mešičkih in možganih ter posledično poglobitev anestezije. Ob uporabi v krvi bolj topnega HA (izofluran), pa bosta poglobitev anestezije in zbujanje iz anestezije daljša [3,4].

V maščobah bolj topni HA se pri daljši anesteziji nalagajo v maščobno tkivo in povzročijo počasnejše zbujanje. Idealen anestetik bi torej moral biti malo topen tako v maščobah kot v krvi.

Ostali dejavniki, ki pospešijo dvig koncentracije IA v pljučnih mešičkih so: koncentracija HA v vdihanem zraku, alveolarna ventilacija in minutni volumen srca [1,2,3].

MAC je minimalna koncentracija HA v pljučnih mešičkih, ki pri 50% pacientov ne povzroči umika ob kirurškem rezu. Izražen je v odstotkih od 1 atmosfere. Služi kot merilo potentnosti in primerjavo stranskih učinkov HA. Različni HA imajo različen MAC in različno moč. Manj potentni IA imajo višji MAC. MAC ni odvisen od spola, višine ali teže, je pa odvisen od starosti (na vsako dekada se zniža za 6%) [1,4]. Na MAC vplivajo številni dejavniki. Povečan je pri otrocih, hipertiroidizmu, sindromu odvisnosti od alkohola ali drog, hipertermiji. Znižan je pri starostnikih, hipotermiji, hipotiroidizmu, akutnem alkoholnem opoju ali zlorabi drugih substanc, nosečnosti, anemiji. Učinki različnih HA se seštevajo. V kombinaciji z intravenskimi anestetiki, opiat in mišičnimi relaksanti se MAC zniža [2,3].

V klinični praksi se najpogosteje uporabljajo sevofluran, desfluran in izofluran.

Sevofluran ne draži dihalnih poti in je od vseh najbolj primeren za uvod v anestezijo. Za razliko od ostalih HA je primeren tudi za bolnike s srčnimi boleznimi, ker deluje kardioprotektivno (ne deluje negativno inotropno, ne povzroča sindroma kradeža, ne vpliva na pretok krvi v venčnih arterijah). Ni hepatotoksičen in nefrotoksičen [1,2].

Od vseh HA omogoča desfluran najhitrejši uvod v anestezijo in zbujanje, saj je najmanj topen v krvi in maščobah. Njegove slabosti so: draženje dihalnih poti, posebna uparjalna tehnika, nevarnost dviga arterijskega tlaka in srčne frekvence med višanjem MAC-a, je toplogredni plin z najvišjim ogljičnim odtisom [1,2,3].

Dušikov oksidul ali smejalni plin (N_2O) je plin brez barve, vonja in okusa, ki ne draži dihal. Je eksploziven in se ga ne sme uporabljati med operacijami v bližini dihal ali uporabo laserja. Prestopa v votline napolnjene z zrakom in povečuje ICP [1,2,3].

Ker deluje analgetično in nima učinka na krčljivost maternice, je uporaben v porodništvu [1]. Zaradi manjše anestetične potentnosti (MAC nad 100 %), stranskih učinkov in visokega ogljičnega odtisa je v opuščanju [1].

Vsi HA so toplogredni plini in prispevajo k globalnemu segrevanju našega planeta.

1.3. Prednosti hlapnih anestetikov

Danes uporabljeni intravenski anestetiki, kot sta propofol in etomidat, delujejo predvsem tako, da učinkujejo na GABA receptorje. Njihova glavna prednost je visoka selektivnost njihovega delovanja. Njihova relativno visoka selektivnost je očitna pri zamenjavi ene aminokisline v GABA receptorju, kar že lahko zmanjša učinek intravenskega anestetika. Zaradi te visoke selektivnosti imajo intravenski anestetiki na splošno manj stranskih učinkov v primerjavi s hlapnimi anestetiki. Obenem obstaja tudi možnost razvoja selektivnih antagonistov, s čemer bi lahko hitro prekinili njihovo delovanje in skrajšali čas zbujanja bolnika. Zaenkrat takih antidotov, razen za sedativ midazolam, še nimamo na razpolago. Visoka selektivnost pa ni nujno prednost. Manjša mutacija pri pacientu lahko pomembno zmanjša učinkovitost intravenskega anestetika. Takšne mutacije so že bile dokazane. Tudi sprememba GABA receptorja pri uživanju alkohola (toleranca) ali pri nevroloških motnjah, lahko prav tako spremeni občutljivost na intravenski anestetik. Pri hlapnih anestetikih takšnih pojavov ni. Čeprav delujejo tudi na GABA receptorje, delujejo še difuzno na mnogih področjih centralnega živčnega sistema. Če se izkaže, da propofol pri pacientu ni učinkovit, predstavljajo hlapni anestetiki odlično alternativo, ki lahko zagotovi zadostno globino anestezije [3, 4].

Obstaja tudi razlika v učinku med hlapnimi in intravenskimi anestetiki na nociceptivne in druge živčne poti v hrbtenjači. Intravenski anestetiki zagotavljajo dobro anestezijo in amnezijo, vendar ne vplivajo na strukture v hrbtenjači. Povečana poraba propofola ne povzroči večje sprostitve mišic, za razliko od hlapnih anestetikov, ki že pri majhnih odmerkih dobro sprostijo prečnoprograste mišice. To lahko vodi do pogostejših mišičnih krčev in premikov pri samostojni uporabi propofola. Poleg tega lahko intravenski anestetiki preko učinkov na GABA sistem zavirajo spinalne nevrone, kar poveča vzbujenje spinalnih nevroloških mrež. Študije so pokazale, da HA zmanjšajo motorični odziv na bolečinske dražljaje preko glicinskih receptorjev. Glicin je eden glavnih dejavnikov, ki vpliva na obdelavo bolečinskega signala v hrbtenjači. Hlapni anestetiki so edine snovi, ki imajo v klinično relevantnih odmerkih modulatorni učinek na glicinske receptorje v hrbtenjači, kar predstavlja prednost HA pred intravenskimi [5].

Zelo je zaželeno, da sodoben anestetik ne povzroči le anestezije in amnezije, ampak tudi zmanjša prenos bolečinskega dražljaja v hrbtenjači. Tako se zmanjša možnost razvoja hipersenzibilizacije in kronične bolečine. Intravenski anestetiki zaenkrat tega delovanja nimajo. Da bi se sodobi intravenski anestetiki bolj približali idealu, bi morali, poleg delovanja na GABA receptorje, vplivati tudi na glicinske receptorje v hrbtenjači in tako vplivati na modulacijo bolečine in relaksacijo prečnoprograstega mišičja. Takšni anestetiki so že v fazi razvoja [6, 7].

Razvoj intravenskih anestetikov, ki bi delovali manj specifično in na več različnih receptorjih, nasprotuje načelu, da naj bi anestetične snovi imele specifičen mehanizem delovanja. V preteklosti so sintetizirali zelo selektivne snovi, ki pa se pri klinični uporabi niso dobro obnesle. Sodobni pristop pri razvoju novih anestetikov zato ni več usmerjen v zelo selektivna zdravila, ki bi delovala na specifičen receptor, temveč v razvijanje učinkovin, ki vplivajo na

interakcije signalnih poti [8, 9].

Razlog za uporabo hlapnih anestetikov je tudi njihov koristen imunomodulatorni, predvsem blag protivnetni učinek. Številne študije so pokazale, da hlapni anestetiki pri večjih operacijah zmanjšujejo lokalni in sistemski vnetni odziv. Zaščitni učinki hlapnih anestetikov so bili prvič dokazani pri kardiovaskularnih operacijah. Dokazan i so bili njihovi kardioprotektivni učinki in se uporabljajo za pre- in post-kondicioniranje pri odprtih srčnih operacijah z zunajtelesnim krvnim obtokom [10]. Kasneje so njihove protivnetne učinke začeli koristiti tudi na drugih kirurških področjih. V UKC Ljubljana so pokazali zmanjšanje perioperativnega vnetja pri uporabi HA pri pacientih pri velikih jetrnih in torakalnih operacijah. Perioperativni vnetni odziv je odvisen tudi od uporabljenega anestetika. Lahat in McBride sta v svojih študijah pokazala povečanje ravni citokinov v krvi takoj po indukciji, pred začetkom kirurškega postopka [11, 12]. Študije na celičnih kulturah so pokazale, da intravenski anestetiki spodbujajo vnetne celice, da proizvajajo citokine. Intravenski anestetiki bolj kot HA zavirajo polarizacijo nevtrofilcev in s tem kemotaksijo. Anestetiki ne vplivajo le na nespecifični, temveč tudi na specifični imunološki odziv- z vplivom na proliferacijo in zorenje limfocitov ter raven imunoglobulinov v krvi [13].

1.4. Pomanjkljivosti inhalacijskih anestetikov

Raziskave na živalih (predvsem glodalcih) so dokazale, da lahko HA povzročijo vnetje mikroglije v možganih (ti. nevroinflamacija), ki vodi v poslabšanje kognitivnih funkcij. Opisani učinek učink pri ljudeh še vedno ni bil povsem potrjen. In vitro raziskave so pokazale, da intravenski anestetiko, za razliko od hlapnih pospešujejo nevrogenezo po ishemičnem poškodbam Tako bi lahko spodbujali endogene reparativne procese v poškodovanem centralnem živčnem sistemu [14]. V UKC Ljubljana so izvedli študijo pri kateri so pokazali, da pri operacijah na možganih hlapni anestetiki povzročajo nevroinflamacijo, intravenski pa ne [15]. Klonidin in deksmedetomidin bi lahko zmanjšala negativni učinek hlapnega anestetika na možganovino in tako verjetnost pojava delirija in kognitivnih motenj po operaciji [16].

1.5. Vpliv hlapnih anestetikov na vnetni odziv

Pomemben zaželen stranski učinek HA je že omenjeni imunomodulatorni vpliv. Anestetiki vplivajo tako na celični, kot tudi humoralni imunski odziv. Povzročajo povečano proizvodnjo in dejavnost levkocitov v krvi. Vsak anestetik vpliva na različne vrste imunskih celic. S svojim učinkom na sintezo in izločanje citokinov in glukokortikoidov vplivajo tudi na regulacijo vnetja in posredno tudi na pojavnost vpooperativnih zapletov [17].

Poleg same anestezije imajo HA tudi druge učinke. Med njimi je še posebej pomemben in koristen učinek zaviranja vnetnega odziva. To je bilo prvič dokazano v in vitro študijah na živalih. Kasnejše klinične študije so potrdile, da je bila ob uporabi HA v zunajtelesnem krvnem obtoku izmerjena manjša izraženost antigenskih receptorjev v granulocitih in polimorfonuklearnih (PMN) celicah. Kasnejše študije so pokazale zmanjšanje ravni pro-

vnetnih citokinov v krvi (še posebej TNF- α , IL-6 in IL-8) po uporabi zunajtelesnega krvnega obtoka [17, 18,19]. Ena izmed študij na tem področju je bila izvedena tudi v Sloveniji in je potrdila koristen učinek hlapnih anestetikov pri kardiokirurških operacijah [20]. Protivnetne lastnosti hlapnih anestetikov so pritegnile pozornost tudi na področju torakalne kirurgije, kjer je postoperativno pljučnega vnetja eden glavnih vzrokov za perioperativno obolevnost in smrtnost. Študije so pokazale koristne učinke volatilnih anestetikov pri zmanjšanju postoperativnega vnetja in zmanjšanju zapletov po operaciji [20,21,22].

Po drugi strani pa študija pri bolnikih, ki so bili podvrženi kraniotomiji, kaže, da je bila anestezija z propofolom povezana s signifikantno višjimi ravni protivnetnega citokina IL-10 kot anestezija z sevofluranom. Kljub temu pa so podatki še vedno nezadostni za priporočanje katerega koli specifičnega anestetika kot optimalnega nevroprotektivnega sredstva [20, 21, 22, 23, 24].

1.6. Zaključek

Kljub napredku v razvoju intravenskih anestetikov, ki so se že zelo približali idealnemu anestetiku, imajo HA še vedno pomembno vlogo v sodobni anesteziološki praksi. Poleg svojih anestetičnih in amnestičnih učinkov ponujajo tudi analgetične lastnosti ter delujejo kot mišični relaksanti, kar povečuje varnost in udobje pacientov med operativnimi posegi. Njihova sposobnost modifikacije imunskega sistema ter zmanjševanja vnetnih odzivov v perioperativnem obdobju še dodatno potrjuje njihov pomen, zlasti pri večjih kirurških posegih, kjer je nadzor vnetja ključnega pomena. Kombinacija obeh tehnik — HA in intravenskih anestetikov — omogoča doseg optimalnega ravnovesja med terapevtskimi učinki in zmanjševanjem nezaželenih stranskih učinkov. Umetnost je uporabiti pravo učinkovino, v pravem odmerku, ob pravem času. To je eden glavnih izzivov za sodobnega anesteziologa.

1.6. Literatura

1. Pardo MC. Miller's Basics of Anesthesia. 8th ed. Elsevier; 2022.
2. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. 7th ed. McGraw Hill Professional; 2022.
3. Gwinnutt C, Gwinnutt M. Clinical Anaesthesia. Lecture Notes. 5th ed. Wiley-Blackwell; 2016.
4. Gupta R, Motiani P, Channabasappa A. Current perspectives in inhalational anesthetics. Indian J Anaesth. 2021;65(5):355-61.
5. Choi YJ, Kim HJ, Lee SC. Recent advances in inhalation anesthetics. Korean J Anesthesiol. 2020;73(4):294-301.
6. Mikhailov TA, Abramov VA, Smirnova NP, et al. Role of inhaled anesthetics in modern anesthesia practice. Anesth Analg. 2020;130(3):558-66.
7. Perry S, Wrench I. The role of balanced anesthesia in modern practice. Br J Anaesth. 2022;129(4):483-92.

8. Allman RM, Sweeney MA, Hannan S, et al. Non-specific mechanisms in the action of inhalational anesthetics. *Anesthesiology*. 2018;128(3):452-61.
9. Murray S, Brown J. A review of volatile anesthetics and their use in balanced anesthesia. *Anesth Clin*. 2021;39(4):547-57.
10. Watanabe M, Yoshida T, Nakata Y, et al. The role of volatile anesthetics in glycine receptor modulation. *J Neurochem*. 2020;153(1):125-33.
11. Nakamura T, Terui Y, Iwata K, et al. Advances in the development of intravenous anesthetics with glycine receptor targeting. *Anesthesiol Res Pract*. 2022;2022:6324813.
12. Miller RD, Palanca BJ. Clinical anesthesia. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
13. Albrecht RF, Singh MK, Miles CD. Network pharmacology in anesthetic drug development. *Anesth Analg*. 2021;132(1):58-67.
14. Clark S, Robinson G, Armstrong D, et al. Pharmacological network approaches to modern anesthetic development. *J Pharmacol Exp Ther*. 2022;372(1):31-9.
15. Markovic-Bozic J, Karpe B, Potocnik I, Jerin A, Vranic A, Novak-Jankovic V. Effect of propofol and sevoflurane on the inflammatory response of patients undergoing craniotomy. *BMC Anesthesiol*. 2016 Mar 22;16:18.
16. Sun M, Dong Y, Li M, Zhang Y, Liang F, Zhang J, Soriano SG, Xie Z. Dexmedetomidine and Clonidine Attenuate Sevoflurane-Induced Tau Phosphorylation and Cognitive Impairment in Young Mice via α -2 Adrenergic Receptor. *Anesth Analg*. 2021 Mar 1;132(3):878-889. Zhang L, Chen J, Xu T, et al. Protective effects of volatile anesthetics in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023;37(4):676-86.
17. Lahat D, McBride W. Volatile anesthetics and their immunomodulatory effects. *J Clin Anesth*. 2021;71:110-5.
18. Jerin A, Tomašič S, Pušnik S, et al. The influence of inhalational anesthetics on inflammatory response in liver surgery: A prospective randomized trial. *BMC Anesthesiol*. 2021;21(1):112.
19. Kato R, Saito H, Fujita H, et al. Immunomodulatory effects of inhaled anesthetics in major surgery. *Immunol Lett*. 2020;221:31-7.
20. Fukui T, Yamaguchi T, Iwasaki H, et al. Glycine receptors as targets for general anesthetics: Insights from studies on propofol. *J Anesth*. 2020;34(5):743-50.
21. Ferreira P, Vasconcelos A, Lima A, et al. The role of volatile anesthetics in neuroprotection during major surgery. *Neurotherapeutics*. 2019;16(4):1112-21.
22. Dong X, Tang F, Zhang Y, et al. Advances in the use of volatile anesthetics in neurosurgery: Neuroprotective and anti-inflammatory effects. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2022;34(6):1005-15.
23. Tylman M, Sarbinowski R, Bengtson JP, et al. The impact of intravenous anesthetics on inflammatory markers in major surgery. *Br J Anaesth*. 2021;127(2):257-65.
24. Pujol A, Mosca R, Farres J, et al. Unveiling the role of network pharmacology in drug discovery and anesthetic development. *Trends Pharmacol Sci*. 2020;41(1):29-39.

2.

INTRAVENSKI ANESTETIKI

INTRAVENOUS ANESTHETICS

Darjan Kos, dr. med.

Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin,
Univerzitetni klinični center Maribor

Povzetek

V klinični praksi se uporabljajo različni intravenski anestetiki, ki se razlikujejo po farmakoloških lastnostih. Idealni anestetik bi moral biti kemijsko stabilen, z minimalnimi neželenimi učinki, moral bi imet hitro in kratkotrajno delovanje ter biti primeren za dolgotrajno infuzijo brez podaljšanega učinka. Med najpogostejše uporabljenimi anestetiki je propofol, ki omogoča hiter uvod v anestezijo in povrnitev zavesti, ima antiemetični učinek, od vseh intravenskih anestetikov omogoča najboljše pogoje za oskrbo dihalne poti ter v dolgotrajni infuziji nima podaljšanega učinka, vendar od vseh intravenskih anestetikov povzroča najbolj izrazit padec krvnega tlaka. Barbiturati, kot je tiopental, so bili v preteklosti najpogostejše uporabljeni intravenski anestetiki, vendar jih je v veliki meri nadomestil propofol. Etomidat omogoča hemodinamsko stabilnosti pri uvodu v anestezijo, vendar povzroča adrenokortikalno insuficienco, zaradi česar ni primeren za uporabo v kontinuirani infuziji. Ketamin se razlikuje od drugih anestetikov po tem da ima analgetičen učinek, vendar je zaradi psihtomimetičnih učinkov njegova uporaba omejena. Benzodiazepini se uporabljajo predvsem za premedikacijo in kot antikonvulzivi ter za blago sedacijo. Vsak anestetik ima specifične prednosti in omejitve, zato je izbira odvisna od klinične situacije, bolnikovega stanja in potreb operativnega posega.

Ključne besede: Propofol, Etomidat, Barbiturati, Tiopental, Ketamin, Benzodiazepini, Midazolam.

Abstract

Various intravenous anaesthetics are used in everyday clinical practice. However, they differ in their pharmacological properties. An ideal anaesthetic should be chemically stable, have minimal side effects, provide rapid and short-lasting effects and be suitable for long-term infusion without prolonged effects. The most commonly used anaesthetic is propofol, which enables quick induction of anaesthesia and recovery of consciousness, has an antiemetic effect, provides the best conditions for airway management among all intravenous anesthetics, and does not cause prolonged effects in long-term infusion. Still, it causes the most significant

drop in blood pressure. Barbiturates, such as thiopental, were previously the most commonly used intravenous anaesthetics, but have largely been replaced by propofol. Etomidate ensures hemodynamic stability during induction of anaesthesia, but it causes adrenocortical insufficiency, making it unsuitable for continuous infusion. Ketamine differs from other anaesthetics in that it has analgesic effects, but its use is limited due to its psychotomimetic effects. Benzodiazepines are mainly used for premedication, as anticonvulsants and for mild sedation. Each anaesthetic has specific advantages and limitations, so the choice depends on the clinical situation, the patient's condition and the requirements of the surgical procedure.

Key words: Propofol, Etomidate, Barbiturates, Thiopental, Ketamine, Benzodiazepines, Midazolam.

2.1. Uvod

Zgodovinsko gledano so se intravenski anestetiki pričeli uporabljati v klinični praksi za inhalacijskimi anestetiki. Prvi intravenski anestetik, ki je bil uporabljen leta 1870, je bil kloralhidrat, vendar so do pojava barbituratov prevladovali inhalacijski anestetiki. Slabost inhalacijskih anestetikov je počasen uvod v anestezijo. Med izgubo zavesti pri inhalacijskem uvodu bolniki pogosto preidejo tudi tako imenovano fazo 2 oziroma fazo ekscitacije, ki se kaže s tahikardijo, hipertenzijo, nekontroliranimi gibi, povečano občutljivostjo dihalnih poti na dražljaje in večjo možnostjo za laringospazem, kolcanjem, bruhanjem ali kašljanjem. Prednost intravenskih anestetikov je hiter in gladek uvod v anestezijo, kjer bolniki praktično preskočijo fazo ekscitacije. Negativna plat hitrega uvoda je hitra izguba refleksov dihalne poti, zapora dihalne poti, depresija dihanja in nestabilnost obtočil. Inhalacijski anestetiki se praktično ne presnavljajo in se enostavno eliminirajo z dihanjem, medtem ko se morajo intravenski anestetiki pred izločanjem presnoviti. Metabolne motnje posledično lahko pomembno vplivajo na učinek intravenskih anestetikov. Prav tako za intravensko anestezijo za razliko od inhalacijske potrebujemo intravensko kanilo.

V klinični uporabi so različne vrste intravenskih anestetikov, ki se razlikujejo po svojih farmakoloških lastnostih. Lastnosti idealnega intravenskega anestetika (1) so naslednje

- Fizikalno - kemijske: kemična stabilnost, dolgo obdobje uporabnosti, bakteriostatičnost, kompatibilnost z drugimi učinkovinami oziroma tekočinami
- Farmakološke/klinične: nizka pojavnost neželenih učinkov, neboleč ob injiciranju, neškodljiv ob intra-arterijski aplikaciji ali ekstravazaciji, brez ali minimalni kardiorespiratorni učinki, hiter učinek, kratkotrajni učinek, neaktivni metaboliti, ni interakcij z drugimi zdravili, ne vplivajo na metabolizem ter jetrno ali ledvično funkcijo, niso teratogeni, so primerni za uporabo med dojenjem, so primerni za dolgotrajne infuzije

Noben posamezni intravenski anestetik ne ustreza vsem želenim lastnostim, zato je izbira intravenskega anestetika odvisna od posamezne klinične situacije, bolnika in seveda razpoložljivosti.

2.2. Propofol

Propofol je najpogostejše uporabljeni intravenski anestetik zato bo tudi nekoliko podrobneje opisan. Kemijsko je 2,6-diizopropilfenol in je netopen v vodnih raztopinah, tako da je formuliran v obliki emulzije, ki vsebuje 1% ali 2% propofol, glicerol, sojino olje in lecitin. Kljub temu navzkrižne reakcije pri bolnikih alergičnih na sojo in jajca niso bile dokazane (1). Tudi sicer so alergične reakcije redke. Je stabilen na sobni temperaturi in ni občutljiv na svetlobo. Formulacija predstavlja dobre pogoje za rast bakterij zato je propofol po odprtju priporočljivo čimprej porabiti, najkasneje 12 ur po odprtju, sicer ga je potrebno zavreči. Večji delež se hitro metabolizira v jetrih v neaktivne metabolite, ki se izločijo preko ledvic. Delno se pa presnavlja tudi preko ne-jetrnih metabolnih poti, najverjetneje v pljučih. 98% propofola v plazmi je vezanega na plazemske beljakovine. Učinek enkratnega odmerka propofola izzveni hitro, podobno kot pri drugih intravenskih hipnotikih, predvsem zaradi redistribucije iz plazme v tkiva. Model treh kompartmentov je najboljši približek opisa farmakokinetike propofola in je tudi osnova za matematične algoritme, ki se uporabljajo pri sistemih TCI (angl. target-controlled infusion - TCI). Mehanizem delovanja propofola je naveden v naslednjem: vezava na GABA-A receptorje v centralnem živčevju, ki so glede na tip receptorja ionski kanal, specifičen za kloridne ione. GABA (gama-aminomaslena kislina - GABA) je glavni inhibitorni nevrottransmitter v osrednjem živčevju. Propofol najverjetneje deluje kot alosterični modulator GABA-A receptorja kar pomeni da poveča učinek GABA na receptor ter tako povečan tok kloridnih ionov preko postsinaptične membrane (1, 2, 3). Poledica je hiperpolarizacija postsinaptične membrane ter zmanjšana možnost širjenja akcijskega potenciala. V klinični praksi propofol deluje kot hipnotik in je brez analgetičnega učinka. Povzroča hitro izgubo zavesti in zaradi hitre distribucije ter eliminacije hitro povrne budnosti brez podaljšanega učinka. Zniža stopnjo cerebralnega metabolizma ter sočasno znižanje cerebralnega pretoka za razliko od inhalacijskih anestetikov, kjer pride do povečanja pretoka. Učinek sklopljenosti pretoka in metabolizma rezultira v zmanjšanju intrakranialnega volumna in znižanju intrakranialnega (angl. Intra Cranial pressure - ICP) in intraokularnega tlaka. Kljub ugodnemu učinku znižanja ICP sočasno znižanje pretoka ter srednjega arterijskega tlaka lahko povzroči znižanje cerebralnega perfuzijskega tlaka. Ima tudi dober antikonvulziven učinek in je zato poleg barbituratov terapija izbora višje stopnje ukrepov za zdravljenje epileptičnega stausa. Propofol med vsemi intravenskimi hipnotiki povzroča največje znižanje arterijskega tlaka (1,4). Vzrok je predvsem venodilatacija, ki vodi v znižanje predpolnitve (preload) in padca utripnega volumna srca). Do določene mere padec tlaka povzročata tudi arteriodilatacija ter znižanje kontraktilnosti srca. Prav tako zavira baroreceptorski refleks kar onemogoča kompenzatorni porast srčne frekvence in dodatno prispeva k hipotenziji. Padec krvnega tlaka je izrazitejši pri hitrem bolusu in pri starejših bolnikih s pridruženimi obolenji obtočil ter pri hipovolemičnih bolnikih. Propofol zavira reflekse dihalne poti in omogoča najboljše pogoje za oskrbo dihalne poti med vsemi intravenskimi hipnotiki (1,3). Povzroča depresijo dihanja in v višjih odmerkih apnejo. Že v nizkih odmerkih ima antiemetičen učinek. Za razliko od inhalacijskih anestetikov ne potencira živčno-mišičnega bloka. Kljub temu, da je propofol toksičen za razvijajoče se

nevrone, ni dokazov, da ima kakršenkoli vpliv na kognitivni razvoj pri otrocih, ki so imeli splošno anestezijo s propofolom. V klinični praksi se propofol uporablja za uvod v anestezijo, v kombinaciji z opiodi za vzdrževanje anestezije pri totalni intravenski anesteziji (angl. Total Intra Venous Anesthesia – TIVA) ali pri tarčno vodeni infuziji (angl. target control infusion - TCI), sedacijo ter kot antiemetik. Anestetični odmerek je običajno 1,5-2,5 mg/kg idealne telesne mase (1). Otroci običajno potrebujejo višje odmerke, tudi do 4 mg/kg, medtem ko moramo pri starostnikih, predvsem tistih s kardiovaskularnimi obolenji in pri hipovolemičnih bolnikih odmerke znižati. Počasen bolus povzroča manj kardiovaskularnih neželenih učinkov kot hiter bolus. Terapevtska plazemska koncentracija za vzdrževanje splošne anestezije je 3-8 mcg/ml (1). Odmerek za sedacijo je 0,5-1 mg/kg v počasnem bolusu treh minut (1), da se izognemo depresiji dihanja, terapevtska plazemska koncentracija pa 1-2 mcg/ml (1). Propofol je zaradi hitre eliminacije zelo primeren za infuzije, saj ne pride do kopičenja zdravila v plazmi in njegov učinek hitro izzveni tudi pri dalj časa trajajočih infuzijah (ima kratek »context-sensitive half-time«). Pri kontinuirani infuziji za vzdrževanje sedacije ali splošne anestezije ima propofol zelo širok razpon zato ga individualno titriramo do primerne učinka ter sočasno uporabljamo monitoring globine anestezije. Antiemetični odmerek je 10-20 mg (1). Ob aplikaciji propofol zaradi formulacije povzroča pekoč občutek, ki je za nekatere bolnike zelo moteč. To lahko olajšamo s počasno aplikacijo, nastavitevijo kanile v večjo veno ali predhodnim bolusom 20-40 mg lidokaina. Pri dolgotrajni infuziji višjih odmerkov propofola (bolniki v intenzivni terapiji) moramo biti pozorni na možne specifične neželene učinke propofole, in sicer hipertrigliceridemijo ter sindrom infuzije propofola (metabolna acidoza, rabdomioliza, hiperkaliemija, ledvična odpoved, motnje ritma, kardiovaskularni kolpas), ki ima v primeru prepozne prepoznave visoko stopnjo smrtnosti.

2.3. Barbiturati

Barbiturati so bili pred pojavom propofola najpogosteje uporabljani intravenski anestetiki, sedaj jih je pa propofol v precejšnji meri izrinil iz uporabe. So derivati neaktivne barbiturne kisline, in sicer jih glede na kemijsko strukturo delimo na tiobarbiturate (npr. tiopental) ter oksibarbiturate (npr. fenobarbital in metoheksital). Glede na kemijsko strukturo se razlikujejo v antikonvulzivnih in hipnotičnih učinkih ter času delovanja. Prav tako obstajajo v obliki različnih optičnih izomer z različno potentnostjo. Mešanice so racemati kar pomeni, da so mešanice različnih izomer in tako je njihova potentnost seštevka potentnosti vseh izomer. Ker so barbiturati široka skupina zdravil se bomo v tem prispevku omejili na natančnejši opis tiopentala, ki ga ponekod občasno uporabljamo tudi pri nas. Tiopental je formuliran v obliki natrijeve soli in ga je potrebno mešati z vodo, tako da nastane 2,5% raztopina (1). Raztopine imajo visok pH, tako da ob stiku s kislimi snovmi tvorijo kristal, ki lahko zamašijo infuzijske poti. Prav tako je nevarna arterijska ali subkutana aplikacija, saj je zelo boleča in povzroča obsežne nekroze. Z izjemo fenobarbitala, ki se nespremenjen izloča preko ledvic, se ostali barbiturati metabolizirajo preko jeter v neaktivne metabolite, ki se izločajo preko ledvic in žolča. Približno 80% tiopentala je v plazmi vezanega na plazemske beljakovine. Pri dolgotrajni uporabi barbiturati inducirajo jetrne encime in tako povzročajo hitrejši

metabolizem zdravil, ki se metabolizirajo po enaki presnovni poti. Tiopental se metabolizira relativno počasi, tako da je po prekinitvi dolgotrajnih infuzij hipnotični učinek za razliko od propofola podaljšan in prebujanje počasno. Barbiturati delujejo podobno kot propofol na GABA-A receptorje, poleg tega pa tudi inhibirajo ekscitatorne signalne poti (1), vendar je ta mehanizem manj razjasnjen. Barbiturati povzročajo od odmerka odvisno depresijo centralnega živčevja. Nimajo analgetičnega učinka in celo znižajo bolečinski prag. Barbiturati sočasno znižujejo cerebralni metabolizem in zaradi cerebralne vazokonstrikcije rudi cerebralni pretok in posledično cerebralni volumen in ICP. Barbiturati so se zgodovinsko zaradi učinka znižanja cerebralne aktivnosti in metabolizma vse do izoelektrične linije ter znižanja cerebralnega volumna uporabljali za zniževanje ICP in kot nevroprotektivno sredstvo pri operativnih posegih cerebralnih anevrizem ter pri operacijah anevrizem torakalne aorte in karotidnih arterij (2,3). V zadnjem času se zaradi pomanjkljivih dokazih o boljšem kliničnem izidu uporaba barbituratov v te namene opušča. Ostajajo pa terapija izbora pri višjih stopnjah ukrepov v primeru epileptičnega statusa (1,4). Na srčno žilni sistem vplivajo podobno kot propofol, in sicer povzročajo znižanje krvnega tlaka zaradi veno- in arteriodilatacije, vendar v manjši meri kot propofol. Prav tako povzročajo od odmerka odvisno depresijo dihanja vse do apneje. Zaviranje refleksov dihalne poti ni tako obsežno kot pri propofolu zato ne ustvarijo tako ugodnih pogojev za oskrbo dihalne poti ob odsotnosti uporabe mišičnih relaksansov. Anestetični odmerek tiopentala je 3-5 mg/kg idealne telesne teže (1) in učinkuje zelo hitro. Zaradi podaljšanega učinka barbituratov v obliki infuzije ni smiselno uporabljati, saj je propofol boljša izbira. Trenutno ni dokazov, ki bi potrdili ali je za zdravljenje epileptičnega statusa ustreznejša izbira tiopental ali propofol. Alergijske reakcije na barbiturate so redke, lahko pa povzročajo sproščanje histamina in posledično hipotenzijo, bronhokonstrikcijo in edeme.

2.4. Etomidat

Etomidat je derivat imidazola in ima dve optični izomeri. Preparati vsebujejo le aktivno D(+) izomero (1,2). Deluje le kot hipnotik in je brez analgetičnega učinka. Je slabo topen v vodi in je na voljo v 0,2% raztopini v 35%propilen glikolu (1). Stopnja vezave na plazemske beljakovine je 75%. Hitro se metabolizira v jetrih in delno s plazemskimi esterazami v neaktivne metabolite, ki se izločajo z urinom in žolčem. Mehanizem delovanja je podobno kot pri propofolu in barbituratih, in sicer potencira pretok kloridnih ionov preko GABA-A receptorja (1,2). Etomidat zniža stopnjo cerebralnega metabolizma in pretoka, vendar za razliko od propofola in tiopentala nima potencialnega nevroprotektivnega učinka. Poveča epileptogeno aktivnost pri bolnikih z epilepsijo in pri več kot polovici bolnikov ob uvodu v anestezijo povzroča mioklonične zgibke. Za razliko od propofola in barbituratov povzroča le omejeno znižanje krvnega tlaka in ne povzroča depresije miokarda, tako da omogoča stabilnejšo hemodinamiko ob uvodu v anestezijo (1, 4). Ne povzroča sproščanja histamina. Pojavnost slabosti in bruhanja je pa višja kot pri ostalih intravenskih anestetikih. Depresija dihanja je manj izrazita kot pri propofolu in barbituratih. Povzroča hiter uvod v anestezijo in zaradi hitrega metabolizma in redistribucije omogoča hitro prebujanje. Anestetični odmerek je

0,2-0,3 mg/kg idealne telesne teže (1,3). Čas trajanja delovanja je v linearnem razmerju z odmerkom, in sicer se čas trajanja podaljša za približno 100 sekund na vsakih 0,1 mg/kg (1). Etomidat ima tudi specifični endokrini učinek, in sicer inhibira 11- β -hidroksilazo, encim, ki omogoča pretvorbo holestrola v kortizol. Posledica je relativna adrenalna insuficienca, ki po enkratnem anestetičnem odmerku etomidata traja lahko do 48 ur (2, 4). Zaradi tega učinka je bila vprašljiva uporaba etomidata pri bolnikih v septičnem šoku, čeprav nedavna meta-analiza ni potrdila višje smrtnosti v primeru uporabe etomidata za uvod v anestezijo pri septičnih bolnikih. Prav tako se zaradi opisanega neželenega učinka etomidat ne uporablja v kontinuirani infuziji. Zaradi svoje epileptogene aktivnosti ostaja uporaben hipnotik pri elektrokonvulzivni terapiji.

2.5. Ketamin

Ketamin je že zelo dolgo v klinični uporabi in se razlikuje od ostalih intravenskih anestetikov v tem, da ima tudi analgetičen učinek. Je delno vodotopno in zelo lipidotopno zdravilo. Obstajata dve optični izomeri, in sicer D/S(+) in L/R(-), ki se pa razlikujeta v učinku na centralno živčevje. Ponekod še vedno uporabljajo racemat, torej mešanico obeh optičnih izomer, vendar je pri nas v klinični praksi pretežno v uporabi S ketamin, ki je bolj potenten kot R ketamin. Na voljo je v koncentracijah 5 mg/ml (0,5%) in 25 mg/ml (2,5%). Ketamin se metabolizira v jetrih v aktivni metabolit norketamin, ki ima manj kot tretjino potentnosti ketamina. Norketamin se dalje metabolizira v neaktivne metabolite, ki se izločajo z urinom. Od vseh intravenskih anestetikov ima najnižjo stopnjo vezave na plazemske beljakovine, in sicer variabilno med 20-43%, se pa podatki v literaturi malenkost razlikujejo. Mehanizem delovanja ketamine je zelo kompleksen in ne povsem razjasnjen. Večji delež kliničnega učinka se pripisuje inhibitornemu učinku na NMDA receptorju, ki je v centralnem živčevju eden ključnih receptorjev za ekscitatorni nevrottransmitter glutamat (1,2). Ketamin v anestetičnih odmerkih povzroča funkcionalno/elektrofiziološko disociacijo med limbičnim in talamokortikalnim sistemom, čemur rečemo disociativna anestezija. Klinično se to pri bolnikih kaže kot katepsija, stanje, ko se bolniki ne odzivajo na bolečino, so rigidni, z odprtimi očmi ter ohranjenima zeničnim in kornealnim refleksom in nepopolno amnezijo. Bolniki lahko ob prebujanju doživljajo vidne, slušne in taktilne halucinacije ter žive sanje, zmedenost, občutke groze ali delirij. Zaradi teh učinkov se je ketamin prenehal samostojno uporabljati kot anestetik. Dodatek benzodiazepinov lahko zmanjša opisane neugodne učinke in poveča amnezijo. Za razliko od ostalih intravenskih anestetikov ketamin poveča cerebralni metabolizem in pretok zato je uporaba pri zvišanem ICP odsvetovana. Kljub temu, da lahko povzroča mioklonuse, ima antikonvulzivni učinek je alternativna terapija pri epileptičnem statusu. V subanestetičnih odmerkih ima ketamin dober analgetičen učinek in znižuje toleranco na opioide in opioidno hiperalgezijo. Ketamin povzroča direktno depresijo miokarda, vendar prevladujoč učinek stimulacije simpatičnega živčnega sistema povzroča prehodni porast krvnega tlaka, srčne frekvence in minutnega srčnega volumna. Pri šokiranih bolnikih z izčrpanimi rezervami kateholaminov pa učinek ketamina na depresijo miokarda pride bolj do izraza in lahko povzroča hemodinamsko nestabilnost. Ketamin ne povzroča

klinično pomembne depresije dihanja razen v primeru hitrega bolusa velikega odmerka zdravila. Refleksi dihalne poti so ohranjeni, ugoden je tudi pri astmatikih in v primeru bronhospazma, saj povzroča bronhodilatacijo. Neugoden učinek je povečano slinjenje, kar lahko učinkovito preprečimo z dodatkom antiholinergičnih učinkovin. V klinični praksi je uporaba ketamina kot anestetika zaradi neugodnih psihotomimetičnih učinkov omejena. Kljub temu pa zaradi svojih specifičnih dodatnih učinkov (minimalna respiratorna depresija, analgezija, bronhodilatacija, stimulacija simpatičnega živčnega sistema) in možnosti različnih načinov aplikacije (intramuskularno, oralno, nazalno, rektalno) ostaja pomembna alternativa v posebnih okoliščinah, na primer pri določenih urgentnih stanjih ali nesodelujočih bolnikih. Anestetični odmerek S(+) ketamina je 0,5-1 mg/kg intravensko in 2-4 mg intramuskularno, odmerek racemata pa zaradi nižje potentnosti dvakrat višji (1, 2, 3). Analgetični odmerek je 0,1-0,3 mg/kg (1). Ketamin je ima podobno kot propofol nizek »context-sensitive half-time« in je zato v izbranih primerih primeren tudi za uporabo kontinuirani infuziji, saj učinek hitro izzveni. V zadnjem času je ketamin postal popularen tudi kot zdravilo za terapijo na zdravljenje z običajnimi zdravili odporne depresivne motnje. Zaradi povzročanja evforije je že dolgo v uporabi kot rekreativna droga.

2.6. Benzodiazepini

Benzodiazepini so skupina zdravil, ki je ime dobila po kemijskih strukturah, ki predstavljajo skupno jedro vseh učinkovin, in sicer benzenski in diazepinski obroč. V to skupino zdravil spadajo številne učinkovine, kot so na primer, diazepam, midazolam, remimazolam, lorazepam, oksazepam, bromazepam, alprazolam, nitrazepam, triazolam, temazepam itd. Benzodiazepini imajo širok spekter učinkov, in sicer povzročajo sedacijo, anterogradno amnezijo, mišično relaksacijo, anksiolizo in imajo antikonvulziven učinek, nimajo pa analetičnega učinka. Učinkovine se med seboj razlikujejo po radikalih, ki so vezani na osnovno skupno jedro in od tod izhajajo nekolikšne razlike v njihovih fizikalno-kemijskih lastnostih ter stopnji potentnosti posameznih naštetih učinkov in času delovanja. Benzodiazepini sami ne povzročajo prave splošne anestezije, saj običajno določena mera zavednja ostane, tako da se redko uporabljajo kot temeljno zdravilo za uvod v anestezijo. So pa zaradi povzročanja anksiolize in amnezije v uporabi za premedikacijo, kot sedativi ali koanestetiki. V perioperativnem obdobju uporabljamo pretežno parenteralne formulacije, vendar benzodiazepine lahko apliciramo tudi peroralno (večinoma za premedikacijo), intramuskularno, intranazalno, sublingualno in rektalno. Perioperativno najpogosteje uporabljamo midazolam, občasno tudi lorazepam in diazepam. Vsi so lipidotopni in relativno hitro prehajajo preko hematoencefalne bariere, vendar je njihov učinek kljub temu počasnejši kot pri propofolu in barbituratih. Midazolam je edini od vseh treh tudi vodotopen. V veliki meri so vezani na plazemske beljakovine. Metabolizirajo se v jetrih in imajo bolj ali manj aktivne metabolite, ki so vzrok podaljšanega učinka nekaterih benzodiazepinov. Glede na farmakokinetične lastnosti, je midazolam najbolj primeren za infuzijo, saj ima od vseh klasičnih benzodiazepinov najkrajši »context-sensitive half-time«. Nedolgo je v klinični uporabi ultra kratko delujoči benzodiazepin remimazolam, ki ima zaradi kemijske strukture

drugačen metabolizem kot ostali benzodiazepini, in sicer se hitro razgrajuje s tkivnimi esterazami (podobno kot remifentanyl) ter ni odvisen od jetrnega metabolizma in nima klinično pomembnih aktivnih metabolitov. Zaradi opisanih lastnosti je primeren za uporabo v obliki kontinuirane infuzije in pri bolnikih z jetrnimi obolenji ter starostniki. Benzodiazepini učinkujejo preko delovanja na GABA-A receptorje v centralnem živčevju, in sicer se vežejo na specifično vezavno mesto za benzodiazepine ter preko alosterične modifikacije povzročajo povečan inhibitorni učinek nevrottransmitterja GABA (1 - 4). Delež zasedenih receptorjev, ki je odvisen od koncentracije in afinitete posameznega benzodiazepina za receptor rezultira v različni stopnji kliničnega učinka, in sicer vse od anksiolize, sedacije pa vse do nezvesti in delne mišične relaksacije. Benzodiazepini znižajo stopnjo cerebralnega metabolizma in pretoka, vendar v precej manjši meri kot propofol in barbiturati. Nimajo nevroprotektivnega učinka in ne glede na odmere ne zmorejo doseči izolektričnega EEG. Posledično nimajo klinično pomembnega učinka a znižanje ICP. Imajo pa potenten antikonvulziven učinek, in so zdravila prvega izbora za zdravljenje epileptičnega statusa in alkoholnega odtegnitvenega sindroma. Benzodiazepini v visokih odmerkih zmerno znižajo krvni tlak, medtem ko na minutni srčni volumen nimajo pomembnega vpliva. Sami po sebi ne povzročajo signifikantne depresije dihanja, medtem ko v kombinaciji z opioidi in alkoholom (pogosta kombinacija pri intoksikacijah) lahko pride do hude respiratorne depresije. Lorazepam in diazepam imata počasnejši učinek in podaljšan čas sedativnega delovanja v primerjavi z midazolamom zato sta manj primerna za perioperativno uporabo. Midazolam ima v odmerku 1-2 mg intravensko ali 0,3-0,5 mg/kg idealne telesne teže (1) peroralno dober anksiolitičen in amnestičen učinek, zato je ustrezno in pogosto uporabljeno zdravilo za premedikacijo ali sedacijo med kratkotrajnimi diagnostičnimi posegi ter ob regionalnih anestezijskih tehnikah. Občasno je amnezija tako učinkovita, da se bolniki po učinkovanju zdravila ničesar ne spomnijo, tako da moramo biti pozorni na to, ko dajemo informacije o zdravljenju. Benzodiazepini sinergistično delujejo z ostalimi hipnotiki in opioidi, tako da moramo biti pozorni na možnost potenciranja respiratorne depresije in zapore dihalne poti. Še posebej so na učinke benzodiazepinov občutljivi starostniki, zato moramo pri tej skupini bolnikov uporabiti manjše odmerke oziroma jih pazljivo titrirati. Prav tako pri starostnikih lahko povzročajo višjo pojavnost delirija kot alternativna zdravila za sedacijo (propofol in deksmedetomidin) (3). Alergije na benzodiazepine so izjemno redke. Njihova posebnost v primerjavi z ostalimi hipnotiki in sedativi je v tem, da lahko njihov učinek hitro izničimo s selektivnim antagonistom flumazenilom. Odmerek flumazenila je sicer odvisen od odmerka benzodiazepina in ga titriramo do učinka. Okvirno ga pri bolnikih z zakasnjnim prebujanjem odmerjamo 8-15 mcg/kg intravensko (1), vendar moramo biti pozorni na njegov relativno kratkotrajen učinek (20-30 minut), saj lahko pride do ponovne sedacije.

2.7. Novosti

Številne raziskave so bile usmerjene v razvoj modificiranih intravenskih anestetikov, predvsem propofola in etomidata. Namen je bil z različnimi formulacijami zmanjšati nekatere neželene učinke. Pri etomidatu je bilo razvitih nekaj derivatov (karboetomidat, ciklopropil-

metksikarbonil metomidat), ki naj bi imeli manjši učinek na adrenokortikalno supresijo, vendar je bil razvoj zaradi neželenih učinkov (obsežni miklionični zgibki) prekinjen (5). Z novimi derivati propofola so poizkušali razviti formulacijo, ki ne bi povzročala bolečine ob injiciranju in metabolnih motenj. Za klinično uporabo je bil registriran fospropofol, ki ni formuliran v obliki lipidne emulzije in je vodotopen. Fospropofol je neaktivna učinkovina in se mora po aplikaciji najprej metabolizirati v propofol, posledično hipnotični učinek nastopi počasneje kot pri propofolu. Poleg zakasnjene delovanja so številni bolniki poročali o pekoči perinealni bolečini med aplikacijo fospropofola (6). Zaradi opisanih neugodnih lastnosti fospropofol do sedaj ni prešel v širšo uporabo.

2.8. Zaključek

Intravenski anestetiki so zelo raznolika skupina zdravil. Ustrezno poznavanje farmakoloških lastnosti in tudi neželenih učinkov je ključno, saj moramo izbiro anestetika in odmerka prilagoditi stanju posameznega bolnika in potrebam operativnega posega. Pomembna je tudi ustrezna titracija z zavedanjem učinkov predvsem na kardiorespiratorno funkcijo in dihalno pot.

2.9. Literatura

1. Vuyk J, Sitsen E, Reekers M. Intravenous anesthetics. In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia. 8th ed. Philadelphia:Elsevier 2015:821-63.
2. Max Fryer. Intravenous induction agents. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2004;5(9):317-21.
3. Khan K, SaleemHayes IB, Donal J et al. Pharmacology of anaesthetic agents I: intravenous anaesthetic agents. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain* (2014);14(3):100-5.
4. Jaideep J. Pandit. Intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2008;9(4):154-9.
5. Vellinga R, Valk BI, Absalom AR, Struys MMRF, Barends CRM. What's New in Intravenous Anaesthesia? New Hypnotics, New Models and New Applications. *J Clin Med*. 2022;11(12):3493.
6. Mahmoud M, Mason KP. Recent advances in intravenous anesthesia and anesthetics. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-470.

3.

Opioidni analgetiki

doc. dr. **Alenka Spindler Vesel**, dr. med.; **Ana Vesel**

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo
Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Opioidi delujejo preko opioidnih receptorjev na različne organske sisteme v telesu. Zato je pomembno poznavanje različnih oblik, odmerjanja in poti vnosa opioidov.

Opioidni analgetiki so pomemben člen pri zdravljenju srednje močne do zelo močne pooperativne bolečine. Vedno predpišemo neopioide analgetike v rednih časovnih intervalih, ki jim dodamo šibke ali močne opioidne analgetike. Glede na tristopenjsko bolečinsko lestvico je predpisovanje peroralnih zdravil povezano z naraščajočim odmerkom in močjo, dokler se bolečina ne razreši. S tem pa je povezana tudi večja verjetnost pojava neželenih učinkov, čemur se lahko izognemo z ustrezno izbiro zdravila, odmerjanjem in časom aplikacije. Pooperativno predpisujemo opioide za čim krajši čas v čim manjšem, še učinkovitem odmerku, da se izognemo tveganju dolgotrajnega jemanja opioidov (opioidna toleranca, odvisnost, zloraba, z opioidi povzročeni hiperalgezija in alodinija). Analgezija z opioidi je lahko le del multimodalne analgezije, kjer poleg zdravljenja z zdravili uporabimo tudi invazivne pristope.

Ključne besede: delovanje opioidov, neželeni učinki opioidov, vrste opioidov.

Abstract

Opioids act through opioid receptors, affecting various organ systems in the body. Therefore, it is important to understand the different forms, dosages, and routes of opioid administration. Opioid analgesics are an important component in the treatment of moderate to severe postoperative pain. Non-opioid analgesics are always prescribed at regular time intervals, to which weak or strong opioid analgesics are added. According to the three-step pain ladder, the prescription of oral medications is linked with increasing the doses and potency until the pain is resolved. This, however, also increases the likelihood of side effects, which can be avoided by appropriate drug selection, dosing, and timing of administration. Postoperatively opioids are prescribed for the shortest possible amount of time and at the lowest still affective dose, to avoid the risk of prolonged opioid use (opioid tolerance, dependence, abuse, opioid-induced hyperalgesia, and allodynia). Opioid analgesia can only be a part of multimodal analgesia, where, in addition to pharmacological treatment, invasive approaches are also used.

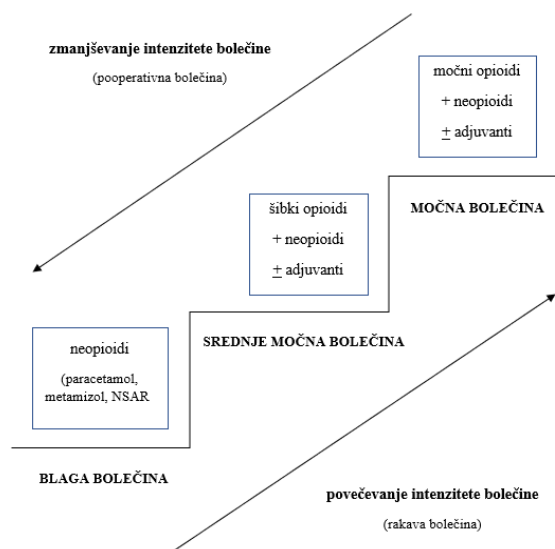
Key words: opioid action, side effects of opioids, types of opioids

3.1. Uvod

Opioidi so zdravila z aktivnostjo podobno morfiju. Delujejo na specifične opioidne receptorje, ki so v možganih, v hrbtenjači in tudi v perifernem živčevju (v koži, v sklepih, v prebavilih). Ime *opioidi* izvira iz grške besede *opos*, sok (makov sok). Naravne opioide, pridobljene iz opija, imenujemo opiat (1, 2, 3, 4).

Opioide razdelimo:

- po izvoru: endogeni, eksogeni;
- po jakosti: šibki, močni (slika 3.1.);
- po trajanju delovanja: dolgo delujoči, kratkodélujoči;
Pri rednem jemanju dolgodélujočih opioidov je manj nihanja koncentracije učinkovine v plazmi, zaradi vzdrževanja analgetičnega učinka tudi ponoči, bolniki bolje spijo. Kratkodelujoče opioide uporabljamo za titriranje ustreznega odmerka opioida, pri bolnikih z rakom, za prebijajočo bolečino in za (nenadno-akutno) neznosno bolečino.
- po poreklu: naravni (fenantreni – morfij, kodein; benzilizokinolini – papaverin), pilsintetični (izpeljanke morfija: heroin, dihidromorfon, buprenorfin), sintetični (difetilpropilamini – metadon, benzomorfan – pentazocin, fenilpiperidini – meperidin, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil);
- po vezavi na receptorje: agonisti (morfín, kodein, metadon), delni agonisti (buprenorfin), agonist-antagonisti (pentazocin, nalbufin), antagonisti (naloxon, naltrexon);
- po kemični strukturi.



Slika 3.1. Tristopenjska bolečinska lestvica. Delitev opioidov glede na analgetično lestvico. NSAR – nesteroidni antirevmatiki (5).

Učinki odmerkov opioidov so odvisni od vrste receptorja, na katerega se vežejo. Glavni klinično pomembni tipi receptorjev so μ (MU) MOP, MOR: po morfinu (μ 1, 2, 3), κ (kapa, ketociklazocinski tip, po prvem ligandu ketociklazu (κ 1, 2, 3)), δ (delta) DOP, DOR: izoliran iz vas Deferens (δ 1, 2). Poznamo še NOR (nociceptorske, v descendntnih krogih nadzora nad bolečino) in ZETA (različni učinki) receptorje.

Za vse omenjene tipe receptorjev obstajajo **endogeni opioidni peptidi**: enkefalin, β -endorfin, dinorfin, orfanin FQ (nociceptin) in novo odkrita endomorfina-1 in -2. Nociceptin ima vpliv na obnašanje in modulacijo bolečine (1, 2, 3, 4).

Klinični učinki aktivacije posameznih opioidnih receptorjev so:

- a) μ : analgezija, depresija, euforija, fizična odvisnost, sedacija, depresija dihanja, zmanjšana motiliteta črevesja, mioza;
- b) δ : analgezija, zmanjšana motiliteta črevesja, zaviranje sproščanja dopamina, zmanjšanje anksioznosti, pretirano čustvovanje, prokonvulzivni učinek;
- c) κ : analgezija, disforija, stresni odziv, diureza;
- d) NOR: hiperalgezija, analgezija.

Dolgotrajna izpostavljenost receptorjev agonistom inducira celične prilagoditvene mehanizme, ki so vpleteni v razvoj opioidne tolerance, odvisnosti in odtegnitvenih sindromov (2, 3, 4).

3.2. Mehanizem analgezije

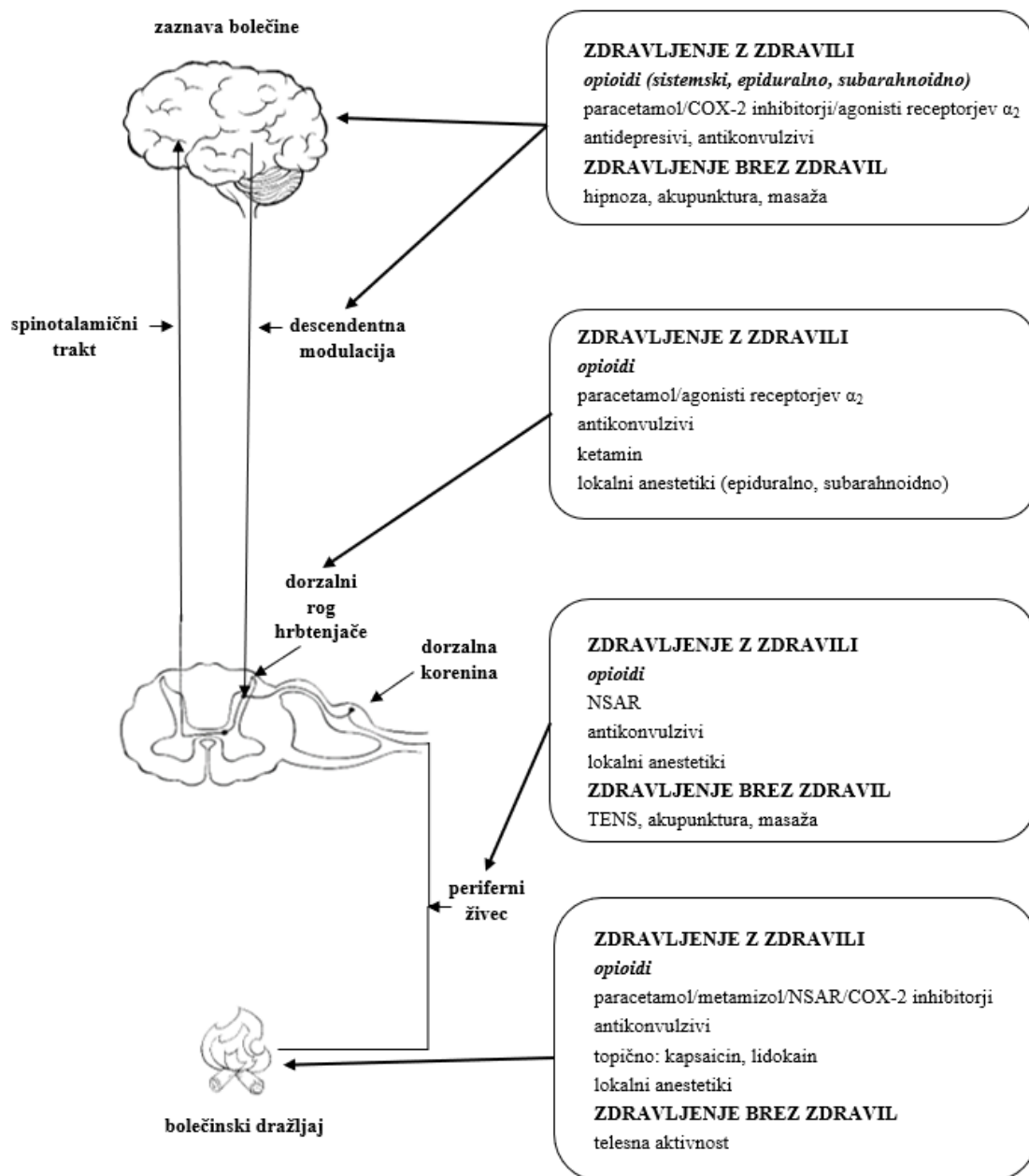
Nocicepcija je proces zaznave bolečinskega dražljaja, ki lahko poškoduje tkivo. Nociceptivna bolečina je običajno prehodna in je lahko somatska ali visceralna. Periferni receptorje aktivirajo molekule, kot so prostaglandini, snov P, histamin in bradikinin, ki se sproščajo kot posledica poškodbe tkiva ali vnetja. Periferni živčni končiči (nociceptorji) zaznajo bolečinski dražljaj in ga prevedejo v električni signal. Pride do depolarizacije nociceptorjev, čemur sledi prenos električne aktivnosti v hrbtenjačo prek aferentnih perifernih živčnih končičev, ki so razporejeni po celem telesu (koža, mišice, sklepi, notranji organi, ovojnice osrednjega živčevja) in predstavljajo tako hitra, mielinizirana vlakna srednjega premera (vlakna A- δ) kot počasna, nemielinizirana vlakna majhnega premera (vlakna C) (5).

V hrbtenjači pride do uravnavanja vhodnih signalov in njihovega prenosa po ascendentnih poteh do možganskega debla. Ta deluje kot posrednik prenosa v višje centre, kjer poteka tolmačenje signalov. Zaznava mesta in vrste bolečinskega dražljaja v somatosenzorični skorji poteka prek spinotalamične poti. Pri prenosu sodelujejo živčni prenašalci, ki imajo lahko spodbujevalni (ekscitatorni) ali zaviralni (inhibitorni) učinek. Pomemben spodbujevalni živčni prenašalec, ki ojača bolečino, je glutamat, medtem ko ima γ -aminomaslena kislina (angl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA) zaviralni učinek in bolečino zmanjša. Sočasno so v prilagajanje zaznavanja bolečine vpletene tudi descendntne poti. Možgani imajo izjemno sposobnost vpliva na zaznavo bolečine, glede na različne zahteve fizioloških, psiholoških in socialnih dejavnikov. Informacije o nociceptivnih dražljajih se prenašajo iz limbičnega sistema in srednjih možganskih struktur navzdol skozi periakveduktalno sivino do rostroventralne podaljšane hrbtenjače. Tu se signali filtrirajo, preden preidejo v dorzalni rog

hrbtenjače, kamor se stekajo tudi aferentni bolečinski signali. Descendentni krog uravnavanja bolečine, ki se prenaša v hrbtenjačo, spreminja doživljanje bolečine z neposrednim ali posrednim uravnavanjem bolečinske poti. Živčna prenašalca, vpletena v descendentne poti, sta noradrenalin, ki ima zaviralni učinek na bolečino, in serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), ki ima spodbujevalni, zaviralni učinek ali bifazični učinek. Glede na mehanizem delovanja serotonin na bolečinski poti deluje kot živčni prenašalec in modulator (uravnava odziv noradrenalina). Delovanje serotonina je odvisno od njegove količine, anatomskega področja in vrste receptora, na katerega deluje (5).

Podobni mehanizmi so osnova za zdravljenje bolečine s farmakološkimi in nefarmakološkimi metodami. Nekatere farmakološke učinkovine okrepijo zaviralni učinek noradrenalina na descendentni poti (neopioidi, opioidi, antidepresivi, antiepileptiki, klonidin in deksmedetomidin) druge pa zavirajo prenos bolečinskega dražljaja na ascendentni poti (lokalni anestetiki in ketamin) (slika 3.1.) (5).

Opioidi delujejo na več nivojih (na aferentni in descendentni bolečinski poti). Aktivacija opioidnih receptorjev inhibira učinek Ach in substance P, kar zmanjša vzdražnost nevronov in sproščanje ekscitatornih nevrottransmitterjev. Opioidi zavirajo ascendentni prenos nociceptivne informacije iz dorzalnih rogov hrbtenjače v možgane, aktivirajo nadzorne poti, ki izvirajo v srednjih možganih in se spuščajo v dorzalne rogove hrbtenjače, opisani pa so tudi periferni mehanizmi delovanja (slika 3.2.).



Slika 3.2. Delovanje zdravil z analgetičnim učinkom na bolečinski poti. COX-2 – ciklooksigenaza 2 (angl. *Cyclooxygenase 2*), NSAR – nesteroidni antirevmatiki, TENS – transkutana električna živčna stimulacija (angl. *transcutaneous electrical nerve stimulation*) (5).

Opioidne receptorje najdemo v različnih delih centralnega živčnega sistema (CŽS): amigdali, mezencefalični retikularni formaciji, periakveduktalni sivini (PAG), rostralni ventromedialni meduli (RVM) in hrbtenjači. Opioidi delujejo direktno na μ -receptorje v možganih in hrbtenjači, v analgetični učinek opioidov pa so vpleteni tudi serotoninški receptorji (5-HT₇) v hrbtenjači. Aktivacija μ -receptorjev povzroči zmanjšanje inhibicije nevrotremiterja GABA v PAG in RVM, aktivirajo se descendentne nadzorne poti, ki vplivajo na prenos nociceptivnega signala v hrbtenjači (2, 3, 4).

V hrbtenjači delujejo opiodi tudi preko lokalnih mehanizmov v sinapsah: presinaptično (zavirajo sproščanje substance P iz primarnega nevrona) in postsinaptično.

Opioidi učinkujejo analgetično tudi preko perifernih mehanizmov. Med vnetjem se na živčnih končičih primarnega senzoričnega nevrona pojavijo opioidni receptorji. Opioidni receptorji nastajajo v gangliju na dorzalni korenini spinalnega živca in potujejo po aksonu do živčnih končičev. Imunske celice, ki infiltrirajo področje vnetja, sproščajo endogenim opioidom podobne substance, ki delujejo na te receptorje. Ta proces po poškodbi oz. začetku vnetja traja do 96h, zato gre pri dajanju opioidov ob živcev ali v raztopino za lokalno infiltracijo operativne rane verjetno za sistemski analgetični učinek (absorpcija), saj so opioidni receptorji na tem mestu redki. Pri tem so izjema opiodi z lokalnim anestetičnim delovanjem (meperidin). Analgetični učinek je odvisen od jakosti bolečine (če opioid prejme oseba brez bolečine, je izkušnja običajno neprijetna, oseba z bolečino pa občuti olajšanje), vzroka bolečine (nociceptivna bolečina se običajno odzove na opioide, nevropatska pa le na visoke odmerke), posameznika (analgetični učinki in stranski učinki variirajo med posamezniki), spola (večja potentnost morfija, a počasnejši pričetek delovanja pri ženskah), dela dneva (nihanje farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnosti zdravil preko dneva) in mesta dajanja (morebiten pozitiven učinek dodajanja opioda ob periferne živce ali v sklep) (2, 3, 4).

3.3. Farmakodinamika in farmakokinetika opiodov

Opioidi so šibke baze. Glede na disociacijsko konstanto (pK_a) imajo različni opiodi pri fiziološkem pH različen delež neionizirane oblike, ki je bolj lipidotopna. Bolj lipidotopna zdravila imajo tako hitrejši začetek delovanja, hitrost delovanja pa je odvisna tudi od vezave na proteine (albumine in α_1 -kisle glikoproteine). Na opioidni receptor pa se veže ionizirana oblika opiodne molekule, zato je intenziteta delovanja odvisna od ionizirane koncentracije zdravila (tabela 3.1.) (1, 2, 3, 4).

opiod	Ki (nM)
kodein	734,2
meperidine	450,1
oksikodon	25,87
metadon	3,378
nalokson	1,518
fentanil	1,346
morfin	1,168
hidromorfon	0,3654
buprenorfin	0,2157
sufentanil	0,1380

Tabela 3.1. Vezavna afiniteta za μ - opiodne receptorje (nižji Ki pomeni večjo afiniteto za μ opiodne receptorje).

Dejavniki, ki vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko opioidov:

- **Starost:** Do starosti enega leta je zmanjšana hitrost eliminacije vseh opioidov zaradi nezrelih metabolnih mehanizmov (citokrom P450), kar se po 1. letu izenači z odraslimi. Odmerki opioidov so do 11. leta skoraj 2-krat višji kot pri odraslih zaradi večjega volumna distribucije. Pri starejših so zaradi spremenjene farmakodinamike opioidov potrebni manjši odmerki.
- **Telesna teža:** Pri preračunavanju odmerka hidrofilnih zdravil (morfij, remifentanil) upoštevamo pusto telesno težo (120 % idealne teže), pri lipofilnih pa celotno (realno) težo, vendar odmerke vedno titriramo glede na učinek.
- **Ledvična odpoved:** Preko ledvic se izločajo aktivni metaboliti morfija ter 40 % metabolitov celotne glukuronidacije morfija. Preko ledvic se izloča tudi metabolit meperidina normeperidin, ki ima analgetične in ekscitatorne učinke na CŽS. Ledvična odpoved pomembno vpliva na njihovo farmakokinetiko, zato se priporoča zmanjšanje odmerkov ali izbira drugega analgetika. Zaradi spremenjene količine proteinov v plazmi je pri fentanilu in sorodnih učinkovinah povečan prosti delež zdravila, koncentracija metabolitov v plazmi pa ne poraste pomembno.
- **Jetрна odpoved:** Jetrna odpoved običajno nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko opioidov (razen med transplantacijo). Metabolna kapaciteta za opioide se zmanjša, zmanjšani so pretok krvi skozi jetra, hepatocelularna masa in količina plazemskih proteinov, povečani so količina vode v telesu in edemi, kar vpliva na koncentracijo zdravila v plazmi.
Indukcija jetrnih encimov (npr. ob alkoholizmu) vodi do povečanega metabolizma opioidov. Metabolizem morfija je zaradi obsežnega izvenjetrnega metabolizma nespremenjen tudi pri jetrni cirozi, pri meperidinu pa pride do kopičenja osnovnega zdravila, kar deluje depresorno na CŽS. Metabolizem remifentanila je popolnoma neodvisen od delovanja jeter in je nespremenjen tudi med anhepatično fazo jetrne transplantacije.
- **Acidobazne spremembe:** spremembe pH vplivajo na vezavo fentanila, sufentanila in alfentanila na proteine (zmanjšana je ob acidozi). Ob spremembi pH pride do spremembe v količini ionizirane frakcije zdravila, s čimer se spremeni metabolizem zdravila. Tako se lahko z intraoperativno hiperventilacijo podaljša eliminacijski razpolovni čas sufentanila, kar je lahko vzrok za pooperativno respiratorno depresijo.
- **Hemoragični šok:** Zaradi zmanjšane volumna distribucije in podaljšane razpolovnega časa opioidov se ob enakem odmerku opioidov poveča njihova koncentracija v plazmi (1, 2, 3, 4).

3.4. Delovanje opioidov

Opioidi povzročijo evforijo, umirjenost in nagrajevanje (opioidni receptorji v nucleus accumbensu, amigdali, orbitofrontalni skorji in hipokampusu). Do spremenjene zavesti pride verjetno zaradi zmanjšane sproščanja kortikalnega acetilholina (ACh), ki je potreben za vzdrževanje normalne kognitivne funkcije in budnosti. Prisoten je stropni učinek zaviranja

proženja možganske aktivnosti. Ob majhnih odmerkih opioidov se EEG minimalno spremeni, pri visokih odmerkih se pojavijo počasni δ valovi, kot med anestezijo. Opioidi zmanjšajo metabolizem v možganih in intrakranialni tlak. Skupaj z vazodilatatornimi anestetiki ali N₂O povzročijo vazokonstrikcijo. Agonisti μ - in κ -receptorjev stimulirajo parasimpatični živec, ki oživčuje zenico, zato se ta skrči (inhibicija Edinger-Westphalovega jedra) (2, 3, 4).

Analgetične koncentracije opioidov povečajo hipnotični učinek propofola, ob tem se bispektralni indeks (BIS) ne spremeni. Nasprotno pa remifentanil deluje hipnotično in znižuje vrednost BIS. Opioidi zmanjšajo minimalno alveolno koncentracijo (MAC) za hlapne anestetike (izofluran do 80 %, sevofluran do 61 %), vendar ta povezava ni linearna in ima stropni učinek.

Fentanil, sufentanil in alfentanil lahko po intravenskem bolusnem odmerku pri 50 % budnih pacientih prehodno izzovejo kašelj, kar lahko preprečimo s počasnim injiciranjem. Opioidi, predvsem remifentanil, pa lahko po anesteziji s propofolom ali sevofluranom preprečijo kašelj po ekstubaciji. Opioidi sicer zavirajo reflekse zgornje dihalne poti, traheje in spodnjega dihalnega trakta.

Visoki odmerki opioidov zagotavljajo perioperativno hemodinamsko stabilnost. Pri dehidriranih bolnikih ali pri bolnikih, ki imajo stabilnost srčno-žilnega sistema odvisno od visokega tonusa simpatičnega živčevja, pa lahko povzročijo hipotenzijo. Bradikardija lahko nastopi zaradi delovanja na jedro vagusa. Ob zmernih odmerkih fentanila je baroreceptorski refleks ohranjen, visoki odmerki pa ga zavirajo. Okulokardialni refleks je močnejše izražen ob uporabi fentanila, sufentanila in remifentanila.

Alfentanil, fentanil in sufentanil direktno povzročijo relaksacijo perifernih žilnih gladkih mišičnih celic. Remifentanil lahko povzroči prehodno hemodinamsko nestabilnost.

Medoperativno opioidi vplivajo na zaznavanje bolečine (nocicepcijo) na različnih nivojih in na centralno posredovane nevroendokrine odgovore ter tako zmanjšajo stresni odgovor. Z zaviranjem hipotalamično-hipofizno-nadledvične osi modulirajo stresni odgovor organizma, zmanjšajo tonus simpatičnega in povečajo tonus parasimpatičnega živčevja. Visoki odmerki fentanila ($>50\mu\text{g/kg}$) lahko zmanjšajo hiperglikemični odgovor na stres, vendar ne morejo povsem zavreti simpatičnega in hormonskega stresnega odgovora.

Vpliv opioidov na srčno kontraktilnost je blag. Fentanil ima celo pozitivne inotropne učinke preko sproščanja kateholaminov ali preko direktne miokardne adrenergične aktivacije. Alfentanil poveča kontraktilnost celic prekata (2, 3, 4).

Aktivacija μ -receptorjev povzroča antidiurezo in manjše izločanje elektrolitov iz telesa, preko κ -receptorjev pa pride do zavore izločanja antidiuretičnega hormona (ADH) in atrij natriuretičnega peptida (ANP). Fentanil, sufentanil, alfentanil in remifentanil ne spremenijo koncentracijo ADH, renina in aldosterona v plazmi, zato minimalno vplivajo ledvično delovanje. Retenca urina je močnejše izražena ob intratekalnem dajanju opioidov (morfij, sufentanil), ker premo sorazmerno z odmerkom opioida pride do supresije kontraktilnosti detruzorja in zmanjšane zaznavanja potrebe po uriniranju. To traja med 5 in 8 ur (sufentanil 10–30 μg) ali celo 14–20 h (morfij 0,1–0,3 mg). Funkcijo detruzorja je možno povrniti z dajanjem naloksona 0,01 mg/kg (2, 3, 4).

3.4. Neželeni učinki opioidov

Glavni **neželeni učinki** opioidov so slabost in bruhanje, zaprtje, omotica, vrtoglavica, zmedenost, zaspanost, sedacija, depresija dihanja, srbečica, retenca urina in imunomodulacija.

3.4.1. Slabost in bruhanje

Medoperativna uporaba opioidov je dejavnik tveganja za pooperativno slabost in bruhanje (POSB), saj stimulirajo kemoreceptorsko področje v arei posterni v podaljšani hrbtenjači (δ -receptorjev). POSB se pogosteje pojavi pri uporabi fentanila in sufentanila, manj pogosto pri alfentanilu. Uporaba intravenske anestezije s propofolom zmanjša pojav POSB. Za preprečevanje in zdravljenje POSB uporabimo ondansetron, deksametazon in droperidol, učinkoviti so tudi agonisti kanabinoidnih receptorjev. Toleranca na ta stranski učinek se razvije v 5-10 dneh. Antiemetike damo ob simptomih, preventivno ob dejavniki tveganja za POSB. Damo najnižji odmerek za čim krajši čas (2, 3, 4, 6, 7).

3.4.2. Srbenje

Neželen učinek je tudi srbenje, ki se pojavi zaradi aktivacije μ -receptorjev in sproščanja histamina. Najpogosteje je prisotno pri intratekalnem dajanju opioidov (precej manj pri epiduralnem). Zdravimo ga z naloksonom (2, 3, 4, 6, 7).

Morfij, kodein in meperidin povzročijo sproščanje histamina, morfij aktivira simpatični živčni sistem. Histamin povzroči dilatacijo arteriol in neposredne pozitivne srčne inotropne in kronotropne učinke. Antihistaminiki (serotoninski 5-HT₃ antagonisti) učinkujejo le pri opioidih, ki sproščajo histamin, pri drugih opioidih pa pomembno zmanjšajo jakost srbenja (2, 3, 4, 6, 7).

3.4.3. Neželeni učinki na prebavila

Opioidi pospešijo hitrost peristaltike požiralnika in zmanjšajo trajanje ter obseg relaksacije spodnje zapiralke požiralnika. Upočasnijo praznjenje želodca in zmanjšajo izločanje prebavnih sokov in encimov. Sicer opioidi upočasnijo gibanje peristaltike in podaljšajo čas prehoda črevesne vsebine. Poveča se absorpcija tekočin. Simptomi so suha usta, napihnjenost, zgaga, refluks, napenjanje, vetrovi, abdominalna bolečina, slabost, bruhanje, anoreksija, zaprtje. Na zaprtje se toleranca ne razvije. Pomaga uživanje vlaknin, tekočin, gibanje, včasih rotacija opioidov. Predpišemo lahko stimulant in kontaktna odvajala (sena, bisakodil) ali osmotska odvajala (laktuloza, polietilen glikol). Nalokson izniči učinek opioidov na praznjenje želodca, prav tako metilnaltrekson in metoklopramid.

V odvisnosti od odmerka in tipa opioda (morfij, meperidin, remifentanil), opioidi povečajo tlak v žolčevodih in Oddijevo zapiralki. Porast tlaka v žolčevodih lahko preprečimo z naloksonom. Vpliv opioidov na jetra je minimalen, remifentanil ima zaščitni učinek na jetra – ščiti pred ishemično poškodbo med operativnim posegom (2, 3, 4, 6).

3.4.4. Neželeni učinki na CŽS

Povečan mišični tonus in rigidnost sta odvisna od odmerka in hitrosti dajanja zdravila, sočasne uporabe dušikovega oksida, mišičnih relaksantov in starosti pacienta. Posledično se lahko poveša centralni venski tlak, pljučni arterijski tlak, intrakranialni tlak, zmanjšata se podajnost pljuč in funkcionalna rezidualna kapaciteta, nastane hiperkarbija in hipoksemija, poveča se poraba kisika. Težave s predihavanjem nastanejo zaradi zapore glasilk. Nastanek

rigidnosti lahko preprečimo z uporabo nedepolarizirajočih mišični relaksantov, tiopentala ali benzodiazepinov (2, 3, 4, 6, 7).

Opioidi aktivirajo limbično področje, kar verjetno vodi v pooperativno kognitivno disfunkcijo.

Aktivacija μ -opioidnih receptorjev v dihalnem centru v podaljšani hrbtenjači povzroči insuficienco dihanja, odvisno od odmerka, inhibira pa tudi respiratorni odgovor na hiperkapnijo in hipoksijo. Ob tem se bolj zmanjša frekvenca dihanja kot dihalni volumen. Do respiratorne depresije pride prej pri višji starosti in pri součinkovanju drugih zdravil (inhalacijskih anestetikov, barbituratov, alkohola, benzodiazepinov, hipnotikov). Respiratorna depresija ob morfinu nastane kasneje in traja dlje ob kot pri fentanilu. Morfin zmanjša transport sluzi v dihalnih poteh. Višji odmerki fentanila (20–50 $\mu\text{g/kg}$) podaljšajo mehansko ventilacijo. Zapoznela ali ponovna respiratorna depresija se pojavi zaradi sproščanja opioidov iz skeletnih mišic med ogrevanjem, tresenjem, gibanjem ali drugo aktivnostjo, ki pospeši mišično prekrvavitev (2, 3, 4, 6, 7).

3.4.5. Anafilaktoidne reakcije so izjemno redke (pogostejše gre za reakcije na konzervanse ali zaradi sproščanja histamina) (2, 3, 4, 6, 7).

3.4.6. Opioidi vplivajo na encimsko razgradnjo, **regulirajo imunski odgovor** in aktivnost imunskih celic. Poleg **imunosupresije** lahko opioidi neposredno stimulirajo proliferacijo in invazijo tumorskih celic ter zavirajo njihovo apoptozo (2, 3, 4, 6, 7).

3.4.7. Lokalno v ranah opioidi z vezavo na receptorje zmanjšajo vzdražnost primarnih aferentnih nevronov, hkrati pa zmanjšajo sproščanje substance P in na kalcitoninski gen-vezanega peptida, ki delujeta algogeno in imata pomembno vlogo pri celjenju ran (2, 3, 4, 6, 7).

3.4.8. V 1. fazi **poroda seilnosti** daje porodnicam minimalno količino opioidov, saj lahko nastanejo manjše **variab srčnega utripa** pri otroku (morfij, meperidin). Acidoza pri otroku pospeši prehod opioidov iz matere v otroka. Morfin, meperidin in fentanil se izločajo v mleko, a je novorojenčka pri tem minimalno izpostavljen. Novorojenčki od opioidov odvisnih mater izražajo simptome odtegnitve, za kar jih je po porodu potrebno ustrezno nadzorovati in zdraviti (2, 3, 4, 6, 7).

3.4.9. Hormonske motnje: opioidi pri moških znižajo nivo testosterona, povzročijo spolno disfunkcijo, depresijo in pomanjkanje energije. Pri ženskah znižajo nivo estrogena, povzročijo dismenorejo, seksualno disfunkcijo, depresijo in zmanjšano kostno gostoto.

3.4.10. Opioidi vplivajo na **vedenje, razpoloženje** in lahko vodijo v socialno izolacijo.

3.4.11. Pri dolgotrajnem jemanju opioidi povečajo tveganje za **akutni miokardni infarkt** (AMI).

3.5. Tveganje dolgotrajnega jemanja opioidov

- **Opioidna toleranca** (akutna, kronična) je fiziološka prilagoditev, pri kateri je pri dolgotrajni uporabi zdravila za enak farmakološki učinek potreben vedno večji odmerek zdravila. Razvije se na večino učinkov opioidov (analgezija, evforija, sedacija, respiratorna depresija, slabost), ne pa na miozo in zaprtost (2, 3, 4).

- **Odvisnost** (fizična in psihična) je stalna uporaba substance ne glede na škodljive posledice.
- **Zloraba opioidov** in drugih psihoaktivnih substanc.
- Na **z opioidi povzročeno hiperalgezijo** (OIH) (paradokсно nenormalno povečanje občutljivosti za bolečino) pomislimo, ko se učinek opioidov zmanjšuje ob odsotnosti napredovanja bolezni, še posebej, če ta ni več vezana na prvotno bolečino (difuzna). Remifentanil zmanjša prag za bolečino, odvisno od velikosti odmerka. Visoki intraoperativni odmerki remifentanila so povezani z večjo pooperativno bolečino in porabo opioidov ($> 0,25 \mu\text{g/kg/min}$ lahko poveča tveganje za OIH, postopno zmanjševanje remifentanila ob koncu operacije lahko zmanjša pojav OIH). Odgovorna za to sta holecistokinin in sistem NMDA.

Včasih je težko ločevati akutno toleranco od OIH. Pri akutni toleranci je višji odmerek opioidov učinkovit, a so lahko potrebni zelo visoki odmerki, zmanjšan odmerek opioidov pa povzroči povečano bolečino (vendar ne hiperalgezije). Ni znakov zmanjšanja praga bolečine in hiperalgezije, razen okoli neposrednega mesta poškodbe (tkivni odziv na kirurško travmo s sproščanjem vnetnih mediatorjev povzroči periferno in centralno senzitivizacijo, kar se lahko kaže kot hiperalgezija). Za OIH je značilna razširjena hiperalgezija (difuzna, slabo opredeljena), bolečina se poslabša z nadaljnjim odmerjanjem opioidov. Pri OIH je lahko najbolj koristna neopioidna perioperativna analgezija. Zmanjšanje odmerka ali ukinitve opioidov za nadomestno zdravljenje lahko zmanjša občutljivost za bolečino.

Pri opioidni toleranci in odvisnosti od opioidov (pacienti s kronično bolečino, odvisniki od opioidov, nekdanji odvisniki v programu zdravljenja z metadonom) sta prisotna visoka toleranca na antinociceptivne učinke opioidov in nizek prag za bolečino. Ti pacienti potrebujejo v pooperativnem obdobju 2-kratne odmerke opioida (akutna toleranca). Da preprečimo pojav odtegnitvenih simptomov, na dan operacije prejmejo svoj običajni vzdrževalni odmerek opioida (tudi ob uporabi regionalne anestezije). Odtegnitveni simptomi se pojavijo ob nenadnem prenehanju jemanja opioidov, znižanju odmerka (dovolj je 10 do 15-% znižanje) ali uporabi naloksona, glede na razpolovni čas zdravila. Kažejo se s trebušnimi krči, anksioznostjo, diarejo, motnjami spanja, razdražljivostjo, slabostjo in bruhanjem, rinorejo, pogostim odvajanjem urina, tresenjem, solzenjem in mišičnimi krči (2, 3, 4). Če bolniki prejemajo opioide dlje od 7 dni, je ob nenadni ukinitvi opioidov večje tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov, zato tem bolnikom odmerke opioidov zmanjšujemo postopoma, za 10-20% na dan.

- **Z opioidi povzročena hiperalgezija in alodinija** nastaneta kot posledica senzitivizacije hrbtenjače na glutamat in substanco P (nevrottransmitterja bolečinske poti), razvije se lahko akutna toleranca. To lahko preprečimo s ketaminom (vključenost NMDA receptorjev) (2, 3, 4).
- **Pri odvisnikih od opioidov** lahko pričakujemo srčno - žilne zaplete, ledvične težave, anemijo, hepatitis, pridobljeno imunsko oslabelelost, osteomielitis, mišično šibkost in nevrološke zaplete. Dolgotrajno uživanje morfija povzroči hipertrofijo nadledvične

žleze in okvari sproščanje kortikosteroidov (2, 3, 4).

3.6. Previdnost in kontraindikacije

Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (KLO) se kopičijo opioidi in njihovi metaboliti, ki se izločajo preko ledvic, kar lahko vodi v pretirano sedacijo, mioklonus in krče, hipotenzijo, zavoro dihanja, lahko smrt.

Previdnost pri predpisovanju opioidov je potrebna pri bolnikih s KOPB (zavora dihanja), z epilepsijo, z zvišanim intrakranialnim tlakom, z akutnim abdomnom, z okvaro jeter, s hipotireozo, s strikturo sečnice ali hipertrofijo prostate, z zlorabo substanc v anamnezi, s preobčutljivostjo in s sočasnim jemanjem drugih učinkovin z delovanjem na CZS.

3.7. Vrste opioidnih analgetikov

3.7.1. Perioperativno najpogosteje uporabljeni šibki opioidni analgetiki

- **Tramadol** je sintetični 4-fenil-piperidinski analog kodeina z dvojnimi delovanjem. Deluje na 3 vrste receptorjev: opioidne μ receptorje (je šibek agonist), v manjši meri tudi δ - in κ -opioidne receptorje, serotoninergične (zavira privzem serotonina) in adrenergične (zavira privzem noradrenalina na sinapsah, adrenergični receptorji). Metabolizira se na citokromu P450 v jetih v bolj potenten opioidni metabolit M1. Delovanje tramadola je dvojno, v centralnem živčevju deluje kot opioidni mu-receptorski agonist ter zavira privzem noradrenalina in serotonina, kar v hrbtenjači zavre prevajanje bolečinskega dražljaja do centralnega živčevja (descendentna nadzorna pot).

Obstaja v dolgodelujoči in kratkodolujoči obliki. Daje se ga lahko intravensko in per os (tablete, kapljice), največji dnevni odmerek je 600 mg. Njegova potentnost je 1/5–1/10 morfija.

Najpogostejši stranski učinki tramadola so vrtoglavica, slabost, bruhanje in zaprtje. Analgetični odmerki tramadola povzročajo manj respiratorne depresije kot morfij, poleg tega ima tramadol minimalni učinek na motiliteto črevesja in na razvoj opioidne odvisnosti. Opisani so primeri krčev ob jemanju tramadola, previdnost je potrebna predvsem pri hkratnem jemanju inhibitorjev mono-amino-oksidadnih (MAO) receptorjev, nevroleptikov in drugih zdravil, ki znižujejo prag pojava krčev. Pozornost pri uporabi tramadola je potrebna pri pacientih, ki hkrati jemljejo antidepresive (selektivne inhibitorje privzema serotonina, selektivne inhibitorje privzema noradrenalina, triciklične antidepresive, MAO inhibitorje) in triptane, saj lahko pride do serotoninergičnega sindroma. Serotoninergičen sindrom se kaže z aktivacijo nevrromuskularnega in avtonomnega živčnega sistema ter s spremenjenim mentalnim statusom. Je sicer redek in večinoma poteka v blagi obliki, lahko pa je življenje ogrožajoč (1, 2, 3, 4, 8, 9, 10).

Ondansetron zmanjša učinkovitost tramadola in so zato potrebni večji odmerki le-tega. Ta učinek s časom uporabe izzveni (11).

Na periferne živce ima učinek kot lokalni anestetik, skupaj z lokalnim anestetikom skrajša čas nastanka in podaljša trajanje senzoričnega bloka (odmerek 200 mg). Kot dodatek lokalnemu anestetiku pomembno podaljša čas trajanja lokalne infiltracijske analgezije.

Tramadol ni direktno nefrotoksičen, se pa pri napredovali KLO ($GF < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) skupaj z metabolitom M1 kopiči, kar bi teoretično lahko vodilo do depresije dihanja, pojava epileptičnih krčev, hipoglikemije, serotoninškega sindroma. Razpolovni čas tramadola se pri bolnikih s KLO podaljša. Očistek zdravila in njegovega metabolita je med dializo minimalen.

Pri napredovali KLO per os odmerek tramadola ne sme presegati 100 mg dvakrat dnevno in pri bolnikih na dializi 50 mg dvakrat dnevno. Pri teh bolnikih je potrebno zmanjšati njegov odmerek in podaljšati časovni interval odmerjanja (1, 2, 3, 4, 9, 10).

3.7.2. Perioperativno najpogosteje uporabljeni močni opioidni analgetiki

- **Morfin** je opioidni zlati standard za lajšanje srednje do hude bolečine in je referenca za preračunavanje ekvianalgetičnih odmerkov opioidov.

Je slabo lipidotopen. Pri fiziološkem pH ga je samo 10–20 % v neionizirani obliki, zato počasi prehaja krvno-možgansko pregrado. Razgrajuje se s konjugacijo v jetrih, pomembno vlogo v metabolizmu igrajo tudi ledvice. Glavna metabolita sta morfin-3-glukuronid (se ne veže na opioidne receptorje, nima analgetičnega učinka) in morfin-6-glukuronid (večja afiniteta za vezavo na μ -receptorje kot morfin). Morfin-6-glukuronid se izloča preko ledvic, delno tudi preko žolča, kjer se v črevesju ponovno reabsorbira in vrne v portalni krvni obtok (enterohepatično kroženje). Pri pacientih z ledvično okvaro se kopiči v krvi, zato lahko nastane več stranskih učinkov (depresija dihanja, krči).

Delež razgradnje morfina v jetrih je velik, zato je biorazpoložljivost oralno prejetega zdravila pomembno manjša (20–30 %) kot po intravenski ali subkutani aplikaciji.

Morfin je lahko v peroralni (tablete, kapljice) (kratko in dolgodelujoči), rektalni in parenteralni obliki (intravenska, intramuskularna, subkutana, epiduralna, intratekalna). Liposomalna oblika (DepoDur) za enkratno dajanje v epiduralni prostor omogoča 48 urno analgezijo (1, 2, 3, 4, 9, 10).

- **Fentanil:** je močan sintetičen opioid, na voljo v vseh oblikah: kratkodelujoči obliki (p.o., sublingvalno ali lizike, intranazalno pršilo in intravenske ampule) in dolgodelujoči obliki (obliži/3 dni). Fentanil se hitro absorbira skozi kožo. Transdermalno se iz obliža sprošča počasi, zato analgetični učinek nastopi šele po 12 urah, po odstranitvi obliža se 50 % fentanila izloči v 17 urah.

Fentanil ma nizko molekulsko maso, visoko lipofilnost (hiter in kratek učinek) in je 80–100 x močnejši analgetik od parenteralnega morfina. Pri intravenski aplikaciji se zaradi učinka prvega prehoda preko pljuč tam zadrži do 75 % zdravila. 80 % se ga veže na plazemske proteine, 40 % ga prevzamejo eritrociti. Zaradi te prerazporeditve je razmeroma dolgo delujoč. Kopiči se v maščevju. V jetrih z N-dealkilacijo in hidrosilacijo nastane norfentanil (po intravenski aplikaciji ga lahko v urinu zaznamo

do 48h), ki nima kliničnega učinka ki ni aktiven in toksičen. Jetrnim in ledvičnim bolnikom po potrebi zmanjšamo odmerke. Povzroča manj zaprtja kot morfin (1, 2, 3, 4, 9, 10).

- **Alfentanil:** V 90% je vezan na plazemske proteine. Pri fiziološkem pH je večinoma v neionizirani obliki, zato deluje hitreje kot fentanil. Metabolizem poteka na citokrom P450 (oksidativna N-dealkilacija, O- demetilacija, aromatična hidroksilacija in eterska glukuronidacija), razgradni produkti imajo minimalno analgetično učinkovitost (1, 2, 3, 4).
- **Sufentanil:** Po intravenski aplikaciji je prisoten učinek prvega prehoda skozi pljuča. 93 % se ga veže na plazemske proteine. 20 % ga je v neionizirani obliki. Je 2-krat bolj lipidopen kot fentanil. Metabolne poti so enake kot pri alfentanilu (1, 2, 3, 4).
- **Remifentanil:** Je šibka baza, močno lipidopen in v 70% vezan na plazemske proteine (večinoma na α 1-kisle glikoproteine). Zaradi estrskih vezi je občutljiv za hidrolizo s krvnimi (v eritrocitih) in tkivnimi nespecifičnimi esterazami, zato po prekinitvi infuzije metabolizem in koncentracija zdravila v krvi hitro padeta. Jetrna ali ledvična okvara ne vplivata na razgradnjo. Očistek remifentanila je nekajkrat hitrejši od normalnega pretoka krvi skozi jetra, kar kaže na izvenjetni metabolizem. Z de-esterifikacijo nastane razgradnji produkt, ki ima minimalno afiniteto za μ -receptorje (1, 2, 3, 4).
- **Piritramid** je sintetični μ -selektivni opioid (0,75 v razmerju z Mo), strukturno podoben meperidinu, a brez emetičnega učinka in z manj intenzivnimi stranskimi učinki kot morfin. Analgetični učinek nastane v nekaj minutah in traja do 6 ur. Zaradi velikega volumna distribucije in počasne eliminacije se priporoča intermitentno dajanje (v bolusu 15-30 mg subkutano ali intramuskularno oz. 0,2-0,5 mg/kg intravensko, največji dnevni odmerek je 60 mg). Pooperativno ga dajemo intravensko s pomočjo PCA črpalke ali na perfuzor. Uporabljamo ga krajši čas, saj se hitro razvije toleranca (1, 2, 3, 4, 10).

3.7.3. Drugi opioidni agonisti

3.7.3.1. Šibki

- **Kodein** je šibek μ -agonist, s slabo afiniteto za vezavo na μ -receptorje. Je v per os obliki, lahko v kombinaciji s paracetamolom. Peroralni odmerek ima 10% biorazpoložljivost morfina. Razgrajuje se na citokrom P450. Je dober antitusik. Dajemo ga v odmerku 15-30 mg, do 4x dnevno, a največ 200 mg dnevno (1, 2, 3, 4, 9, 10).

3.7.3.2. Močni

- **Tapentadol** je srednje močen μ - opioidni agonist, zavira pa tudi centralni privzem noradrenalina. Razgradi se z glukuronidacijo v jetrih, zaradi česar ima pri razgradnji manj interakcij z drugimi zdravili, vendar pa je ob jetrni okvari izločanje upočasnjeno. Ima dober analgetični učinek, a manj stranskih učinkov s strani prebavil v primerjavi z drugimi opioidi, toleranca se razvije kasneje (1, 2, 3, 4, 9, 10). Je v dolgo in kratkodelujoči per os obliki (tablete ali raztopina).

- **Oksikodon** je 2 x bolj potenten od morfija, tudi za zdravljenje visceralne bolečine. Deluje kot čisti opioidni agonist na opioidne receptorje κ , μ , in δ v možganih in hrbtenjači. Sprošča se v dveh fazah, začetno hitro in nato nadzorovano v 12 urah. Obseg respiratorne depresije je odvisen od odmerka. Metabolizira se v jetrih na citokrom P450, manj kot 10 % se ga izloči nespremenjenega z urinom. Pri bolnikih s KLO ga je potrebno uporabljati zelo previdno, njegova uporaba se odsvetuje pri bolnikih na dializi.
Je v dolgodelujoči obliki za per os terapijo, kratkodelujoča oblika pa je na voljo v intravenski obliki. Ob prebijajoči bolečini oksikodon kombiniramo s kratkodelujočim morfinom (Sevredol, morfinske kaljice) na 2-4 ure (1, 2, 3, 4, 9, 10).
- **Oksikodon/Nalokson:** Dodatek naloksona blokira vezavo oksikodona na lokalne opioidne receptorje v črevesju in tako preprečuje z opiodi povzročeno zaprtje. Največji odmerek je 160/80 mg/dan. Kadar je potreben višji odmerek opioda, dodajamo čisti oksikodon. Previdnost je potrebna pri jetrni insuficienci (1, 2, 3, 4, 9, 10).
- **Hidromorfon** deluje anksiolitično, antitusično, sedativno in je 8 x močnejši analgetik od morfina. Največji učinek doseže v 20 minutah, njegovo delovanje traja 4–5 ur. Pri razgradnji ne nastane aktivni metabolit, zato ga lahko dajemo tudi pacientom z okvaro ledvic. Ker je pri bolnikih s KLO razpolovni čas dvakrat daljši, začnemo z najnižjim možnim odmerkom in podaljšanim časovnim intervalom. Približno 50% se ga z dializo odstrani, zato je pri teh bolnikih manjše tveganje za njegovo kopičenje (1, 2, 3, 4, 9, 10). V Sloveniji ga ni več v uporabi.
- **Meperidin (petidin):** Je šibek μ -agonist z 10% potence morfina. Pri prvem prehodu skozi pljuča se ga tam zadrži 65 %. 70 % se ga veže na plazemske proteine. Metabolizem je odvisen od pretoka krvi skozi jetra. Razpolovni čas metabolita normeperidina je dolg, zato se le-ta kopiči, še posebej ob ledvični okvari ali pri prevelikem odmerku. Njegovo kopičenje povzroča ekscitatorne učinke na CŽS (tremor, mioklonus in serotoninergični sindrom). Ima lastnosti lokalnega anestetika. Učinkovito lahko preprečuje pooperativno tresenje (12,5–35 mg) (1, 2, 3, 4, 9, 10).
- **Metadon** je v obliki racemata (S-metadon in R-metadon). S- metadon deluje na serotoninске in noradrenergične receptorje, R oblika pa je dolgodelujoči- opioidni agonist. Obe obliki sta NMDA antagonist.
Je enako potenten kot morfij, a ima daljši čas delovanja (razpolovni čas 12–28 ur). Pri daljšem jemanju se kopiči. Pri odmerkih nad 60 mg/dan lahko nastanejo podaljšan QT interval in motnje ritma. Je v per os obliki (tablete, kapljice), parenteralni (subkutano ali intramuskularno) ali rektalni obliki (svečke). V Sloveniji imamo samo peroralno raztopino.
Uporablja se kot substitucijska terapija za preprečevanje opioidnih odtegnitvenih simptomov in za zdravljenje kronične bolečine (1, 2, 3, 4, 9, 10).

3.7.4. Opioidni agonisti/antagonisti

Opioidni agonisti/antagonisti so analgetiki (popolni ali delni κ -receptorski agonisti), hkrati pa

antagonizirajo delovanje drugih opioidov (μ -receptorski antagonistov, razen buprenorfina). Njihova prednost je, da manj pogosto vodijo v zlorabo, saj povzročajo manj evforije in fizične odvisnosti, lahko pa pride do depresije dihanja. Imajo stropni učinek.

- **Buprenorfin** je delni μ -agonist in κ -antagonist. Ima podobno strukturo kot morfij, a zelo visoko afiniteto za μ -receptor (1000-krat večjo od morfija), zato je 25-50-krat bolj potenten. Ima stropni učinek za analgezijo in respiratorno depresijo. Delovanje na μ -receptorje je dolgo ($t_{1/2}$ 166 min, oralna oblika 37 ur), pričetek delovanja pa počasen (3 ure do maksimalnega učinka). Aktivni metaboliti norbuprenorfin, buprenorfin-3-glukuronid in norbuprenorfin-3-glukuronid so biološko aktivni in prispevajo k učinku buprenorfina. Buprenorfin ima dolg čas delovanja, nalokson težko izniči njegov učinek. Največji priporočen dnevni odmerek je 140 $\mu\text{g/uro}$. Pri zmanjšani ledvični funkciji odmerka ne prilagajamo. Ker je delni antagonist, se lahko ob uporabi drugih morfinov pojavijo odtegnitveni znaki. Po nenadnem prenehanju dolgotrajnega jemanja se v 5–10 dneh pojavijo odtegnitveni simptomi. Buprenorfin je v per os obliki (tablete, podjezične tablete), sublingvalni, intranazalni, transdermalni in depo obliki. V obliki obliža se uporablja za zdravljenje kronične bolečine. Zaradi visoke afinitete na μ -opioidne receptorje se uporablja za zdravljenje odvisnosti od opioidov (sublingvalno). Ob perioperativnem jemanju buprenorfina so potrebni višji odmerki kratkodelujočih opioidov, ki jih titriramo (1, 2, 3, 4, 9, 10).
- **Pentazocin**: Je agonist κ -receptorjev. Njegova potentnost je $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$ morfija, pri odmerkih 30–70 mg pa doseže stropni učinek za analgezijo in respiratorno depresijo. V visokih odmerkih lahko povzroča disforijo, ki jo lahko zavremo z naloksonom. Zmanjša kontraktilnost srca, zviša krvni tlak, srčno frekvenco, sistemsko žilno upornost, pljučni arterijski tlak in delo levega srca (1, 2, 3, 4, 9, 10).
- **Nalbupin**: Strukturno je podoben oksimorfonu in naloksonu, deluje kot antagonist na μ - in kot agonist na κ -receptorje. Učinkuje analgetično, sedativno, lahko povzroči respiratorno depresijo. Vpliva na analgetično delovanje μ -agonistov. Začetek delovanja je hiter (5-10 minut), delovanje je dolgo (3-6 ur). Uporablja se za analgezijo ob sedaciji, med anestezijo, kot pooperativni analgetik in za zdravljenje kronične bolečine (1, 2, 3, 4, 9, 10).

3.8. Opioidni antagonisti

- **Nalokson**: Klinično ga uporabljamo za povrnitev spontane ventilacije, kadar je ta po prekomernem odmerku opioida nezadostna. Izniči lahko z opiodi povzročeno slabost in bruhanje, srbečico, retenco urina, rigidnost in spazem žolčevoda. Čeprav je opioidni receptorski antagonist, podaljša praznjenje želodca. Deluje na μ -, δ -, in κ -receptorje, z največjo afiniteto za μ -receptorje (analgezija, respiratorna depresija). Lahko se pojavijo stranski učinki, kot je porast srčne frekvence in krvnega tlaka (zaradi pojava bolečine, hitrega zbujanja in aktivacije simpatičnega živčnega sistema), ter celo pljučni edem. Uporaba naloksona je še posebej nevarna pri pacientih s feokromocitomom. Priporočen odmerek naloksona je 0,4-0,8 mg, odmerek počasi

titriramo, do učinka. Pričetek delovanja po intravenski aplikaciji je hiter (1-2 min), delovanje pa kratko (30–60 min). Zato je ob visokih odmerkih opioidov ali njihovem dolgotrajnem delovanju potrebna infuzija naloksona. Nalokson ima na buprenorfin omejen učinek, ker ima ta visoko afiniteto in počasno disociacijo z μ -receptorjev. Učinek naloksona je odvisen tudi od odmerka buprenorfina in časa aplikacije. Uporablja se še pri zdravljenju vročinske kapi in srbečice zaradi holestaze (1, 2, 3, 4, 9, 10).

- **Naltrekson:** Je μ -, δ - in κ -opioidni receptorski antagonist. Ima daljši čas delovanja kot nalokson (8–12 ur) (1, 2, 3, 4, 9, 10).

3.9. Klinična uporaba opioidov

Analgetične koncentracije opioidov minimalno vplivajo na vrednost MAC. Idealni opioidni analgetik omogoča hitro titriranje, prepreči neželene odgovore na škodljive dražljaje, potrebno ga je minimalno dodajati, ne deluje depresorno na srčnožilni sistem, omogoča hitro in pravočasno povrnitev spontanega dihanja ter omogoča popolno pooperativno analgezijo, brez stranskih učinkov. Običajni intravenski **analgetični** odmerki opioidov:

- a. fentanil (1-3 $\mu\text{g/kg}$, infuzija 0,01–0,05 $\mu\text{g/kg/min}$);
- b. alfentanil (10-20 $\mu\text{g/kg}$, infuzija 0,25–0,75 $\mu\text{g/kg/min}$);
- c. sufentanil (0,1-0,3 $\mu\text{g/kg}$, infuzija 0,0015–0,01 $\mu\text{g/kg/min}$);
- d. remifentanil (infuzija 0,05-0,25 $\mu\text{g/kg/min}$) (1, 2, 3, 4).

Perioperativno opioidi zmanjšajo bolečino in anksioznost pred operacijo, ob manipulaciji dihalne poti, izboljšajo hemodinamsko stabilnost, zmanjšajo potrebo po inhalacijskih anestetikih, zagotovijo pooperativno analgezijo. Alfentanil in remifentanil omogočata zelo hitro titriranje (1-2 minut do učinka), določene prednosti pred fentanilom ima tudi sufentanil (manj respiratorne depresije). Priporočeni medoperativni **intravenski** odmerki opioidov:

- a. fentanil: indukcija 2–6 $\mu\text{g/kg}$, dodatni odmerki 50 $\mu\text{g}/15\text{-}30$ minut ali infuzija 0,5–5 $\mu\text{g/kg/h}$;
- b. alfentanil: hitri prehod preko krvno-možganske bariere omogoča hitro izenačenje koncentracij med plazmo in CŽS, kar privede do boljše učinkovitosti že majhnih odmerkov alfentanila;
indukcija 10-50 $\mu\text{g/kg}$, dodatni odmerki 5-10 $\mu\text{g/kg}$ ali infuzija 0,5-2,0 $\mu\text{g/kg/min}$;
- c. sufentanil: 0,3 $\mu\text{g/kg}$, dodatni odmerki 0,1-0,25 $\mu\text{g/kg}$ ali infuzija 0,5-1,5 $\mu\text{g/kg/h}$;
- d. remifentanil: bolus 0,5-1 $\mu\text{g/kg}$, infuzija 0,1-1 $\mu\text{g/kg/min}$; sedacija s spontanim dihanjem $0,1 \pm 0,05$ $\mu\text{g/kg/min}$; dovolj zgodaj pred zbujanjem je potrebno dati druge analgetike.

Pri **intratekalnem** dajanju je manj supraspinalnih učinkov, več je srbečice in retence urina. Intratekalni odmerki opioidov so:

- a. sufentanil 2,5-10 μg ;
- b. fentanil 10-25 μg ;
- c. morfij < 200 μg (60 minut do maksimalnega učinka; nevarnost respiratorne depresije zaradi rostralnega širjenja);

- d. meperidin (deluje kot lokalni anestetik, a ne preko Na^+ -kanalčkov; pogosti so slabost, bruhanje in hipotenzija (1, 2, 3, 4).

Pri **epiduralni** aplikaciji opioidov je prehod zdravila preko dure odvisen od molekulske velikosti in lipofilnosti zdravila. V likvor prehaja le 3–5 % morfina. Morfin doseže maksimalni učinek po 60–240 minutah, fentanil pa po zgolj 20 minutah. Poznamo tudi obliko morfina s podaljšanim sproščanjem za epiduralno aplikacijo (DepoDur) (1, 2, 3, 4).

Za aplikacijo opioidov preko kože (**transdermalni obliži**) je potrebna dobra topnost opioida v vodi in maščobah, nizka molekulska teža, velika potentnost in minimalno draženje kože. Pri transdermalnem dajanju ni metabolizma prvega prehoda skozi jetra, boljše je sodelovanje pacientov, njihovo udobje in urejena analgezija. Obliži so primerni za bolnike s stabilno potrebo po opioidih in niso primerni za opioidno naivne bolnike. Na absorpcijo vpliva mesto aplikacije, temperatura kože, poškodbe kože, etnična skupina in starost. Čas eliminacije se skrajša ob povišani telesni temperaturi. Fentanil se hitro absorbira skozi kožo, vendar je zaradi počasnega transdermalnega sproščanja pričakovati analgetični učinek šele po več kot dvanajstih urah. Po odstranitvi obliža pade serumska koncentracija na 50 % v 17 urah. Pri menjavi drugih opioidov za buprenorfin bolnik še 12 ur po namestitvi obliža jemlje prejšnji opioid. Pri menjavi buprenorfina za drug opioid se nova oblika vzame šele 24 ur po odstranitvi obliža (1, 2, 3, 4).

Iontoforeza je transdermalno dajanje opioidov (morfin, fentanil), pri čemer zdravilo prehaja preko kože s pomočjo zunanega električnega toka. Uporablja se lahko za zdravljenje akutne pooperativne bolečine, tudi s PCA (1, 2, 3, 4).

Pri **transmukoznem** dajanju se z dajanjem preko oro- in nazofarinksa izognemo metabolizmu prvega prehoda skozi jetra. Prednost je udobje pacienta in doslednost. Sublingvalno lahko na ta način apliciramo buprenorfin (biorazpoložljivost 50 %), delež zdravila, ki ga ob tem pogoltne, se v večini razgradi ob prvem prehodu skozi jetra. Fentanil (5–20 $\mu\text{g/kg}$) lahko apliciramo s pomočjo lizike (zdravljenje prebijajoče bolečine ali premedikacija pri otrocih), delno pa se absorbira preko črevesne sluznice (biorazpoložljivost 55 %). Transnazalno lahko apliciramo fentanil (2 $\mu\text{g/kg}$) in remifentanil (4 $\mu\text{g/kg}$) in morfij. Možna je tudi transrektalna aplikacija (morfinske svečke). Pri pacientih s karcinomom in prebijajočo bolečino lahko apliciramo fentanilsko podjezično tableto (1, 2, 3, 4).

Morfij lahko apliciramo v obliki oralnih zdravil z nadzorovanim sproščanjem: (maksimalni učinek po 3–5 h urah) (1, 2, 3, 4).

Do učinkovitega analgetičnega odmerka opioida pridemo s **titracijo** opioida. Titracija je definirana kot način dajanja manjših odmerkov opioidov v krajših časovnih intervalih, do želenega učinka (morfin per os 5 mg/4–6 h, morfin intravensko 2 mg/5–10 minut).

Neželene učinke opioidov je potrebno **preprečevati in zdraviti** (manjšanje odmerka, rotacija, zamenjava poti vnosa, simptomatsko zdravljenje, specifično zdravljenje, blokada ustreznega živca) (1, 2, 3, 4, 9, 10).

Če predpisani opioid kljub večanju odmerka ne doseže analgetičnega učinka, če so prisotni nesprejemljivi neželeni učinki, ter pri okvari ledvične ali jetrne funkcije se predpisani opioid zamenja za drug opioid – **rotacija opioidov**.

Prav tako jih menjavamo pri prehajanju z intravenskega opioida v druge oblike.

Poznati moramo primerljive odmerke opioidov (tabela 3.2.). Pri menjavi enega opioida z drugim upoštevamo pravilo relativnih analgetskih razmerij. Izračunamo celodnevni odmerek, ga preračunamo v ustrezni ekvianalgetični odmerek na novo predpisanega opioida in nato preračunani odmerek zmanjšamo za 30-50%.

OPIOID	DNEVNI ODMEREK											
morfin p.o. (mg)	30	60	90	120	150	180	210	240	300	360	420	480
tramadol (mg)	150	300		600								
oksikodon (mg)		30		60		90		120	150	180	210	240
oksikodon/nalokson (mg)		30/15		60/30		80/40						
hidromorfon* (mg)	4	8	12	16	20	24	28	32	40	48	52	64
tapentadol (mg)		150		300		450						
fentanil TDS (µg/h)	12,5	25	37,5	50	62,5	75	87,5	100	125	150	175	200
buprenorfin TDS (µg/h)		35		52,5		70	87,5	105	122,5	140		

Tabela 3.2. Relativna analgetska razmerja za rotacijo opioidov (9, 10).

Bolniki, ki ne morejo požirati, ki jim je slabo ali bruha, imajo ileus, karcinomo, omejeno zavest ali so v terminalnem obdobju bolezni, lahko dobijo opioide parenteralno ali podkožno (elastomerna črpalka). Pot vnosa zamenjamo tudi pri bolnikih na peroralni terapiji, ko je nastalo

urgentno stanje ali je potrebna operacija ter pri kahektičnih bolnikih, kjer obliž ni primeren. Učinkovitost in toleranca je v obeh primerih enaka, hitrost analgezije pa je z žilnim pristopom hitrejša. Kljub redni uporabi analgetikov ob uri se lahko pojavi prebijajoča bolečina, za katero je značilno nenadno, prehodno povečanje bolečine (srednje močna do močna, nastopi hitro, v minutah, običajno traja do 30 minut). Zdravimo jo s kratkodelujočim peroralnim morfinom (začetek delovanja po 20–30 minutah, učinek traja 3–4 ure). Če je bolečina predvidljiva, lahko bolnik vzame kratkodelujoči morfin 30 do 60 minut pred njenim predvidenim nastankom (1, 2, 3, 4, 9, 10). Kratkodelujoči morfin je manj učinkovit za zdravljenje nenadne, nepredvidljive in kratko trajajoče bolečine, obstaja pa tudi nevarnost predoziranja, ko prebijajoča bolečina mine. V tem primeru je bolj varno uporabiti transmukozni fentanil, ki se lahko uporablja pri bolnikih, ki jemljejo vsaj 60 mg morfina dnevno (ali drugega opioida v ekvianalgetičnem odmerku). Prednost fentanila pred morfinom je v hitrosti delovanja in v učinkovitosti analgezije. Vedno je potrebno s titracijo po shemi določiti učinkovit odmerek transmukoznega fentanila. (1, 2, 3, 4, 9, 10).

Pri **zdravljenju** srednje močne in zelo močne **pooperativne bolečine** vedno predpišemo neopioidne analgetike v rednih časovnih intervalih, ki jim dodamo šibke ali močne opioidne analgetike (slika 1) (11, 12, 13, 14). Glede na tristopenjsko bolečinsko lestvico (slika 1) je predpisovanje peroralnih zdravil povezano z naraščajočim odmerkom in močjo, dokler se bolečina ne razreši. Z naraščanjem odmerka je povezana tudi večja verjetnost pojava neželenih učinkov (14). Pri multimodalni analgeziji zdravljenje z zdravili kombiniramo z različnimi tehnikami (15).

Pri predpisovanju analgetikov (opioidov) moramo upoštevati ključnih pet priporočil (12, 13):

- kadarkoli je možno, uporabimo oralno obliko (dolgodelujoče oblike, ne kombiniramo različno močnih opioidov),
- analgetike predpisujemo v rednih intervalih,
- analgetike predpisujemo glede na ocenjeno stopnjo bolečine,
- odmerke prilagodimo posamezniku in
- redno spremljamo bolnika (poraba zdravil, funkcionalnost in kakovost življenja).

3.10. Zaključki

Opioidni analgetiki so pomemben člen pri zdravljenju srednje močne do močne pooperativne bolečine. Opioidi delujejo preko opioidnih receptorjev na različne organske sisteme v telesu. Zato je pomembno poznavanje različnih oblik, odmerjanja in poti vnosa opioidov. Z ustrezno izbiro zdravila, odmerjanjem in časom aplikacije se lahko v veliki meri izognemo številnim stranskim učinkom.

3.11. Literatura

1. Smith MT, Muralidharan A. Pain pharmacology and the pharmacological management of pain. In: van Griensven H, Strong J, Unruh AM. Pain. A textbook for health professionals. 2nd Edition. Churchill Livingstone 2013. p 396–46.
2. Aitkenhead AR, Moppett IK, Thompson JP. Smith and Aitkenhead's Textbook of Anaesthesia. Sixth edition. London: Churchill Livingstone; 2013.
3. Miller RD, ed. Miller's Anesthesia. 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015.
4. Poredoš P. Opiati. In: Mekiš D, ed. Šola anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine. Modul 2, Splošna anestezija 2. Maribor: Univerzitetni klinični center, Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin; 2018.
5. Jeromel N, Poteko E, Vesel A, Spindler Vesel A, Markovič-Božič J. Obravnava kronične bolečine. Med Razgl 2024;63(3):201-17. (slike so avtorsko delo A. Vesel)
6. Swegle JM, Logemann C. Management of common opioid-induced adverse effects. Am Fam Physician. 2006; 74: 1347–54.
7. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications, and side effects. Pain physician. 2008; 11: S105–S120.

8. Baldo BA. Opioid analgesic drugs and serotonin toxicity (syndrome): mechanisms, animal models, and links to clinical effects. *Arch Toxicol.* 2018;92(8):2457-2473.
9. Lahajnar Čavlovič S, Krčevski Skvarč N, Stepanovič ATP. Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. Maribor: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine; 2015.
10. Vintar N. Obvladovanje akutne pooperativne bolečine. V: Obvladovanje bolečine: 12. modul. Ljubljana: SZZB, 2022. Str. 31-36. <https://www.szzb.si/si/dogodki/12-modul-obvladovanje-bolecine>.
11. Stevens AJ, Woodman RJ, Owen H. The effect of ondansetron on the efficacy of postoperative tramadol: a systematic review and meta-analysis of a drug interaction. *Anaesthesia* 2015;70(2):209-18.
12. van Griensven H, Strong J, Unruh AM. Pain. a textbook for health professionals. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2013.
13. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, et al. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React* 1985;7(1):93–6.
14. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician* 2010;56(6):514–7.
15. Cuomo A, Bimonte S, Forte CA, et al. Multimodal approaches and tailored therapies for pain management: the trolley analgesic model. *J Pain Res.* 2019; 12: 711–4.

4.

Zaviralci živčno-mišičnega prenosa

izr prof. dr. **Dušan Mekiš**, dr. med.

Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin,
Univerzitetni klinični center Maribor

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo
Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru

Povzetek

Izhodišče: Od leta 1942 se v klinični medicini mišični relaksanti uporabljajo na področju anesteziologije, reanimatologije in intenzivne medicine. V iskanju idealnega mišičnega relaksanta so bili v klinično uporabo vpeljeni številni mišični relaksanti, ki so se med seboj razlikovali po farmakokinetiki in farmakodinamiki.

Metode: Na podlagi pregleda svetovne literature, so v prispevku predstavljeni mišični relaksanti in smernice za njihovo klinično uporabo.

Rezultati: Uporaba mišičnih relaksantov je priporočena za izboljšanje težavnega predihavanja z obrazno masko, za olajšavo vstavitve dihalne cevke, za optimizacijo pogojev za izvedbo operacije, za izboljšanje parametrov umetnega predihavanja, za zmanjšanje porabe kisika, za preprečevanje drgetanja med terapevtsko hipotermijo in za preprečevanje porasta znotraj-lobanjskega pritiska zaradi kašljanja ali napenjanja med mehaničnim predihavanjem.

Uporaba živčno mišičnega nadzora omogoča natančno vodenje globine živčno mišičnega bloka med zdravljenjem z mišičnim relaksanti ter uspešno prekinitvev živčno mišičnega bloka.

Zaključek: Pri vseh bolnikih, ki so zdravljeni z mišičnimi relaksanti mora biti živčno mišični blok nadzorovan s kvantitativno akceloromiografijo. Na podlagi rezultatov meritev je potrebno odmerjati potreben odmerek mišičnega relaksanta in ob prekinitvi bloka odmeriti ustrezen odmerek sugamadeksa ali neostigmina za doseganja razmerja TOF stimulacije $\geq 0,9$ pred odstranitvijo dihalne cevke.

Ključne besede: mišični relaksant, živčno mišični blok, splošna anestezija, nadzor živčno mišičnega bloka, zapleti zdravljenja z mišičnimi relaksanti

ABSTRACT

Background: Since 1942, muscle relaxants have been used in clinical medicine on the fields of anesthesiology, resuscitation, and intensive care. In search of the ideal muscle relaxant, a number of muscle relaxants have been introduced into clinical use, which differed in pharmacokinetics and pharmacodynamics.

Methods: Based on a review of the world literature, the paper presents muscle relaxants and guidelines for their clinical use.

Results: The clinical use of the muscle relaxants is recommended to improve difficult facemask ventilation, to facilitate the orotracheal intubation, to optimize the surgical conditions, to improve the mechanical ventilation parameters, to reduce the oxygen consumption, to prevent shivering during the therapeutic hypothermia and to prevent increase of the intracranial pressure due to coughing or straining during mechanical ventilation in patients with severe head trauma. The use of the quantitative neuromuscular monitoring allows precise management of the depth of the neuromuscular blockade during treatment with the muscle relaxants and the successful termination of the neuromuscular block.

Conclusion In all patients who are treated with muscle relaxants, neuromuscular blockade should be monitored by quantitative neuromuscular monitoring. Based on the measurement results, the required dose of muscle relaxant should be applied and also the appropriate dose of sugammadex or neostigmine should be applied out to reverse neuromuscular blockade and to achieve a train-of-four ratio ≥ 0.9 prior to removal of the tracheal tube.

Key words: muscular relaxants, neuromuscular block, general anesthesia, neuromuscular monitoring, adverse effects

4.1. Uvod

Zaviralci živčno-mišičnega prenosa, oziroma mišični relaksanti (MR) so kvarterne amonijeve spojine, ki zavirajo prevajanje akcijskega potenciala preko motorične ploščice, kar povzroči paralizo prečno progastih mišic.

V klinični medicini se MR uporabljajo za (1-3):

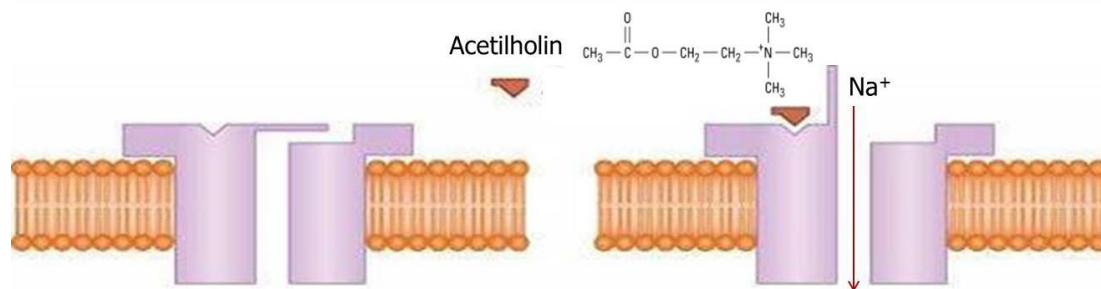
- olajšanje vstavitve dihalne cevke in predihavanja,
- izvedba hitro sekvenčne vstavitve dihalne cevke (angl. rapid sequence intubation – RSI),
- olajšanje vstavitve supraglotičnega pripomočka,
- zmanjševanje tveganja za poškodbo zgornje dihalne poti med oskrbo dihalne poti v uvodu v anestezijo,
- izboljšanje parametrov umetnega predihavanja,
- optimizacija pogojev za izvedbo operacije,
- preprečitev drgetanja,
- prekinitev z drugimi zdravili neobvladljivega epileptičnega statusa,
- preprečevanje dodatnega porasta znotraj-lobanjskega pritiska zaradi kašljanja ali napenjanja med mehničnim predihavanjem pri bolnikih s hudo poškodbo možganov,
- zmanjšanje globalne porabe kisika.

4.2. Mehanizem delovanja

Motorična ploščica je sinapsa med motoričnim nevrom in prečno progasto mišično celico. V motorični ploščici se na pre- in postsinaptični membrani nahajajo nikotinski acetilholinski receptorji (nAChR), ki so zgrajeni iz kombinacije petih glikoproteinskih podenot (α , β , γ , δ in

ϵ). Na podenoto α se vežejo agonisti in antagonisti, ostale podenote pa določajo afiniteto receptorja za vezavo na nAChR. nAChR je neselektiven kationski kanal, ki je v mirovnem stanju zaprt. V fetalnem obdobju ima receptor nAChR γ -podenoto, ki se v razvoju spremeni v ϵ -podenoto (4).

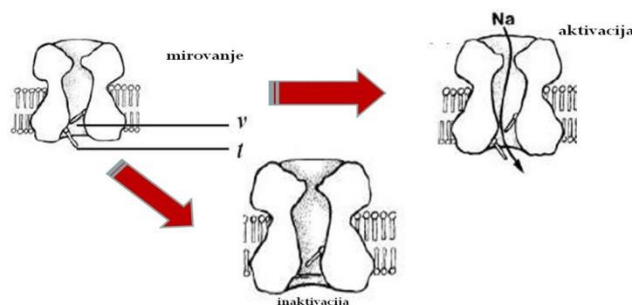
Prihod akcijskega potenciala po motoričnem nevronu sproži eksocitozo acetilholina (ACh) iz vezikul v nevronu v sinapso. Dve molekuli ACh se vežeta na dve α -podenoti postsinaptičnega nAChR ($2\alpha, \beta, \epsilon, (\gamma), \delta$), kar povzroči odprtje kationskega kanala, tok kationov glede na koncentracijski gradient skozi kanal in s tem depolarizacijo prečno progaste mišične celice (slika 4.1.).



Slika 4.1. Vezava acetilholina na nikotinski acetilholinski receptor.

(Vir: Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall MM, Masters SB. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review, 10th ed. The McGraw-Hill Companies. 2013.)

Velike količine agonista v sinapsi povzročijo dolgotrajno odprtje nAChR in s tem dolgotrajno depolarizacijo membrane, kar povzroči premik t-palčke v nAChR. Premik t-palčke zapre nAChR in ga s tem inaktivira (slika 4.2.; 6).



Slika 4.2. Vezava acetilholina na nikotinski acetilholinski receptor povzroči aktivacijo in zatem inaktivacijo nikotinskega acetilholinskega receptorja.

(Vir: Brull SJ, Meistelman C. Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. In: Gropper MA et al. Miller's Anesthesia. 9th ed. Philadelphia Elsevier/Saunders. 2019; 792-831.)

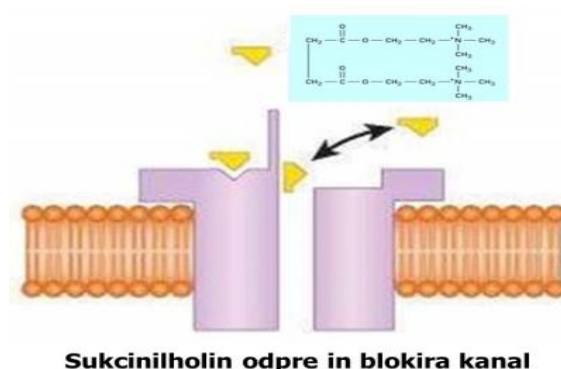
V sinaptično špranjo sproščeni ACh v 15 ms razgradi encim acetilholin esteraza (AChE) na holin in acetat. Aktivacija presinaptičnega nAChR ($\alpha_3\beta_2$) z agonistom ACh pospeši prevzem holina v motorični nevron ter s tem sodeluje pri modulaciji sproščanja ACh v sinapso.

Sinteza ekstrasinaptičnih nAChR je blokirana z normalnim živčno-mišičnim prenosom. V bolezenskih stanjih, kot so deinervacijska poškodba, opekline, sepsa, politravma, dolga neaktivnost, pride do povečanja števila teh receptorjev, kar ob njihovi aktivaciji z agonistom

(ACh, leptosukcin) lahko povzroči nastanek hiperkaliemije. Glede na mehanizem delovanja so MR razdeljeni v depolarizirajoče mišične relaksante (DMR) in nedepolarizirajoče mišične relaksante (NDMR).

4.3. Depolarizirajoči mišični relaksanti

Sukcinilholin (Leptosucin[®]) je edini DMR, ki se uporablja v klinični medicini. Sukcinilholin je parcialni agonist, ker po vezavi na nAChR odpre kationski kanal, kar povzroči depolarizacijo mišične celice, ki se klinično manifestira z fascikulacijami (faza 1). Sukcinilholin po aktivaciji nAChR in odprtju kationskega kanala blokira kanal v odprtem stanju, kar prepreči repolarizacijo mišične celice ter s tem mišično relaksacijo (faza 1; slika 4.3.).



Slika 4.3. Vezava depolarizirajočega mišičnega relaksanta na nikotinski acetilholinski receptor.

(Vir: Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall MM, Masters SB. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review, 10th ed. The McGraw-Hill Companies. 2013.)

Ko sukcinilholin zaradi hitre razgradnje sprostí nAChR, pride do repolarizacije mišične celice, vendar se nAChR še nekaj časa ne odziva normalno na ACh (faza 2). V fazi 2 pride do desenzibilizacije živčno-mišičnega prenosa, ki se povečuje z večanjem enkratnega odmerka sukcinilholina ali ponavljajočih odmerkih (>3-5 mg/kg t.t.). Patofiziološki mehanizem nastanka faze 2 ni popolnoma pojasnjen.

Sukcinilholin ima v intravenskem odmerku 0,5–1,5 mg/kg dejanske telesne teže (t.t.) zelo hiter nastop učinka (30–60 sekund), ki traja zelo kratek čas (5–10 minut), zaradi hitre estrske hidrolize z plazemskimi holinesterazami (butiril holinesteraza) (tabela 2; 7).

Sintezo plazemske holinesteraze v jetrih določa gen E1u. Do pomanjkanja aktivne plazemske holinesteraze, ki povzroči upočasnitev metabolizma sukcinilholina ter podaljšanje trajanja njegovega učinka, pride zaradi:

- genetske anomalije (gen E1a)

Pri heterozigotni motnji (E1u/E1a) z incidenco 1 na 480 ljudi, se trajanje učinka sukcinilholina podaljša na 20 minut, medtem ko se pri homozigotni motnji (E1a/E1a), katere incidenca je 1 na 3200 ljudi, trajanje učinka sukcinilholina podaljša kar na 60 –

180 minut.

Diagnoza se potrdi z Dibukainskim testom. Dibukain je lokalni anestetik, ki blokira plazemsko holinesterazo (80%), bistveno slabše pa atipično plazemsko holinesterazo (heterozigot 50% in homozigot 20%).

- pridobljenega pomanjkanja (odpoved jeter, odpoved ledvic, tuberkuloza, opekline, nosečnost, kaheksija, zastrupitev z organofosfati, razširjen malignom, novorojenčki, starostniki)
- učinkovin (antiholinesteraze, metoklopramid, bronhodilatatorji, kemoterapevtiki, esmolol, estrogeni)

Stranski neželeni učinki sukcinilholina so številni in so lahko življenjsko ogrožajoči (tabela 4.1.).

Neželeni stranski učinki sukcinilholina	
➤ motnje srčnega ritma	➤ hiperkaliemija
▪ bradikardija	➤ fascikulacije
▪ nodalni ritem	➤ trizmus
▪ asistolija	➤ bolečine v mišicah
➤ anafilaktična reakcija	➤ mioglobinurija
➤ maligna hipertermija	➤ porast intraokularnega pritiska
➤ podaljšan čas mišične relaksacije	➤ porast intrakranialnega pritiska
➤ razvoj mišičnega bloka faze II	➤ porast intraabdominalnega pritiska

Tabela 4.1. Neželeni stranski učinki sukcinilholina (1).

Nastanek hude hiperkaliemije je posledica povečanja števila ekstrasinaptičnih nAChR. Sukcinilholin je kontraindiciran 24 do 48 ur po deinervacijski poškodbi, opeklini, politravmi, sepsi, dolgi neaktivnosti in mišični distrofiji.

4.4. Nedepolarizirajoči mišični relaksanti

NDMR so kompetitivni antagonisti nAChR. Zaradi kvarterne amonijeve skupine so pri fiziološkem pH močno ionizirani, zato zelo težko prestopajo lipidne membrane, kot so epitelij prebavnega trakta, možgansko krvna bariera, ledvični tubularni epitelij in placenta. Kemijsko se delijo na aminosteroide in izokinolone (tabela 4.2.). Na klinično izbiro ustreznega NDMR vpliva farmakokinetika vsakega NDMR in možnost antagonizacije njihovega učinka (tabela 4.2.). Klinični učinek NDMR potencirajo bolezenska stanja in učinkovine, ki vplivajo na delovanje motorične ploščice in/ali na farmakokinetiko NDMR:

- bolezenska stanja:
 - hipotermija,
 - acidoza,
 - živčno-mišične bolezni,
 - elektrolitska disbalanca ($\uparrow$ Mg, $\downarrow$ Ca, $\downarrow$ Na, $\downarrow$ K),
 - bolezni, ki zmanjšujejo delovanje jeter in ledvic,

- starost.
- učinkovine:
 - inhalacijski in intravenski anestetiki,
 - antibiotiki,
 - antiepileptiki,
 - antidepresivi,
 - furosemid,
 - magnezij,
 - kortikosteroidi.

Farmakokinetični parametri	Sukcinilholin	Rokuronij	Vekuronij	Pankuronij	Mivakurij	Atrakurij	Cisatrakurij
	DMR	NDMR aminosteroid	NDMR aminosteroid	NDMR aminosteroid	NDMR izokinolin	NDMR izokinolin	NDMR izokinolin
Nastop učinka (min)	0,5–1	1–2	3–5	3–5	2–3	3–5	3–5
Trajanje učinka (min)	5–10	20–35	20–35	60–90	12–20	20–35	20–35
Efektivni odmerek _{4,95} (mg/kg)	0,3	0,3	0,05	0,07	0,08	0,2	0,05
Neprekinjen odmerek (mcg/kg/min)	2–15 mg/min	9–12	1–2	/	4–15	5–12	1–2
Volumen distribucije (ml/kg)	40	140–220	210–280	100–280	120–410	100–140	110–180
Plazemski očistek (ml/kg/min)	37	2,2–3,5	4,2–6,3	1–2	40–120	5,2–6,2	4,1–6,5
Razpolovni čas ($t_{1/2}$; min)	0,65	70–106	50–90	115–155	1–3	17–23	19–25
Metabolizem	butiril holinesteraze	Jetra (10–20 %)	Jetra (20–30 %)	Jetra (10 %)	butiril holinesteraze	Hofmannova razgradnja	Hofmannova razgradnja
Izločanje učinkovine							
▪ hepato-biliarni trakt	-	50–70 %	40–75 %	5–10 %	-	-	-
▪ ledvica	-	10–25 %	15–25 %	80 %	-	-	-
Sproščanje histamina	-	-	-	-	+++	++	-
Antagonizacija s sugamadeksom	-	+++	++	+	-	-	-

Tabela 4.2. Farmakokinetika depolarizirajočih mišičnih relaksantov (DMR) in nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov.

(Vir: Brull SJ, Meistelman C. Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. In: Gropper MA et al. Miller's Anesthesia. 9th ed. Philadelphia Elsevier/Saunders. 2019; 792-831.; Donati F, Bevan DR. Neuromuscular Blocking Agents. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2006; 883 – 948.)

Rezistenco na NDMR povzročijo bolezenske spremembe, ki povečajo število ekstrasinaptičnih nAChR. Večina NDMR ne vpliva na delovanje obtočil, le atrakurij in mivakurij, ki sproščata histamin, povzročata znižanje krvnega tlaka in porast srčne frekvence. Glede na trajanje učinka se NDMR delijo na:

- dolgodelujoče NDMR:
 - pankuronij (Pavulon®) je aminosteroid z nastopom učinka v 3–5 minutah, ki traja 60 do 90 minut. Efektivna doza, ki pri 95 % preiskovancev povzroči učinek ED₉₅ je 0,07 mg/kg). Pankuronij blokira tudi muskarinske receptorje v srcu, s čimer povzroči porast frekvence srca za 10 do 15%, povečanje krvnega tlaka in minutnega srčnega pretoka (angl. cardiac output – CO). Samo 10 % se ga metabolizira v jetrih, kar 85 % pa se ga nespremenjenega izloči preko ledvic, zato okvarjena ledvična funkcija močno podaljša trajanje učinka pankuronija. Sugamadeks ga nevtralizira (tabela

4.2.).

➤ srednje dolgo delujoče NDMR:

- vekuronij (Norcoron®) je aminosteroid z nastopom učinka v 3 do 5 minutah, ki traja 20 do 35 minut. ED₉₅ je 0,05 mg/kg. Ne vpliva na delovanje obtočil. V jetrih se metabolizira v 20–30 %, večina se ga nespremenjenega izloča preko hepatobiliarnega trakta. Sugamadeks ga nevtralizira (tabela 4.2.).
- Rokuronij (Esmeron®) je aminosteroid z zelo hitrim nastopom učinka v 1 do 2 minuti, ki traja 20 do 35 minut. ED₉₅ je 0,3 mg/kg. Ne vpliva na delovanje obtočil. V jetrih se ga metabolizira 10–20 %, večina se ga nespremenjenega izloča preko hepatobiliarnega trakta, zato lahko huda okvara jetrne funkcija podaljša njegov učinek. V odmerku 3 do 4 kratne ED₉₅ se rokuronij uporablja za RSI. Sugamadeks v ustreznem odmerku ga hitro in v celoti nevtralizira (tabela 4.2.).
- Atrakurij (Tracrium®) je izokinolin z nastopom učinka v 3 do 5 minutah, ki traja 20 do 35 minut. ED₉₅ je 0,2 mg/kg. V odvisnosti od odmerka atrakurij sprošča histamin, kar povzroča tahikardijo in hipotenzijo. Polovico atrakurija se pri fiziološki temperaturi in pH razgradi spontano z Hofmannovo reakcijo, druga polovica pa se razgradi z estrsko hidrolizo z nespecifičnimi plazemskimi esterazami (tabela 2). Razgradnja z Hofmannovo reakcijo se upočasni pri hipotermiji in acidozi. Po obeh poteh razgradnje nastaja metabolit laudanozin, ki lahko ob uporabi visokih enkratnih odmerkov ali visokih odmerkih v obliki neprekinjene infuzije, ekscitira delovanje centralnega živčnega sistema, vendar v klinični anesteziji ta stranski učinek ni bil opisan (9).
- Cisatrakurij (Nimbex®) izokinolin z nastopom učinka v 3 do 5 minutah, ki traja 20 do 35 minut. ED₉₅ je 0,05 mg/kg. Ne sprošča histamina. Cisatrakurij se razgradi s v glavnem z Hofmannovo reakcijo in delno z nespecifičnimi plazemskimi esterazami, ob tem pa nastaja metabolit laudanozin (tabela 4.2.).

➤ kratko delujoče NDMR:

- mivakurij (Mivacron®) je izokinolin z nastopom učinka v 3 do 5 minutah, ki traja 15 do 20 minut. ED₉₅ je 0,08 mg/kg. Mivakurij se razgradi z estrsko hidrolizo z plazemskimi holinesterazami (butiril holinesteraza) (tabela 4.2.).

4.5. Klinična uporaba

V uvodu v splošno anestezijo se za elektiven operativen poseg uporabi 2-3 kratni odmerek ED₉₅. Za izračun odmerka DMR se uporabi dejanska t.t., medtem ko se za izračun odmerka NDMR uporabi idealna t.t. bolnika (7). Med splošno anestezijo se z nadzoruje ustrezna globina živčno-mišične blokade ter se na podlagi meritev globine živčno-mišičnega bloka določa ponovni odmerek NDMR ali prilagaja odmerek v obliki neprekinjene infuzije. Priporočena je stimulacija ulnarnega živca in kvantitativna ocena motoričnega odgovora mišice adduktor pollicis (2, 8). Prilagajanje odmerka NDMR je še posebej pomembno pri bolnikih z živčno-mišičnimi boleznimi in pri bolnikih z jetrno in ledvično odpovedjo (1). Klinična uporaba atrakurija in cisatrakurija se priporoča pri bolnikih z jetrno in/ali ledvično

odpovedjo (1).

Ob prebujanju bolnika moramo NDMR nevtralizirati ne glede na dolžino operativnega posega. Nevtralizacija ni potrebna le v primeru, ko z nadzorom globine živčno-mišičnega bloka pred odstranitvijo dihalne cevke izmerimo razmerje TOF $> 0,9$.

Nevtralizacija živčno-mišičnega bloka povzročenega s sukcinilholinom ni mogoča, zato je potrebno počakati na njegovo razgradnjo z plazemskimi holinesterazami in prenehanje kliničnega učinka. Za nevtralizacijo NDMR lahko uporabimo:

- Neostigmin (Prostigmin[®])

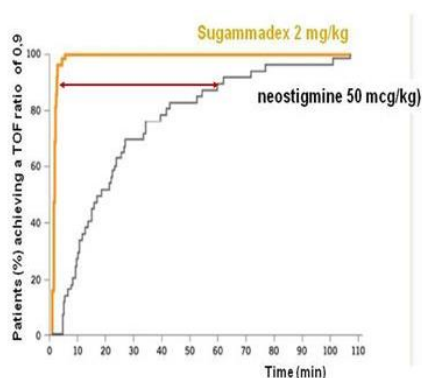
Neostigmin je reverzibilni antagonist encima acetilholiesteraze, zato poraste količina ACh v sinapsah muskarinskih in nikotinskih AChR. Učinek aktivacije muskarinskih AChR se zmanjša z dodatkom atropina ali glikopirrolata. Najvišji priporočen odmerek je 0,04 - 0,07 mg/kg. Nastop učinka je počasen, in sicer v 3 do 5 minutah (slika 3). Razpolovni čas neostigmina je 77 minut, kar je pomemben podatek pri antagonizaciji NDMR z dolgotrajnim učinkom. Z neostigminom je možno antagonizirati samo plitev živčno-mišični blok z razmerjem TOF $> 0,2$ (2).

- Sugamadeks (Bridion[®])

Sugamadeks je selektivni ireverzibilni vezalec steroidnih NDMR v neaktivni kompleks, ki se izloča z glomerularno filtracijo. Sugamadeks se odmerja na podlagi merjenja globine relaksacije:

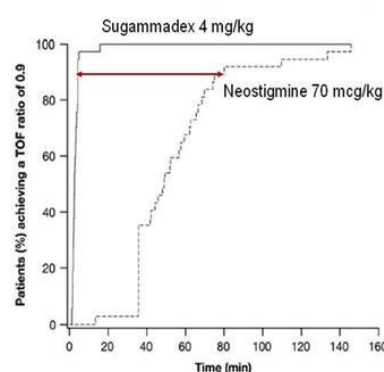
- 2 mg/kg idealne t.t. za antagoniziranje plitkega živčno-mišičnega bloka (TOF = 4),
- 4 mg/kg idealne t.t. za antagoniziranje globokega živčno-mišičnega bloka (TOF = 0; PTC = 1-2),
- 8-16 mg/kg idealne t.t. za antagoniziranje zelo globokega živčno-mišičnega bloka (TOF = 0; PTC = 0).

Sugamadeks v ustreznem odmerku v 2-3 minutah popolno antagonizira zmeren in globok živčno-mišični blok (slika 4.4.).



A.

eren živčno-mišični blok (TOF=2)



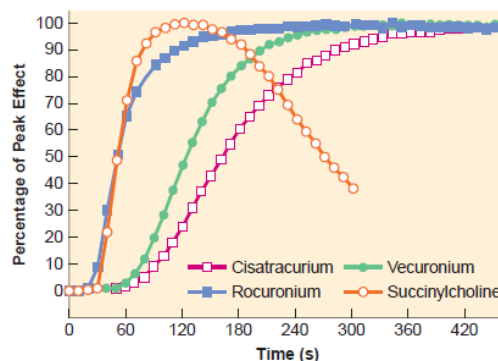
Zm B. Globok živčno-mišični blok (PTC=1-2)

Slika 4.4. Primerjava nevtralizacije zmerne (A) in globokega (B) živčno-mišičnega bloka med neostigminom in sugamadeksom.

(Vir: Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. Eur J Anaesthesiol. 2010; 27(10): 874-8; Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal

of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*. 2008; 109(5): 816-24.)

Vstavitve dihalne cevke po protokolu RSI zahteva uporabo MR s hitrim nastopom učinka (slika 4.5.).

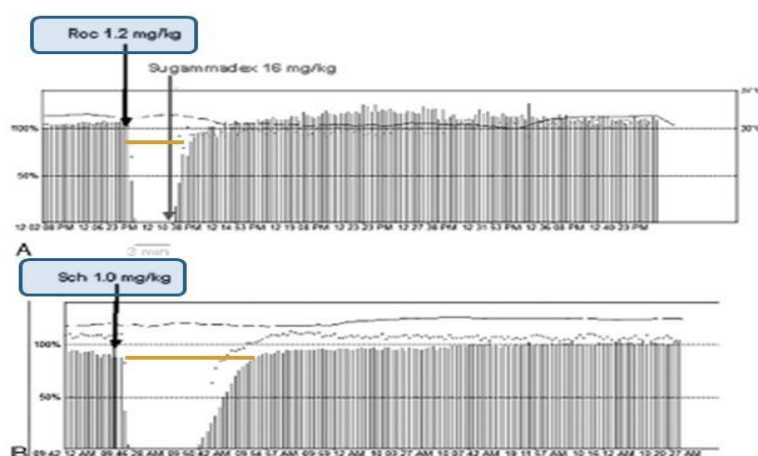


Slika 4.5. Hitrost nastopa učinka mišičnega relaksanta.

(Vir: Kopman AF, Klewicka MM, Kopman DJ in sod. Molar potency is predictive of the speed of onset of neuromuscular block for agents of intermediate, short, and ultrashort duration. *Anesthesiology*. 1999;90: 425.)

Temu kriteriju ustrezata sukcinilholin in rokuronij v 3 do 4 kratnem odmerku ED₉₅. Za RSI lahko uporabimo sukcinilholin 1 mg/kg dejanske t.t. ali rokuronij 0,9 – 1,2 mg/kg idealne t.t. (2). Uporaba sukcinilholina, ki ima bistveno več nevarnih neželenih učinkov, v primerjavi z rokuronijem po kliničnih ocenah ne izboljša bistveno prikaza glasilk in uspešne vstavitve dihalne cevke (14, 15).

Ob težavni vstavitvi dihalne cevke in težavnem predihavanju tudi trajanje učinka sukcinilholina izzveneva počasneje, v primerjavi s hitro antagonizacijo rokuronija s sugamadexsom v odmerku 16 mg/kg (slika 4.6., 16).



Slika 4.6. Primerjava trajanja učinka sukcinilholina in rokuronija, ki ga antagoniziramo s sugamadexsom.

(Vir: Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg*. 2007; 104(3): 575-81.)

4.6. Zapleti zdravljenja z mišičnimi relaksanti

4.6.1. Alergična reakcija

V perioperativnem obdobju je incidenca alergične reakcije 5–250/100000 anestezij, z mortaliteto 3,4-6% (18-21). MR so z 11-35% deležem, za antibiotiki drugi najpogostejši povzročitelji alergičnih reakcij (22). Rokuronij in leptosukcin sta najpogostejša povzročitelja alergičnih reakcij med MR. Velik delež incidence alergične reakcije pripada tudi sugamadeksu z 20 – 40 alergičnih reakcij na 100000 anestezij (21).

Prepoznavanje alergične reakcije in identificiranje povzročitelja v uvodu v anestezijo je diagnostični iziv, saj je v tem obdobju bolnik dobi antibiotično profilakso, MR in intravenske anestetike. Alergična reakcija na MR je lahko klasična reakcija preko Ig-E protiteles (preočitljivostna reakcija tipa 1) ali pa se alergen direktno veže na MRGPRX2 receptor na mastocitih in bazofilcih (23, 24).

4.6.2. Rezidualna živčno-mišična blokada

Incidenca rezidualne živčno-mišične blokade se giblje med 0 % do 90,5 % , z mediano vrednostjo 30% (25). Rezidualna mišična relaksacija poveča tveganje za aspiracijo želodčne vsebine in lahko povzroči motnje požiranja, zaporo zgornje dihalne poti, hipoventilacijo in hipoksijo. Tveganje za nastanek rezidualne živčno-mišične blokade povečujejo:

- starost,
- debelost,
- hipotermija,
- živčno-mišične bolezni,
- bolezni jeter in ledvic,
- dolžina operativnega posega,
- globoka živčno-mišična blokada med operativnim posegom,
- opiat,
- opustitev antagonizacije NDMR.

Tveganje za nastanek rezidualne živčno-mišične blokade in posledičnih zapletov se lahko zmanjša z:

- uporabo srednje dolgo delujočih NDMR s prilagojenimi odmerki bolniku,
- uporabo monitoringa živčno-mišičnega bloka,
- z natančno klinično oceno prenehanja živčno-mišičnega bloka pred odstranitvijo dihalne cevke,
- nevtralizacijo živčno-mišičnega bloka, kadar je razmerje TOF $\leq 0,9 - 0,95$ (26),
- dobrim nadzorom bolnika v pooperativnem obdobju.
- dobrim nadzorom bolnika v pooperativnem obdobju.

4.7. Zaključek

Razvoj MR je v sodobno anesteziološko klinično prakso uvedel varnejše učinkovine, ki imajo manj neželenih učinkov in krajši čas delovanja ter učinkovit antidot za nevtralizacijo delovanja NDMR.

4.8. Literatura

1. Plaud B, Baillard C, Bourgain JL, Bouroche G, Desplanque L et al. Guidelines on muscle relaxants and reversal in anaesthesia. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020; 39(1): 125-142.
2. Fuchs-Buder T, Romero CS, Lewald H, Lamperti M, Afshari A, Hristovska AM, Schmartz D, Hinkelbein J, Longrois D, Popp M, de Boer HD, Sorbello M, Jankovic R, Kranke P. Peri-operative management of neuromuscular blockade: A guideline from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol*. 2023; 40(2): 82-94.
3. Renew JR, Ratzlaff R, Hernandez-Torres V, Brull SJ, Prielipp RC. Neuromuscular blockade management in the critically ill patient. *J Intensive Care*. 2020; 8: 37.
4. Brull SJ. Physiology of Neuromuscular Transmission. In: Murray MJ et al. *Faust's anesthesiology review*. 4th ed. Philadelphia Elsevier/Saunders. 2015; 98-100.
5. Trevor AJ, Katzung BG, Kruidering-Hall MM, Masters SB. *Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review*, 10th ed. The McGraw-Hill Companies. 2013.
6. Brull SJ, Meistelman C. Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. In: Gropper MA et al. *Miller's Anesthesia*. 9th ed. Philadelphia Elsevier/Saunders. 2019; 792-831.
7. Erstad BL, Barletta JF. Dosing of neuromuscular blocking agents in patients with obesity: A narrative review. *Anaesth Intensive Care*. 2021; 49(2): 98-104.
8. Donati F, Bevan DR. Neuromuscular Blocking Agents. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2006; 883 – 948.
9. Fodale V, Santamaria LB. Laudanosine, an atracurium and cisatracurium metabolite. *Eur J Anaesthesiol*. 2002; 19(7): 466-73.
10. Klein AA, Meek T, Allcock E, Cook TM, Mincher N, Morris C, Nimmo AF, Pandit JJ, Pawa A, Rodney G, Sheraton T, Young P. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021; 76(9): 1212-1223.
11. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2010; 27(10): 874-8.
12. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*. 2008; 109(5): 816-24.
13. Kopman AF, Klewicka MM, Kopman DJ. In vitro. Molar potency is predictive of the speed of onset of neuromuscular block for agents of intermediate, short, and ultrashort duration. *Anesthesiology*. 1999;90: 425.
14. Claudius C., Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia*. 2009; 64: 10-21.
15. Marsch SC, Steiner L, Bucher E. et al. Succinylcholine versus rocuronium for rapid sequence intubation in intensive care: a prospective, randomized controlled trial. *Critical Care*. 2011; 15: R199.
16. Girard T. Pro: rocuronium should replace succinylcholine for rapid sequence induction. *Eur J Anaesthesiol*. 2013; 30: 585-9.
17. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg*. 2007; 104(3): 575-81.
18. McNeill O, Kerridge RK, Boyle MJ. Review of procedures for investigation of

- anaesthesia-associated anaphylaxis in Newcastle, Australia. *Anaesth Intensive Care*. 2008; 36: 201-207.
19. Mertes PM, Laxenaire MC. Adverse reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004; 4(1): 7-16.
 20. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology*. 2003; 99: 536-545.
 21. Zecic F, Smart MH, Abbey TC, Pazhempallil A, Korban C. Sugammadex-induced anaphylactic reaction: A systematic review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2022; 38(3): 360-370.
 22. Gurrieri C, Weingarten TN, Martin DP. Allergic reactions during anesthesia at a large United States referral center. *Anesth Analg*. 2011; 113: 1202-1212.
 23. Harris DE. Rocuronium-Induced Anaphylaxis in the Perioperative Period: A Clinical Review. *AORN J*. 2024;119(1): 47-58.
 24. Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki C, Harr T. Reclassifying Anaphylaxis to Neuromuscular Blocking Agents Based on the Presumed Patho-Mechanism: IgE-Mediated, Pharmacological Adverse Reaction or "Innate Hypersensitivity"? *Int J Mol Sci*. 2017; 18(6): 1223.
 25. Raval AD, Anupindi VR, Ferrufino CP, Arper DL, Bash LD, Brull SJ. Epidemiology and outcomes of residual neuromuscular blockade: A systematic review of observational studies. *J Clin Anesth*. 2020; 66: 109962.
 26. Blobner M, Hunter JM, Meistelman C, Hoeft A, Hollmann MW, Kirmeier E, Lewald H, Ulm K. Use of a train-of-four ratio of 0.95 versus 0.9 for tracheal extubation: an exploratory analysis of POPULAR data. *Br J Anaesth*. 2020; 124(1): 63-72.

5. Nadzor globine in izničenje živčno-mišičnega bloka

dr. **Katja Režonja**, dr. med.*; izr. prof. dr. **Maja Šoštarich**, dr. med.*#

* Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Povzetek

Mišična relaksacija predstavlja enega od temeljev sodobne splošne anestezije. Mišične relaksante (MR) uporabljamo za trahealno intubacijo, optimiziranje kirurških pogojev med posegom in za lažjo mehansko ventilacijo nekaterih bolnikov v intenzivnih enotah. Nadzor globine živčnomišičnega bloka (ŽMB) je pomemben tako ob uvodu v splošno anestezijo, med samim posegom za doseganje želene globine mišične relaksacije, kot tudi ob koncu posega, pred načrtovano ekstubacijo bolnika. Prejšnje metode ocenjevanja mišične moči so bile subjektivne in nezanesljive, kar je privedlo do razvoja kvantitativnih metod nadzora ŽMB z namenom preprečitve rezidualne mišične relaksacije in z njo povezanih zapletov. Tehnike, kot so mehanomiografija, elektromiografija in akceleromiografija, omogočajo natančen nadzor ŽMB, pri čemer prihajajo vse bolj v ospredje sistemi, ki temeljijo na elektromiografiji. Mišica adductor pollicis ostaja najbolj zanesljivo mesto za merjenje globine ŽMB, čeprav lahko uporabimo tudi druge mišice. Globina ŽMB se ocenjuje z različnimi vzorci električnega draženja perifernih živcev vključno z ekratnimi dražljaji, zaporedjem štirih dražljajev, tetaničnim draženjem, draženjem po tetaničnem draženju in dvojnem tetaničnem draženjem. Čeprav se mišična moč lahko spontano povrne po uporabi relaksantov, se za izničenje njihovega delovanja pogosto uporabljajo zaviralci acetilholinesteraze ali sugamadeks. Sugamadeks postaja vse bolj priljubljen zaradi boljšega varnostnega profila in manjših neželenih učinkov v primerjavi z zaviralci acetilholinesteraze.

Ključne besede: mišični relaksanti, nadzor globine živčnomišičnega bloka, izničenje živčnomišičnega bloka, zaviralci acetilholinesteraze, sugamadeks.

ABSTRACT

Muscle relaxants are essential for facilitating tracheal intubation, ensuring patient immobility during surgeries, and supporting mechanical ventilation in certain patients requiring intensive care. Monitoring the depth of neuromuscular block (NMB) is crucial for safe intubation, optimal surgical conditions, and smooth extubation at the emergence of anesthesia. Previous methods of assessing muscle strength were subjective and unreliable, prompting the shift

toward quantitative monitoring to prevent residual muscle relaxation and associated complications. Techniques such as mechanomyography, electromyography, and acceleromyography allow for precise NMB monitoring, with electromyography-based systems gaining prominence. The adductor pollicis muscle remains the most reliable site for measuring NMB depth, although other muscles can be used as well. NMB depth is evaluated using various electrical stimulation patterns of peripheral nerves, including single stimuli, train-of-four (TOF), tetanic stimulation, post-tetanic count (PTC), and double burst stimulation (DBS). While muscle strength can naturally return after the use of relaxants, acetylcholinesterase inhibitors or sugammadex are often used to facilitate recovery. Sugammadex is becoming the preferred choice due to its superior safety profile and fewer side effects compared to acetylcholinesterase inhibitors.

Key words: muscle relaxants, monitoring depth of neuromuscular block, neuromuscular block reversal, acetylcholinesterase inhibitors, sugammadex.

5.1. Uvod

Temelj moderne splošne anestezije sestavljajo poleg narkoze (anestezije) in analgezije tudi mišična relaksacija. Indikacije za uporabo mišičnih relaksantov (MR) med splošno anestezijo so: endotrahealna intubacija, operacije v trebušni in prsni votlini, pri katerih z uporabo MR olajšamo delo kirurga, ter mikroskopske operacije, kjer je nujno, da so bolniki popolnoma negibni. Po drugi strani pa se MR uporabljajo tudi za lažje predihavanje analgosediranih bolnikov v intenzivnih enotah. Vzpostavitev in vzdrževanje mišične relaksacije ima ključen pomen med uvajanjem in vzdrževanjem splošne anestezije, vendar je ob koncu anestezije potrebno učinek MR izničiti. Za to imamo na voljo zaviralce acetilholinesteraze (AChE), v zadnjih desetletjih pa tudi sugamadeks. Gre za učinkovino, ki je na področju uporabe mišične relaksacije in izničenja živčnomišičnega bloka (ŽMB) prinesla največ novosti v zadnjih desetletjih in je dodobra spremenila našo klinično prakso. Za doseganje optimalne mišične relaksacije glede na fazo anestezije je nujno potreben nadzor globine ŽMB.

5.2. Nadzor globine živčnomišičnega bloka

Nadzor globine ŽMB je pomemben tako ob uvodu v splošno anestezijo (pred intubacijo), med samim posegom za doseganje zelene globine mišične relaksacije (in optimizacijo pogojev za delo kirurga), kot tudi ob koncu posega, pred načrtovano ekstubacijo bolnika.

Vrsto let so ocenjevali mišično moč bolnikov s pomočjo kliničnih znakov kot je zadrževanje glave nad podlago za >5 s, moč stiska roke, izplazenje jezika, ocena primernosti enkratnega dihalnega volumna itd. Takšna ocena mišične moči je v prvi vrsti zelo subjektivna, nespecifična, premalo občutljiva, ne moremo je uporabiti med operacijo oz. preprečiti zaostale relaksacije ob koncu operacije. Prav tako tudi draženje perifernih živcev in le klinična (vidna ali taktilna) ocena mišičnega odgovora ni zanesljiva in ne zagotavlja ustrezne varnosti bolnika. Zato je uporaba kvantitativnega nadzora ŽMB nujno potrebna za varno

vodenje anestezije in preprečevanje pojava pooperativne zaostale (rezidualne) relaksacije in z njo povezanih zapletov.

Klinični odziv bolnikov na MR in učinkovine za izničenje ŽMB je zelo individualen zaradi precejšnjih razlik v odzivu in trajanju njihovega učinka, kar lahko pripišemo genetski variabilnosti med bolniki na eni in spremenjeni farmakokinetiki zaradi pridruženih bolezni (npr. ledvična ali jetrna odpoved) na drugi strani. Na podlagi tega lahko zaključimo, da brez ustreznega nadzora le ugibamo o globini ŽMB. Večina bolnikov sicer do neke mere tolerira rezidualno relaksacijo, predvsem zaradi precejšnje rezerve dihalnih mišic, zato se ta redko klinično manifestira pri sicer zdravih bolnikih. Bistveno drugače pa je pri bolnikih, ki takšne rezerve nimajo, npr. bolniki s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) ali sindromom obstruktivne apneje v spanju (OSAS).

5.3. Tehnike kvantitativnega nadzora globine ŽMB

Poznamo več tehnik, ki omogočajo kvantitativni nadzor ŽMB: mehanomiografijo, fonomiografijo, kinemiografijo, elektromiografijo in akceleromiografijo. V klinični rabi je od opredelitve metode štirih zaporednih dražljajev (angl. train of four, TOF) in do nedavnega prevladovala slednja, a se v zadnjem času uveljavljajo nekatere novejšje, na elektromiografiji temelječe naprave.

5.2.1. Mehanomiografija

Mehanomiografija (MMG) temelji na meritvi sile mišične kontrakcije v odgovor na draženje živca. Najpogosteje naravnano palec v držalo, ki je povezano s pretvornikom in na ta način merimo silo addukcije po draženju ularnega živca. Dolgo časa je MMG veljala za temelj nadzora ŽMB, a je sama naprava velika in nerodna za rokovanje, metoda pa precej kompleksna (posebna priprava, občutljivost na ponavljajoče dražljaje). Posledično se je njena uporaba za nadzor ŽMB v kliničnem okolju opustila.

5.2.2. Fonomiografija

Fonomiografija (tudi akustična miografija) je najslabše poznana tehnika merjenja globine ŽMB in temelji na dejstvu, da mišica ob krčenju ustvari nizkofrekvenčni zvok, ki ga lahko posnamemo s posebnimi mikrofoni. Zvok se s pomočjo naprave pretvori v električni signal, ki ga lahko kvantitativno ocenjujemo. Pomanjkljivost te metode so razne interference v obliki nizkofrekvenčnih zvokov, ki lahko vplivajo na meritve in ki jih težko popolnoma izničimo (npr. srčni utripi, žilni zvoki, dihanje itd.), zato v klinični praksi zaenkrat ni zaživel.

5.2.3. Kinemiografija

Kinemiografija uporablja mehanosenzor v obliki traku, ki poteka od baze palca do baze kazalca in vsebuje piezoelektrični polimer. V odgovor na draženje ularnega živca pride do addukcije palca, ob tem polimerni trak ustvari električni tok, ki je sorazmeren s stopnjo addukcije. Ta metoda je sicer klinično enostava, a njene meritve niso primerljive z ostalimi tehnikami, prav tako se lahko mehanosenzor med meritvami premakne, posledično le-te niso več relevantne. Primer kinemiografskega aparata je NMT-mechanosensor, ki je integriran v nekatere anestezijske aparate.

5.2.4. Elektromiografija

Elektromiografija (EMG) je ena najstarejših tehnik, ki jih uporabljamo za nadzor ŽMB in v zadnjem času ponovno pridobiva na veljavi. Gre za meritve akcijskega potenciala v mišici v odgovor na draženje perifernega živca, pri čemer velja, da je izmerjen akcijski potencial sorazmeren z močjo mišične kontrakcije. Zaradi manjšega vpliva položaja roke (pogosto nedostopna, fiksirana ob telesu) na EMG meritve (v primerjavi z akceleromiografijo) je ob povečanju deleža laparoskopske in robotske kirurgije postala ta metoda ponovno zanimiva za klinično uporabo. Tako je možno izvajati meritve globine ŽMB tudi, ko je gibanje tarčne mišice omejeno. Zadnji modeli EMG naprav vsebujejo le eno integrirano elektrodo (za razliko od prejšnjih, kjer je bilo potrebnih 5 elektrod), hkrati pa je EMG natančnejši pri določitvi globine ŽMB oz. ne prihaja do precenitve mišične moči, prav tako ni potrebna začetna kalibracija. Lahko torej pričakujemo, da bo klinična uporaba na EMG temelječih naprav v prihodnosti naraščala.

5.2.5. Akceleromiografija

Akceleromiografija (AMG) je tehnika, ki je v klinični uporabi že tri desetletja (AMG napravi po domače pogosto rečemo kar relaksometer). Na podlagi pospešitve premika mišice, ki jo zazna na mišico pritrjen majhen piezoelektričen pretvornik, izračuna mišično aktivnost. Mišica pri skrčenju ustvari napetost v pretvorniku, ki je premosorazmerna sili kontrakcije (v skladu z drugim Newtonovim zakonom, $F = m \times A$). Pogosto se za bolj natančne meritve uporablja nastavek za roko oz. prste ali celo rigidna cevasta naprava, ki stabilizira zapestje, roko in palec, hkrati pa omogoča prosto gibanje palca v odgovor na električni dražljaj. S tem je onemogočen vpliv zunanjih sil na meritve.

Prednost te metode je njena enostavnost in robustnost (za razliko od npr. EMG ali MMG), zato je postala zlati standard za uporabo v perioperativnem obdobju. Pomanjkljivost pa je potreba po kalibraciji pred uporabo, dostop do meritvenega mesta (npr. roke) in mirovanje med posegom, v primerjavi z EMG pa AMG tudi nekoliko preceni mišično moč.

Nobena od tehnik, ki so bile ali so še v uporabi, seveda ni idealna, vsaka ima svoje prednosti in pomanjkljivosti. Idealna naprava za nadzor ŽMB bi morala biti v prvi vrsti zelo natančna, neodvisna od lege oz. položaja bolnika (brez potrebe po imobilizaciji mesta merjenja in hkratnem prostem gibanju tarčne mišice), a hkrati majhna, prenosna, da bi jo lahko uporabljali tudi izven operacijskih dvoran (npr. na endoskopijah, radiologiji, katetrskih laboratorijih itd.), morala bi se enostavno integrirati v obstoječe monitorje, omogočati bi morala grafični prikaz in shranjevanje podatke o nastopu in izzvenevanju ŽMB, z namenom ustreznega odmerjanja in časovno ustreznega dajanja MR in zdravil za izničenje ŽMB (povratna zanka).

5.4. Kje meriti globino ŽMB?

Različne skupine skeletnih mišic imajo glede na funkcijo, ki jo opravljajo, različno sestavo vlaken. Zato je občutljivost denimo prepone in dihalnih mišic na MR drugačna od občutljivosti mišice adductor pollicis, kjer najpogostje merimo globino ŽMB. Posledično tudi vrednosti, ki jih dobimo pri tovrstnih meritvah na različnih mišicah med seboj niso primerljive.

5.4.1 .Dihalne mišice

V primerjavi s perifernimi mišicami so mišice grla in prepone manj občutljive na učinke MR, a kljub temu zaradi boljše prekrvavitve ŽMB nastopi hitreje in hitreje izzveni v dihalnih mišicah.

5.4.2. Obrazne mišice

Draženje obraznega živca (lat. nervus facialis) povzroči kontrakcijo mišice orbicularis oculi (veke), ki pri nastopu in izzvenevanju ŽMB posnema periferne mišice (kot je npr. mišica adductor pollicis) in mišice corrugator supercilii (obrvi), ki je v odzivu na MR bolj podobna mišicam grla. V splošnem pa je merjenje globine ŽMB na obraznih mišicah slab nadomestek za klasični nadzor na mišici adductor pollicis, saj pri tovrstnem merjenju prihaja bistveno pogostejše do rezidualne relaksacije.

5.4.3. Periferne mišice

Najugodnejše (in najpogostejše) mesto za nadzor ŽMB je mišica adductor pollicis brevis v odgovor na draženje ularnega živca. Ta živec sicer poleg mišice adductor pollicis brevis oživčuje tudi mišico abductor digiti quinti in prve dorzalne intraosalne mišice. Meritve se lahko opravljajo tudi na drugih mišicah (npr. stimulacija živca tibialis posterior in merjenje odgovora mišice flexor hallucis longus na palcu noge).

5.5. Vzorci draženja perifernih živcev

Globino ŽMB lahko ugotavljamo na podlagi različnih vzorcev električnega draženja perifernega živca (slika 1):

- enkraten dražljaj (angl. single twitch - ST),
- zaporedje štirih dražljajev (angl. train of four - TOF),
- tetanično draženje,
- draženje po tetaničnem draženju - potetanično število (angl. posttetanic twitch count - PTC),
- dvojno tetanično draženje (angl. double burst stimulation - DBS).

5.5.1. Enkraten dražljaj

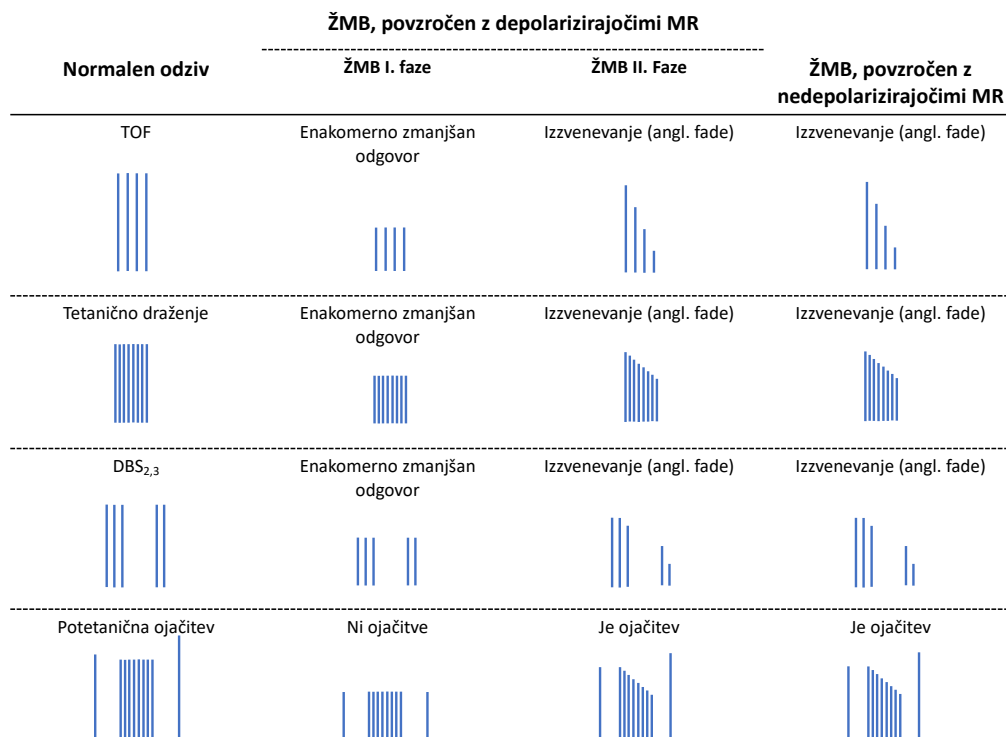
Gre za nadmaksimalne električne dražljaje s frekvenco 0,1 ali 0,15 Hz, ki povzročijo skrčenje mišice. Da bi bila ocena globine ŽMB realna, je potrebno pred dodajanjem MR mišični odgovor standardizirati in kalibrirati (izhodiščna vrednost). Ta vzorec draženja se najpogostejše uporablja za ugotavljanje jakosti delovanja MR, ne moremo pa razlikovati med depolarizirajočimi in nedepolarizirajočimi MR. Več enkratnih dražljajev skupaj tvori vzorec tetaničnega draženja.

5.5.2. Zaporedje štirih dražljajev

Pri tem vzorcu draženja gre za štiri enake dražljaje, ki si sledijo na 0,5 s (torej s frekvenco 2 Hz) in ki ga lahko ponavljamo na 10-15 s. Pri tem lahko merimo število odgovorov (angl. TOF count, TOFC; 1–4) in razmerje amplitud četrtega (T4) in prvega odgovora (T1), kar poznamo kot razmerje TOF (TOFr). Pri novejših napravah začetna kalibracija ni potrebna, pred dajanjem MR je TOFC 4 in TOFr 1,0 (100 %).

Pri nastopu ŽMB po dajanju nedepolarizirajočih MR zaznamo tipičen vzorec izzvenevanja kontrakcij (angl. fade), pri čemer se najprej zniža amplituda četrtega, nato tretjega, drugega in

nazadnje prvega trzlaja. Ko se ŽMB pogloblja, kontrakcije v enakem vrstnem redu popolnoma izginejo (TOFC 0). Do obratnega pojava pride pri popuščanju ali izničenju ŽMB. Število odgovorov na tovrstno draženje odraža globino ŽMB, pri čemer TOF 4 pomeni plitev, TOF 1–3 zmeren in TOF 0 globok ŽMB. Podvrsta globokega je intenziven ŽMB, kjer je tudi PTC 0.



Slika 5.1. Mišični odgovor na različne vzorce draženja perifernega živca brez (normalen odziv), ob delovanju depolarizirajočih (ŽMB I. faze in ŽMB II. faze) ali nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov (ŽMB, povzročen z nedepolarizirajočimi MR). MR – mišični relaksant, ŽMB – živčnomišični blok, TOF – zaporedje štirih dražljajev, DBS - dvojno tetanično draženje, najprej z dvema, nato pa s tremi dražljaji. (Vir: <https://aneskey.com/neuromuscular-blocking-agents-2/>)

Spremljanje TOFr je pomembno predvsem pri nadzorovanju globine ŽMB med zbujanjem bolnika. Pri tem v zadnjem času velja načelo, da šele povrnitev mišične moči do TOFr > 0,9 pomeni ustrezno mišično moč za varno ekstubacijo bolnikov.

Metoda TOF je manj uporabna pri nadzorovanju ŽMB, povzročenega z depolarizirajočim MR, ker v tem primeru ni izzvenevanja, ampak se amplituda vseh štirih trzlajev enako znižuje do izginotja, obratno se zgodi pri popuščanju ŽMB. Po velikem odmerku, ponovnem dajanju ali neprekinjeni infuziji depolarizirajočih MR, pa lahko opazimo pojav bloka II. faze, ki kaže tudi fenomen izzvenevanja.

5.5.3. Tetanično draženje

Najpogostejše visokofrekvenčno draženje, ki ga klinično uporabljamo, je tetanično draženje s

frekvenco 50 Hz, ki traja 5 s. Pri zdravi skeletni mišici pride pri tovrstnem draženju do tetanične kontrakcije, medtem ko pri dajanju nedepolarizirajočega MR v odvisnosti od globine ŽMB pride do izzvenenja (angl. fade), saj mišica ne more vzdrževati kontrakcije. Pri uporabi depolarizirajočih MR lahko opazimo manjšo amplitudo odgovora na tetanično draženje, ni pa izzvenenja.

Ta vzorec draženja ima visoko občutljivost, lahko bi ga uporabljali npr. za zaznavanje nepopolne povrnitve mišične moči v prebujevalnici, a je zaradi hude bolečine, ki se ob tem pojavi, njegova uporaba omejena na čas med anestezijo.

5.5.4. Potetanično draženje

Gre za kombinacijo tetaničnega draženja (5 s, 50 Hz), ki mu po 3 s sledijo enkratni dražljaji s frekvenco 1 Hz. Namreč, tudi po tetaničnem draženju se sinteza acetilholina (Ach) in njegova mobilizacija za kratek čas nadaljuje, posledično je na voljo več molekul Ach, zato pride do ojačanega odgovora na sledeče enkratne dražljaje (večja mišična kontraktilnost). Temu pravimo potetanična ojačitev (facilitacija, potenciacija), ki se pojavlja pri ŽMB, pozročenem z nedepolarizirajočimi MR in pri bloku II. faze ob velikih odmerkih, po ponovnem dajanju ali neprekinjeni infuziji depolarizirajočih MR.

Ta vzorec draženja uporabljamo pri natančnejši opredelitvi globokega ŽMB, ko je izmerjena TOF vrednost 0. Ko tudi s potetaničnim draženjem ne dobimo odgovora, govorimo o intenzivnem ŽMB (TOF 0, PTC 0), ko pa se po tetaničnem draženju pojavi odgovor na enkratni dražljaj, pravimo, da je ŽMB globok (TOF 0, PTC ≥ 1). Načeloma velja, da se prvi odgovor na draženje TOF pojavi, ko je PTC ≥ 9 . Pri tem si velja zapomniti, da je potrebno med meritvami narediti premor (3 - 6 min), saj lahko zaradi velike mobilizacije zalog Ach v živčnomišičnem stiku, pride do podcenitve dejanske globine ŽMB.

5.5.5. Dvojno tetanično draženje

Izrazit zaostali ŽMB lahko enostavno ugotovimo s TOF, medtem ko plitev ali blag rezidualni ŽMB tako težko zaznamo. V ta namen so razvili vzorec draženja DBS, kjer živce dražimo z dvema kratkima tetaničnima dražljajema s frekvenco 50 Hz. Vsak dražljaj vsebuje 3 impulze, ki trajajo po 0,2 ms, sprožimo jih na 20 ms. Med enim in drugim impulzom je 750 ms dolga pavza. Pri normalno delujoči skeletni mišici pride ob tem do dveh enako intenzivnih mišičnih kontrakcij, medtem ko po dajanju nedepolarizirajočih MR pride do zmanjšane odgovora na drugo draženje oz. že omenjenega izzvenenja. Razmerje jakosti med drugim in prvim odgovorom je t.i. DBS razmerje (DBSr), ki je zelo podobno TOFr, le da prvega lahko z večjo zanesljivostjo ocenjujemo tudi taktilno/subjektivno (brez merjenja), saj je amplituda odgovora po DBS draženju višja, poleg tega pa primerjamo dve zaporedni kontrakciji (in ne T4 s T1 kot pri TOFr). Za popolnoma zanesljivo oceno globine oz. izničenja ŽMB pa seveda potrebujemo kvantitativno meritev.

5.6. Izničenje živčno-miščnega bloka

Po uporabi MR se po določenem času mišična moč spontano povrne zaradi difuzije MR iz živčnomišičnega stika v kri, kjer se metabolizira in izloči iz telesa. Ker pa želimo bolnika ob koncu operacije čim hitreje ekstubirati, je običajno potrebno uporabiti učinkovine za izničenje

ŽMB. Če z merjenjem globine ŽMB torej ugotovimo, da se še ni povrnila mišična moč, ki bi bila zadovoljiva za spontano dihanje bolnika in za vzdrževanje dihalne poti, je potrebno uporabiti učinkovine za izničenje ŽMB. Za to imamo trenutno na razpolago dve vrsti učinkovin: zaviralce acetilholinesteraze (AChE) in učinkovine, ki vežejo oz. enkapsulirajo MR (sugamadeks, kalabadijon).

5.6.1. Zaviralci acetilholinesteraze

Zaviralce AChE lahko delimo na reverzibilne in ireverzibilne (nekateri insekticidi, bojni strupi). V anesteziologiji uporabljamo le prve, in sicer v zadnjem času predvsem neostigmin, v preteklosti pa so uporabljali tudi piridostigmin, fizostigmin in edrofonij. Zaviralci AChE se vežejo na esterski (neostigmin, piridostigmin, fizostigmin) ali anionski (edrofonij) del AChE in s tem preprečijo razgrajevanje ACh. Njegova koncentracija v sinaptični špranji ob tem zelo naraste, molekule ACh tako kompetitivno izrinejo MR iz vezavnih mest na nikotinskih postsinaptičnih AChR. Poleg tega lahko zaviralci AChE vplivajo tudi na sproščanje ACh iz živčnih končičev, blokirajo nevrotransportske K^+ kanale in imajo neposreden agonističen učinek. Aktivnost encima AChE se postopoma povrne, ko koncentracija zaviralcev AChE v krvi in za tem tudi v živčnomišičnem stiku pade, kar je posledica njihove prerazporeditve, presnavljanja in izločanja.

Inhibicija AChE ni omejena le na živčnomišični stik, ampak pride do povišanja koncentracije ACh v vseh holinergičnih sinapsah v telesu in na ta način do stimulacije holinergičnega sistema. S tem so povezani številni, sicer predvidljivi parasimpatikomimetični stranski učinki zaviralcev AChE: bradikardija, hipotenzija, bronhokonstrikcija, povečano izločanje bronhialnih žlez, slabost in bruhanje, slinjenje, povečana peristaltična aktivnost, povečan pritisk v sečnem mehurju, mišični krči, mioza in motnje vida ter konvulzije. Del stranskih učinkov, ki so posledica povečane koncentracije ACh in aktivacije muskarinskih receptorjev v parasimpatičnih holinergičnih sinapsah, lahko zmanjšamo s hkratno aplikacijo antiholinergikov (atropin, glikopirilat), ki imajo prav tako številne stranske učinke (tahikardija in podaljšanje QT dobe, slabost, obstipacija, retenca urina, suha usta, midriaza, zmedenost).

Poleg naštetih stranskih učinkov predstavlja omejitev za uporabo zaviralcev AChE njihova nezmožnost izničenja globokega ŽMB. Ko so vse molekule AChE v sinaptični špranji zasedene z zaviralci AChE, povečanje njihovega odmerka nima dodatnega učinka na povečanje števila molekul ACh v sinapsi (t.i. učinek stropa, angl. ceiling effect). V primeru globokega ŽMB je količina ACh, ki jo pri tem dosežemo, premajhna za kompetitivno odstranitev MR iz njihovih receptorjev, zato v takem primeru lahko pride do nepopolne povrnitve mišične moči in s tem povezanih že omenjenih zapletov.

V nekaterih primerih (npr. ledvična ali jetrna odpoved) je lahko trajanje učinka zaviralca AChE krajše kot delovanje MR, kar lahko vodi v zaostal ŽMB.

Tako kot uporaba MR med anestezijo, je tudi izničenje ŽMB z zaviralci AChE pri bolnikih z miastenijo gravis (in z drugimi miasteničnimi sindromi) predmet številnih razprav. Pri teh bolnikih lahko ob dekurarizaciji z zaviralci AChE pride do pojavnosti t.i. holinergične krize, prav tako so te učinkovine tudi del njihove redne terapije, kar pripomore k nepredvidljivosti intraoperativnega učinka tako MR kot tudi zaviralcev AChE.

5.6.1.1. Neostigmin je kvartarna dušikova spojina z močno alkalno karbamilno skupino (polarnost), zaradi česar ne prehaja krvno-možganske pregrade. Po intravenskem dajanju se njegov učinek pojavi že po 1 minuti, vrh učinka je po 10 minutah, deluje 20-30 min. Iz telesa se 80% neostigmina izloči v prvih 24 urah, 50% neostigmina se nespremenjena izloči v urin in 30% se ga metabolizira preko plazemske esteraze in izloči preko jeter. Razpolovni čas v krvi je od 45 do 60 min.

Odmerek neostigmina je potrebno prilagajati globini ŽMB in telesni teži (Slika 2). Časovno okno za dajanje neostigmina je, ko je TOFr od 0,1 do 0,8, kar je zelo težko definirati, če ne uporabimo naprav za nadzor ŽMB. S poveševanjem odmerka neostigmina ne dosežemo hitrejšega izničenja ŽMB zaradi že prej omenjenega učinka stropa, poveča pa se pojav neželenih učinkov, lahko pride celo do ojačanja ŽMB po tipu depolarizirajočih MR.

5.6.1.2. Piridostigmin je kvartarni amin s karbamilno skupino, zaradi česar ne prehaja krvno-možganske pregrade. V primerjavi z neostigminom ima daljši čas do nastopa učinka, ki tudi dlje traja. V glavnem se uporablja za zdravljenje miastenije gravis in drugih miasteničnih sindromov, pa tudi za zdravljenje atonije mehurja.

5.6.1.3. Edrofonij ima v primerjavi z neostigminom hitrejši nastop učinka in krajši čas delovanja, zato je za izničenje ŽMB najmanj primeren. Se je pa veliko uporabljal v diagnostiki miastenije gravis, še posebej za ločevanje med miastenično in holnierično krizo (t.i. Tensilonski test), a ga je v zadnjem času v veliki meri zamenjal test za zaznavanje avtoprotiteles proti AchR.

5.6.1.4. Fizostigmin je edini reverzibilni zaviralec AchE, ki prehaja krvno-možgansko pregrado, zato se uporablja predvsem za zdravljenje zastrupitev s antiholinergiki, kot sta atropin in skopolamin, uporablja se tudi za zdravljenje glavkoma, za izničenje ŽMB pa ni preveč uporaben.

5.6.2. Vezalci MR

V skladu z vsemi naštetimi omejitvami pri uporabi zaviralcev AChE so raziskovalci dolgo časa iskali alternativne (idealne) snovi za izničenje ŽMB. Ta naj bi omogočila hitro in popolno povrnitev ŽMB, ne glede na njegovo globino in brez neželenih stranskih učinkov ali alergičnih reakcij, brez zadržkov bi jo lahko uporabljali tudi pri raznih spremljajočih boleznih in v vseh starostnih skupinah. Taka molekula naj bi se hitro izločila iz telesa ali bi se hitro presnavljala. Novejši pristop k iskanju načinov za prekinitev učinkov MR, ki bi bolje prilagodil trajanje ŽMB kliničnim potrebam, je njihova vezava.

5.6.2.1. Ciklodekstrini – sugamadeks

Ciklodekstrini so naravni ali sintetični ciklični oligosaharidi. Zunanost stožca je zaradi prisotnosti nabitih hidroksilnih skupin na tem mestu hidrofilna, notranost pa je hidrofobna, kar omogoča ujetje raznih učinkovin v votlino ciklodekstrinov, pri čemer nastane zelo stabilen in vodotopen kompleks. To lastnost ciklodekstrinov že celo stoletje uporabljajo v farmacevtski industriji za povečanje vodotopnosti številnih sicer lipofilnih molekul, med drugim prostaglandinov, deksametazona, nitroglicerina, cefalosporinov, diklofenaka itd.

Zaradi velikosti njegove hidrofobne sredice so za izničenje ŽMB izbrali γ -ciklodekstrin, ki so ga modificirali tako, da je v celoti in z visoko afiniteto v svoj obroč ujel aminostroidne MR

(rokuronij, vekuronij, pankuronij) ter ga poimenovali sugamadeks. Ta velja za prvi selektiven vezalec MR. Med vezavo se med aminosteroidnimi MR in sugamadeksom ustvarijo močne kemijske vezi, molekuli se vežeta v razmerju 1:1. Najvišjo afiniteto za vezavo ima rokuronij, sledi vekuronij in nato pankuronij. Pri tem nastane stabilna, biološko neučinkovita spojina, koncentracija MR v krvi se zmanjša, ustvari se koncentracijski gradient, ki povzroči premik MR iz ŽMS v krvni obtok, kjer jih vežejo preostale proste molekule sugamadeksa. Molekule sugamadeksa lahko vstopajo tudi v tkiva in tam tvorijo komplekse z rokuronijem. To vodi v hitro, vendar nadzorovano prekinitev ŽMB brez potrebe po zaviralcih AChE, s čimer se izognemo njihovim neželenim učinkom. Številne raziskave so pokazale, da v primerjavi z zaviralci AChE sugamadeks v ustreznem odmerku glede na globino ŽMB (slika 5.2.) bistveno hitreje izniči z rokuronijem povzročen ŽMB. Poleg tega lahko izniči tudi intenziven ŽMB, kar je izjemnega pomena, kadar bolnika ni mogoče niti intubirati niti predihavati preko obrazne maske. Priporočila Slovenskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino za odmerjanje sugamadeksa glede na izmerjeno globino ŽMB so zbrana v sliki 5.2..

Volumen porazdelitve sugamadeksa v stanju dinamičnega ravnovesja je 11–15 l, kar je praktično celoten zunajcelični prostor, njegov razpolovni čas v plazmi ($t_{1/2}$) je 2,5 h, očistek pa 75 ml/min, kar je podobno glomerulni filtraciji. Njegova vezava na plazemske beljakovine je majhna, sugamadeks skoraj ne prehaja preko krvno-možganske pregrade ali posteljice. V primeru intravenskega dajanja sugamadeksa njegova koncentracija v plazmi upada po kinetiki I. reda v razponu odmerkov od 1 do 16 mg/kg. Sugamadeks se v telesu ne presnavlja, ampak se izloča preko ledvic nespremenjen oz. v obliki kompleksa sugamadeks-MR. Tako se ga > 70% izloči iz telesa v 6 h, > 90 % pa v 24 h. Pri bolnikih z ledvično okvaro, ko je očistek kreatinina < 30 ml/min, se uporaba sugamadeksa odsvetuje. Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro, kjer je očistek kreatinina med 30 in 80 ml/min odmerka ni potrebno prilagajati in je zdravilo varno. Previdnost je potrebna pri bolnikih s hudo jetrno okvaro.

Teoretično bi lahko pri dajanju sugamadeksa prišlo do interakcije z drugimi zdravili oz. učinkovinami. Možni sta dve vrsti interakcij:

a) Interakcije, ki bi lahko vplivale na učinkovitost drugih snovi (ujetje) – ob ujetju v obroč sugamadeksa bi se lahko zmanjšala učinkovitost drugih učinkovin zaradi znižanja koncentracije njihovega prostega (nevezanega) deleža v plazmi. Teoretično bi lahko pri določeni skupini zdravil po aplikaciji sugamadeksa prišlo celo do akutnih odtegnitvenih simptomov. Primer: znižanje proste koncentracije oralnih kontraceptivnih sredstev ob hkratni aplikaciji sugamadeksa, kar naj bi imelo učinek enega izpuščenega odmerka.

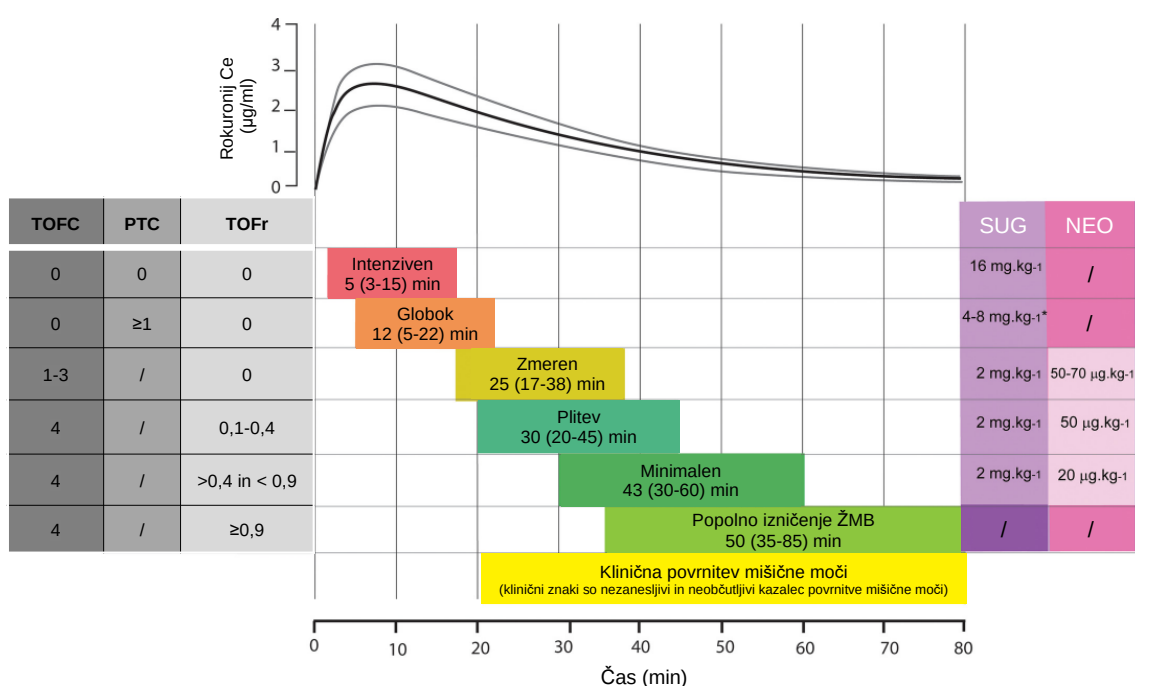
b) Interakcije, ki bi lahko vplivale na učinkovitost sugamadeksa (izpodrivanje) – nekatere učinkovine bi lahko teoretično izrinile rokuronij ali vekuronij iz kompleksa s sugamadeksom, kar bi posledično lahko vodilo v ponoven pojav ŽMB in klinično pomembne zaplete.

Ugotovili so, da ima več kot 40 lipofilnih učinkovin, ki se uporabljajo v perioperativnem obdobju, afiniteto do sugamadeksa, ki pa naj bi bila 120–300-krat nižja od afinitete rokuronija. Med temi učinkovinami so anestetiki (propofol, tiopental, sevofluran), opiatni analgetiki (fentanil in remifentanil), antibiotiki (vankomicin in gentamicin), bronhodilatatorji (salbutamol in aminofilin), učinkovine z delovanjem na kardiovaskularni sistem (atropin, digoksin, efedrin, fentolamin, verapamil, propranolol in izoprenalin) in glukokortikoidi

(kortizon in hidrokortizon). Raziskave so pokazale, da ne gre za klinično pomembne interakcije.

Absolutne indikacije za uporabo sugamadeksa so določena bolezenska stanja, ko se želimo izogniti zaviralcem AchE. To so: motnje srčnega ritma, živčnomišične bolezni, bolezenska debelost in uporaba neprekinjene infuzije aminosteroidnih mišičnih relaksantov med operacijo.

Tudi sugamadeks ima svoje neželene učinke - možne so alergijske reakcije, tudi anafilaksija. Poročali so o vplivu na koagulacijske teste in aktivnost koagulacijskih faktorjev, ob čemer večjih kliničnih krvavitev niso zaznali, tako se je izkazalo, da gre zgolj za artefakte v laboratorijskih meritvah (aPTČ in PČ). Po dajanju sugamadeksa se lahko pojavi bradikardija, hipotenzija, raziskovali so vpliv na QT dobo, a se slednje ni potrdilo.



Slika 5.2. Prikaz globine živčnomišičnega bloka (ŽMB; intenziven, globok, zmeren, plitev, minimalen, popolno izničenje ŽMB in klinična povrnitev nišične moči) in njegovega trajanje glede na koncentracijo rokuronija na mestu delovanja (Rokuronij Ce) po intravenskem dajanju 0,6 mg/kg rokuronija. Leva tabela prikazuje ob tem izmerjene globine ŽMB z različnimi vzorci draženja (vrednost zaporedja štoroh dražljajev, TOFC; posttetanično draženje, PTC; razmerje TOF, TOFr). V desni tabeli so prikazani odmerki najpogostejših učinkovin za izničenje ŽMB, sugamadeksa (SUG) in neostigmina (NEO), glede na izmerjeno globino ŽMB.

5.6.2.2. Kalabadiion

V zadnjem desetletju intenzivno raziskujejo novo skupino učinkovin, t. i. kukurbiturile, širokospektralne shranjevalce molekul (kontejnerje), katerih votlina je še večja in bolj lipofilna, kot jo imajo ciklodekstrini, zato lahko vanjo ujamejo tudi večje molekule od

aminosteroidnih MR, npr. benzilizokinoline in sukcinilholin. Obetavne so predvsem predklinične raziskave z različico kalabadion 2, ki veže rokuronij skoraj 90-krat močnejše kot sugamadeks. Poleg tega nase veže tudi etomidat in ketamin. Kalabadioni so trenutno še v fazi predkliničnih raziskav, zato jih še nekaj časa ne pričakujemo v klinični praksi.

5.6.2.3. L-cistein

V perspektivi se obeta nov ultrakratkodelujoči MR, gantakurij ali njegove različice, ki so že nekaj časa v fazi kliničnih raziskav in spadajo med nedepolarizirajoče MR, izokinoline. Za razliko od atrakurija in cisatrukurija, pri gantakuriju ne pride do Hoffmanove degradacije, ampak se metabolizira s pripajanjem cisteina (hiter proces) in s počasno hidrolizo. V prvi reakciji endogeni L-cistein zamenja kloridni del molekule gantakurija, pri čemer nastane neaktivni obroč. Za izničenje ŽMB, povzročene z gantakurijem, lahko glede na globino ŽMB dodamo ustrezni odmerek eksogenega L-cisteina, pri čemer bi se lahko izognili neželenim učinkom, ki jih vidimo pri zaviralcih AchE. Potrebne so nadaljnje raziskave, ki bodo pokazale, ali gre res za učinkovine, ki bodo krojile prihodnost vzpostavljanja in izničenja ŽMB.

5.7. Zaključek

V vsakodnevni klinični praksi je uporaba nadzora ŽMB obvezna, le tako lahko v določenih fazah anestezije in operacije zagotovimo optimalno globino ŽMB, ob koncu posega bolnika varno ekstubiramo in preprečimo zaplete s strani dihal. Trenutno imamo za izničenje ŽMB na voljo zaviralce AchE in sugamadeks, slednji bo verjetno vedno bolj prevladujoča učinkovina, upošteva njegovo relativno varnost in manj neželenih učinkov v primerjavi z zaviralci AchE. Poznavanje strokovnih stališč Slovenskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino zagotavlja njegovo racionalno uporabo.

5.8. Literatura

1. Ali HH, Utting JE, Gray TC (1971) Quantitative assessment of residual antidepolarizing block (part II). *Br J Anaesth* 43: 478–85.
2. Bevan DR, Donati F, Kopman AF (1992) Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 77: 785–805.
3. Bom A, Clark JK, Palin R (2002a) New approaches to reversal of neuromuscular block. *Curr Opin Drug Discov Dev* 5: 793–800.
4. Booij LHDJ (1997) Neuromuscular transmission and its pharmacological blockade. Part 2: Pharmacology of neuromuscular blocking agents. *Pharm World Sci* 19: 13–34.
5. Booij LHDJ (2009) Cyclodextrins and the emergence of sugammadex. *Anaesthesia* 64: 31–7.
6. Booij LHDJ (2011) Appropriate use of muscle relaxants in anaesthesia, intensive and emergency care. *J Rom Anest Terap Int* 18: 136–44.
7. Brull SJ, Murphy GS (2010) Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg* 111: 129–40.

8. Brull SJ, Naguib M (2009) Selective reversal of muscle relaxation in general anesthesia: focus on sugammadex. *Drug Des Devel Ther* 3: 119–29.
9. de Boer HD (2009) Neuromuscular transmission: new concepts and agents. *J Crit Care* 24(1): 36–42.
10. de Boer HD, Carlos RV (2018) New Drug Developments for Neuromuscular Blockade and Reversal: Gantacurium, CW002, CW011, and Calabadion. *Curr Anesthesiol Rep* 8: 119–124.
11. de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LH (2006) Chemical encapsulation of rocuronium by synthetic cyclodextrin derivatives: reversal of neuromuscular block in anaesthetized Rhesus monkeys. *Br J Anaesth* 96: 201–6.
12. Dong Y, Li Q (2022) Phonomyography on Perioperative Neuromuscular Monitoring: An Overview. *Sensors (Basel)* 22(7): 2448.
13. EMA (European Medicinal Agency) (2013). Bridion: European public assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use. EMEA/H/C/000885 – končna verzija. Spletna stran (prevzeto 20. septembra 2022):
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bridion-epar-product-information_en.pdf
14. Fuchs-Buder T, Nemes R, Schmartz D (2016) Residual neuromuscular blockade: management and impact on postoperative pulmonary outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 29(6):662–7.
15. Haerter F, Simons JC, Foerster U, Moreno Duarte I, Diaz-Gil D, Ganapati S, Eikermann-Haerter K, Ayata C, Zhang B, Blobner M, Isaacs L, Eikermann M (2015) Comparative Effectiveness of Calabadion and Sugammadex to Reverse Non-depolarizing Neuromuscular-blocking Agents. *Anesthesiology* 123:1337–49.
16. Hunter JM (1995) New neuromuscular blocking drugs. *N Engl J Med* 332: 1691–9
17. Ji W, Zhang X, Liu J, Sun G, Wang X, Bo L, Deng X (2021) Efficacy and safety of neostigmine for neuromuscular blockade reversal in patients under general anesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 9:1691.
18. Lee C, Katz RL (2009) Clinical implications of new neuromuscular concepts and agents: so long, neostigmine! So long, sux! *J Crit Care* 24: 43–9.
19. Lee W (2021) The latest trend in neuromuscular monitoring: return of the electromyography. *Anesth Pain Med (Seoul)* 16:133–7.
20. McGrath CD, Hunter JM (2006) Monitoring of neuromuscular block. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 6: 7–12.
21. Mekis D, Kamenik M (2003) Anestezija pri bolniku z miastenijo gravis. *Med razgl* 42: 155–63.
22. Naguib M, Brull SJ, Johnson KB (2017) Conceptual and technical insights into the basis of neuromuscular monitoring. *Anaesthesia* 72: 16–37.
23. Nair VP, Hunter JM (2004) Anticholinesterases and anticholinergic drugs. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 4: 164–8.
24. Payne JP, Hughes R, Al Azawi S (1980) Neuromuscular blockade by neostigmine in anaesthetised man *Br J Anaesth* 52: 69–76.

25. Peeters P, Passier P, Smeets J, Zwiers A, de Zwart M, van de Wetering-Krebbbers S, van Iersel M, van Marle S, van den Dobbelsteen D (2011) Sugammadex is cleared rapidly and primarily unchanged via renal excretion. *Biopharm Drug Dispos* 32:159–67.
26. Požar Lukanović N, Dević D, Kandare R, Mekiš D, Novak Janković V, Novak Supe B, Pekle Golež A, Spindler Vesel A (2018) Strokovno stališče Združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino o uporabi sugamadeksa *Zdrav Vest* 87: 281–8.
27. Požar Lukanović N, Spindler Vesel A (2013) Živčnomišični nadzor med anestezijo. *MSD plus*, 3: 9–12.
28. Rezonja K, Mars T, Jerin A, Kozelj G, Pozar-Lukanovic N, Sostaric M (2016). Dexamethasone does not diminish sugammadex reversal of neuromuscular block - clinical study in surgical patients undergoing general anesthesia *BMC Anesthesiol* 16: 101.
29. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K (2007) Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg* 104: 569–74.
30. Shah SB, Chawla R, Pahade A, EL-Molla A (2021) Neuromuscular blockers and their reversal: have we finally found the on-off switches? *Ain-Shams J Anesthesiol* 13: 15.
31. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, Viby-Mogensen J (2006) Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study *Anesthesiology* 104: 667–74.
32. Söderström CM, Eskildsen KZ, Gätke MR, Staehr-Rye AK (2017) Objective neuromuscular monitoring of neuromuscular blockade in Denmark: an online-based survey of current practice *Acta Anaesthesiol Scand* 61:619–26.
33. Srivastava A, Hunter JM (2009) Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 103: 115–29.
34. Szejtli J (2004) Past, present, and future of cyclodextrin research. *Pure Appl Chem* 76: 1825–45.
35. Utting JE (1992) The era of relaxant anaesthesia. *Br J Anaesth* 69: 551–3
36. Zhang MQ (2003) Drug-specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal? *Drugs Future* 2: 347–54.

6.

NEVROFIZIOLOGIJA IN NADZOR MOŽGANSKE OKSIGENACIJE

prof. dr. **Vesna Novak Jankovič**, dr. med. svetnica;

Medicinski simulacijski center,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo
Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani

6.1. Uvod

Osnovna naloga anesteziologa je, da v perioperativnem obdobju zagotavlja anestezijo. Beseda anestezija izhaja iz dveh grških besed: an = brez in aisthesis = senzacija, zaznava. Anestezija je torej stanje brez zaznave, oziroma prekinitev čutne zaznavnosti. Splošna anestezija zagotavlja spanje, amnezijo, analgezijo, odsotnost refleksov in mišično relaksacijo. Bolniki so lahko tudi operirani v področni anesteziji oziroma lokalni anesteziji. Iz tega sledi, da anesteziolog z različnimi učinkovinami in zdravili, ki jih bolniku daje v perioperativnem obdobju, vpliva na različne načine na bolnikov osrednji in periferni živčni sistem.

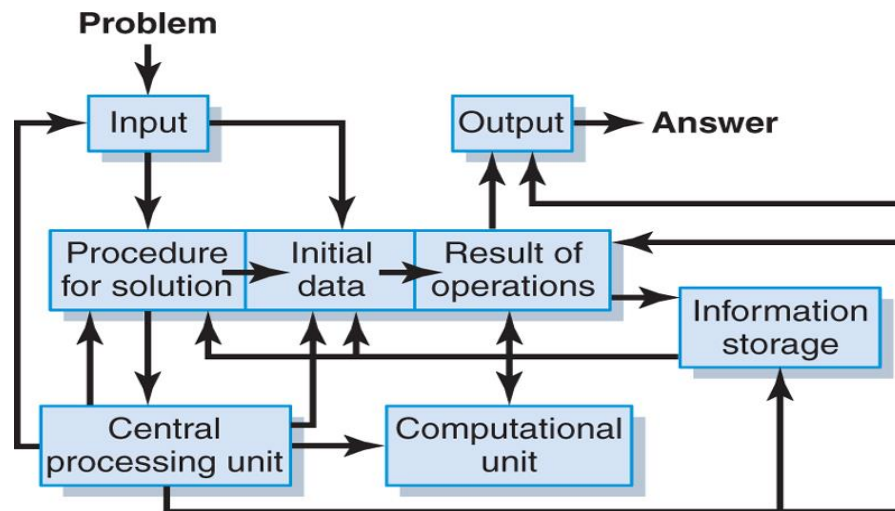
Zaradi tega moramo biti dobro seznanjeni z njunim delovanjem. O tem nas uči znanstvena veda, ki se imenuje nevrofiziologija.

V tem prispevku se bomo dotaknili posameznih aspektov nevrofiziologije, ki so pomembne za anesteziologa.

6.2. NEVROFIZIOLOGIJA

6.2.1. Zgradba in delovanje živčnega sistema

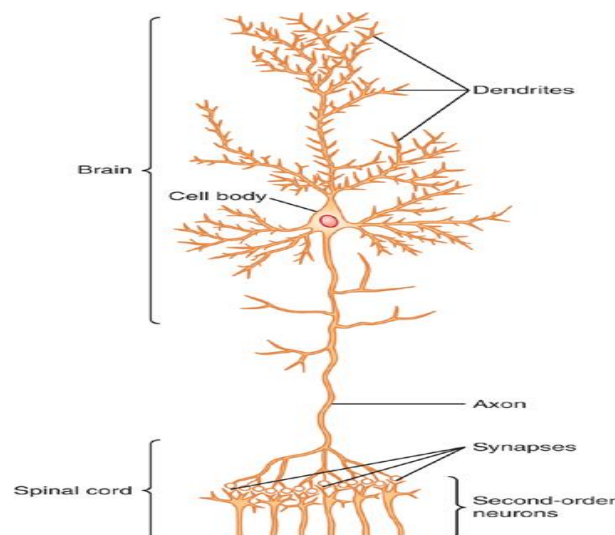
Naši možgani delujejo podobno kot računalnik (slika 6.1.). Vhodni del lahko primerjamo s senzornim oziroma aferentnim delom živčnega sistema, izhodni del pa z motornim, eferentnim delom živčnega sistema.



Slika 6.1. Osnovne komponente in delovanje računalnika.

(Vir: Hall JE ed. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 12th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011)

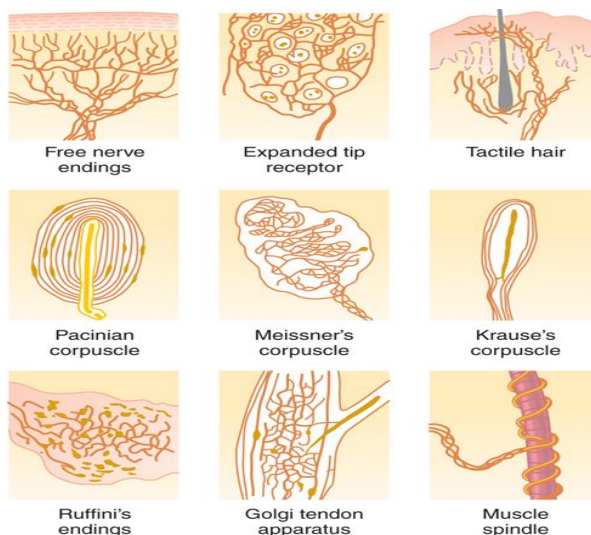
Glavna funkcija centralnega živčnega sistema (CŽS) je, da sprejema informacije iz okolja, jih shranjuje v možganski skorji, procesira pridobljene informacije in to vse rezultira z določenimi mentalnimi oziroma motornimi odgovori. Centralno živčevje obsega možgane in hrbtenjačo, periferno živčevje pa možganske živce in 31 parov hrbtenjačnih živcev. CŽS je zgrajen iz približno 100 milijard nevronov (slika 6.2.). V grobem jih delimo v dve skupini, in sicer na motorične oz. eferentne nevrone, katerih jedra se nahajajo v centralnem živčevju in iz njih izhaja dolg akson, ki potuje proti periferiji. Senzorični oz. aferentni nevroni imajo dolge aksone, ki prihajajo s periferije in končujejo v telesih, ki se nahajajo v ganglijih. Iz telesa aferentnih nevronov izhaja zopet nevrit, ki se končuje v centralnem živčevju.



Slika 6.2. Zgradba velikega nevrona.

(Vir: Hall JE ed. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 12th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011)

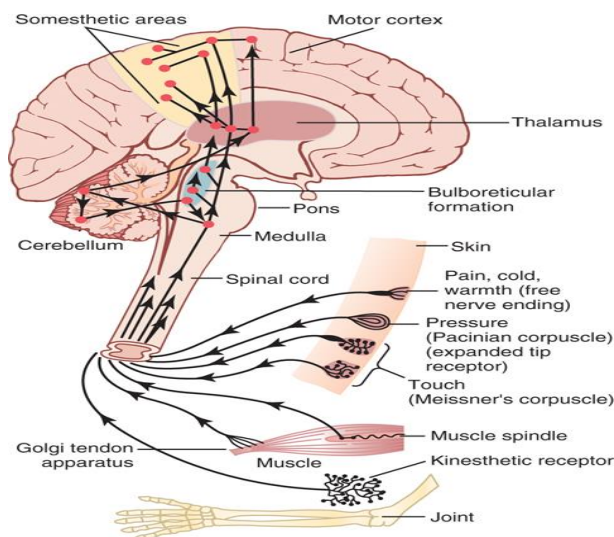
Receptorje delimo na eksteroreceptorje (dražljaji zunanjega sveta), proprioceptorje (dražljaji iz lokomotorne aparata) in interoceptorje (dražljaji iz notranjih organov). Lahko se delijo tudi na mehanoreceptorje (mehanski dražljaji), termoreceptorje (občutek mraza ali toplote), nociceptorje – prosti živčni končiči (občutek bolečine), kemoreceptorje (občutek okusa, vonja, osmolarnosti, arterijskega O₂ in CO₂) (slika 6.3.).



Slika 6.3. Prikaz različnih receptorjev.

(Vir: Hall JE ed. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 12th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011)

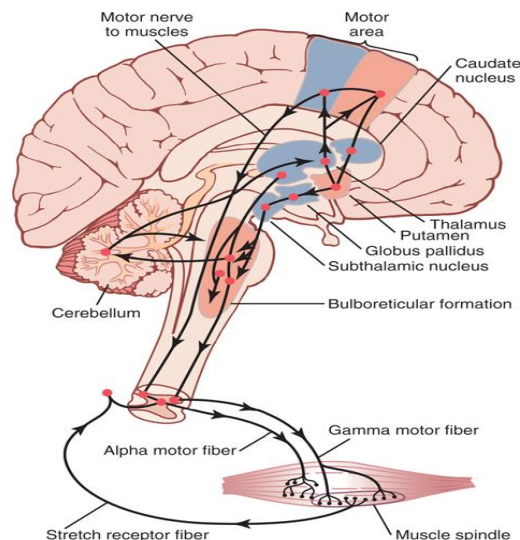
Aferentni nevroni vodijo vzburjenje iz perifernih receptorjev v centralno živčevje (slika 6.4.).



Slika 6.4. Somatosenzorna os živčnega sistema.

(Vir: Hall JE ed. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 12th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011)

Eferentni nevroni pošiljajo signale iz CŽS proti periferiji v efektorne celice (somatsko živčevje za skeletne mišice) (slika 6.5.).



Slika 6.5. Motorna os živčnega sistema.

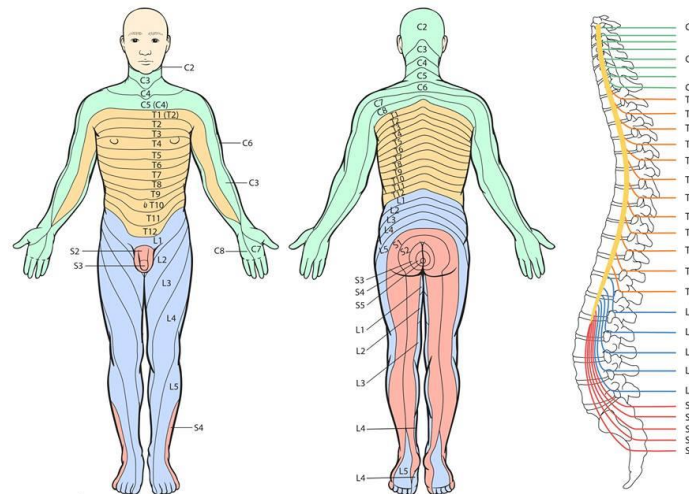
(Vir: Hall JE ed. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 12th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011)

Skeletne mišice dobivajo signale iz večjih delov osrednjega živčnega sistema, iz hrbtenjače, retikularne substance, medule, ponsa, cerebeluma in motornega korteksa.

6.2.1.1. Hrbtenjača in spinalni živci

Hrbtenjača oz. medulla spinalis se nahaja v vertebralnem kanalu in sega od zatilnice do višine telesa L2. Kavdalno se hrbtenjača zoži v conus medullaris, ki se naprej nadaljuje v filum terminale. Hrbtenjača ni povsod enako debela; zadebeljena je v vratnem delu (med izvoroma C5 in Th1) ter v lumbosakralnem delu (med izvoroma L1 in S3), kar imenujemo cervikalna oz. lumbosakralna intumescenca in iz teh dveh delov izhajajo živci za zgornje in spodnje okončine. Telesa živčnih celic hrbtenjače so zbrana v sivi substanci (substantia grisea), ki ima obliko metulja in se razteza po celotni dolžini hrbtenjače. Sivo substanco sestavljata columna anterior in posterior, v torakalnem in lumbalnem delu obstaja še tretji steber columna lateralis. V prednjih stebrih sivine se nahajajo telesa motornih nevronov, v stranskih stebrih pa telesa vegetativnih nevronov in ti nevroni pošiljajo aksone v skeletno mišičje in organe. Iz zadnjih stebrov sivine, ki sprejemajo aferentne impulze, se nadaljujejo aksoni v druge predele hrbtenjače in v možgane. Belo substanco gradi živčno nitje, ki je mielinizirano. Bela substanca je na vsaki strani zbrana v tri svežnje funiculus anterior, lateralis in posterior. Svežnje sestavljajo živčne proge. V zadnjem svežnju so te proge samo ascendentne, vodijo torej živčne impulze navzgor v možgane in služijo senzoriiki. V stranskem in sprednjem svežnju pa se nahajajo tako ascendentne kot descendentne proge, ki so v povezavi z motoriko. Sprednji del hrbtenjače ima torej bolj motorično, zadnji del pa bolj senzorično funkcijo. Hrbtenjača je grajena segmentalno: ima 8 vratnih, 12 prsnih, 5 ledvenih, 5 križnih in 1 trtični segment. Iz vsakega segmenta izhaja en par spinalnih živcev, torej imamo 31 parov. Spinalni živec izhaja iz hrbtenjače kot dve korenini. Sprednjo korenino radix ventralis sestavljajo motorični nevroni in zadnja korenina radix dorsalis vsebuje senzorično nitje. Korenini se v intervertebralnem foramnu združita v mešan spinalni živec, ki je kratek in se kmalu razdeli v

sprednjo in zadnjo vejo (ramus anterior in ramus posterior). Sprednje korenine oskrbujejo kožo in mišice sprednjega dela trupa ter zgornjih in spodnjih okončin. Zadnje korenine oskrbujejo mišice in kožo hrbtne predela telesa. Vsak segment hrbtenjače oskrbuje del kože s senzoričnim nitjem (dermatom) in del skeletnega mišičja z motoričnim nitjem (miotom) (slika 6.6).



Slika 6.6. Prikaz dermatomov.

(Vir: Hall JE ed. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 12th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011)

Taki inervaciji rečemo segmentalna inervacija. Živci si po izstopu iz hrbtenjačnega kanala izmenjujejo nitja, zato je periferna inervacija drugačna od segmentalne. Iz hrbtenjače tudi izhaja preganglijsko simpatično nitje in spremlja spinalne živce skozi intervertebralni foramen.

6.2.1.2. Somatosenzorične poti

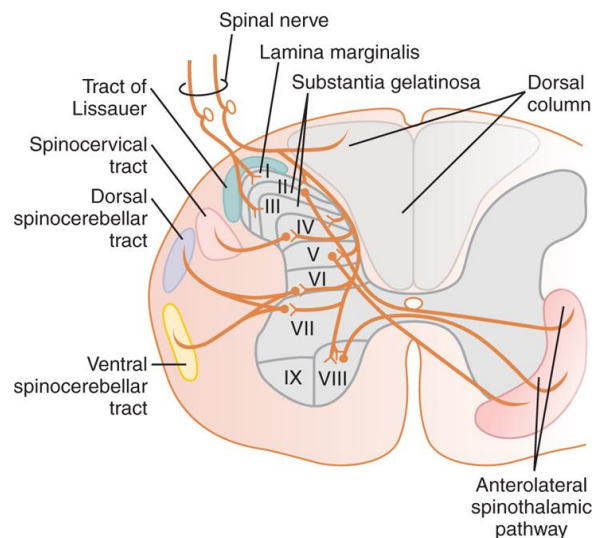
Živčno pot od receptorja do možganske skorje sestavljajo tipično trije členi: periferni nevron, centralni nevron hrbtenjače, možgansko deblo – talamični nevron.

▪ Medialni lemniskus

Vse somatosenzorne informacije vstopajo v hrbtenjačo preko dorzalnih korenin spinalnih živcev in prenašajo občutke dotika, pritiska, spremembe položaja, vibracije in raztezanje. Iz receptorjev v področju trupa in okončin vodijo aferentni nevroni v hrbtenjačo in ti nevroni imajo telesa v spinalnih ganglijah. Centralni aksoni tega nevrona potekajo po funiculus posterior do medulle oblongate, kar imenujemo spinobulbarna proga. V medulli oblongati se aferentni nevroni priključijo na druge nevrone in aksoni teh jeder potekajo skozi možgansko deblo v talamus, kar imenujemo bulbotalamična proga. Tako aksoni iz talamičnega jedra kot talamokortikalna proga končajo v gyrus postcentralis.

▪ Spinotalamična (anterolateralna) pot

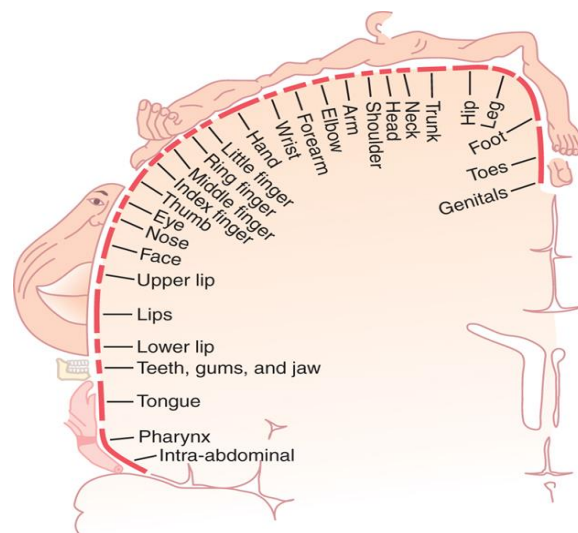
Nevroni, ki izhajajo iz bolečinskih in temperaturnih receptorjev, se v zadajšnjih rogovih hrbtenjačne sivine preklapijo na progovne nevrone in nato potekajo v funiculus lateralis skozi možgansko deblo v talamus. Ta del poti imenujemo tractus spinothalamicus, ki je najpomembnejša bolečinsko temperaturna proga (slika 6.7.).



Slika 6.7. Prečni prerez hrbtenjače, ki prikazuje anatomijo sivine in progovne nevrone.

(Vir: Hall JE ed. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 12th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011)

Tretji člen te proge vodi v gyrus postcentralis. Gyrus postcentralis je razčlenjen somatotopično na homunculus (slika 6.8.).



Slika 6.8. Prikaz različnih področij telesa v somatosenzornem gyrus postcentralis.

(Vir: Hall JE ed. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 12th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011)

6.2.1.3. Motorična pot

Motorične proge urejajo delovanje skeletnih mišic. Zavestne pobude za gibe prihajajo iz možganske skorje (gyrus precentralis) in se po descendntnih progah prenašajo na motorične nevrone spinalnih in možganskih živcev. Telesa motoričnih nevronov so v sprednjih rogih hrbtenjačne sivine in v motoričnih jedrih.

- Piramidna pot

Direktna piramidna pot poteka iz možganske skorje brez prekinitve do motoričnih

nevronov možganskih in spinalnih živcev (tractus corticospinalis). Piramidno nitje poteka iz možganske skorje skozi belo substanco, najprej skozi colono radiato, nato pa skozi capsulo interno. Nato vstopa v crus cerebri in poteka med jedri ponsa. Večina nitja prestopi na drugo stran na sprednjem delu medulle oblongate, kar imenujemo decussatio pyramidorum. To nitje poteka po tractus corticospinalis lateralis in tractus corticospinalis anterior, kjer se preklaplja na motorične nevrone sprednjega roga hrbtenjače.

- Ekstrapiramidna pot

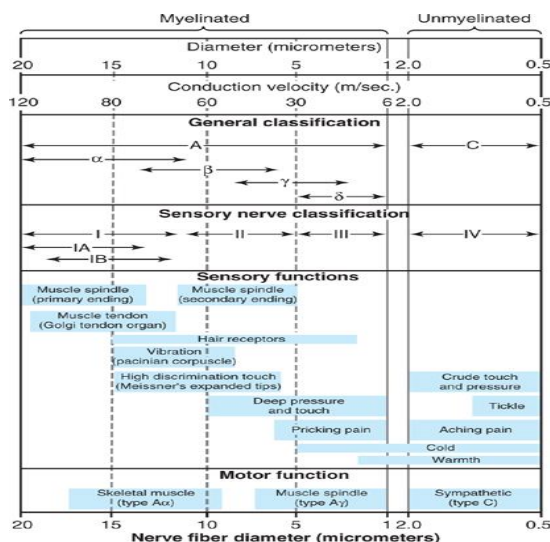
Descendentne proge, ki ne prehajajo skozi piramido, imenujemo ekstrapiramidne poti. Večina izhaja iz motoričnih jeder možganskega debla. Sodelujejo pri inervaciji aksialnega mišičja in proksimalnih mišic trupa.

6.2.2. Bolečina

Bolečina je zaščitni mehanizem, ki nastaja po poškodbi tkiva in povzroča, da posameznik reagira na bolečinski dražljaj. Mednarodno združenje za raziskovanje bolečine pri opredelitvi bolečine loči dva pojma: nocicepcija je nevrofiziološki pojem in pomeni aktivnost v živčnih poteh, ki posredujejo signale o bolečinskih dražljajih. Bolečina je subjektivno doživetje in vključuje posameznikov čustveni odziv nanjo. Bolečina se lahko deli na glavna tipa: na hitro bolečino in počasno bolečino. Hitra bolečina se definira tudi z različnimi imeni: ostra bolečina, **akutna** bolečina, električna bolečina. Počasna bolečina se imenuje pekoča bolečina, utripajoča bolečina oz. **kronična** bolečina. Po lokalizaciji jo lahko delimo na somatsko bolečino (povrhnjo ali globoko) in visceralno bolečino. Po pomenu se deli na fiziološko in patološko. Za fiziološko bolečino je značilno, da ima opozorilno in zaščitno vlogo ter preneha z delovanjem bolečinskega dražljaja. Bolečinski receptorji so prosti živčni končiči, ki se nahajajo v koži, v periostu, v stenah ožilja, na površini sklepov, na falksu, tentorijumu in možganskem svodu. Bolečinske receptorje dražijo mehanski in kemični dražljaji. Kemične substance so bradikinin, serotonin, histamin, kalijevi ioni, kisline, acetilholin, proteolitični encimi, ki direktno dražijo živčne končiče, medtem ko prostaglandini in substanca P povečajo občutljivost bolečinskih receptorjev. Bolečinski dražljaj potuje v CŽS po dveh poteh.

Ostro akutno bolečino prenašajo vlakna A-delta s hitrostjo od 6–30 m/s. Kronično bolečino prenašajo vlakna C, ki so nemielinizirana s hitrostjo 0,5–2 m/s (slika 6.9.).

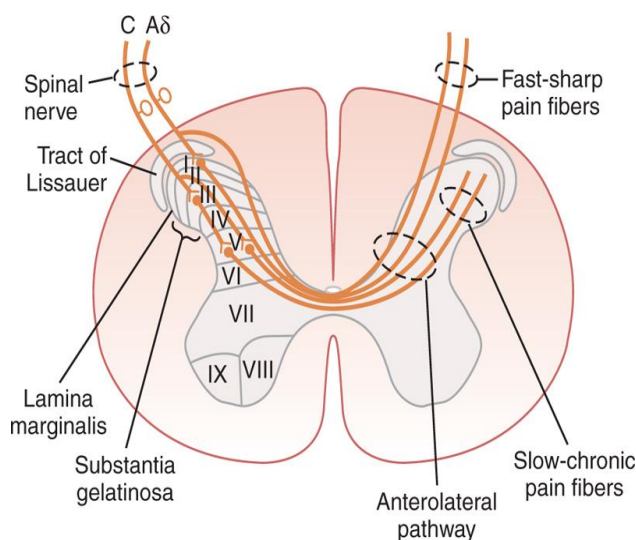
Potem ko te niti vstopijo v hrbtenjačo skozi zadnje spinalne korenine, se bolečinska vlakna preklaplja v zadnjih rogovih. Impulzi se prenašajo skozi tractus neospinothalamicus in tractus paleospinothalamicus. Nosilci akutne bolečine vlakna A-delta potujejo skozi tractus neospinothalamicus v lamina I v zadnjih rogovih in končujejo v možganskem deblu ter talamusu. Glutamat je verjetno glavni nevrottransmitter, ki vzburja vlakna A-delta. Skozi tractus paleospinothalamicus se prenaša kronična, počasna bolečina s pomočjo vlaken C.



Slika 6.9. Fiziološko funkcionalni prikaz živčnih vlaken.

(Vir: Hall JE ed. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 12th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011)

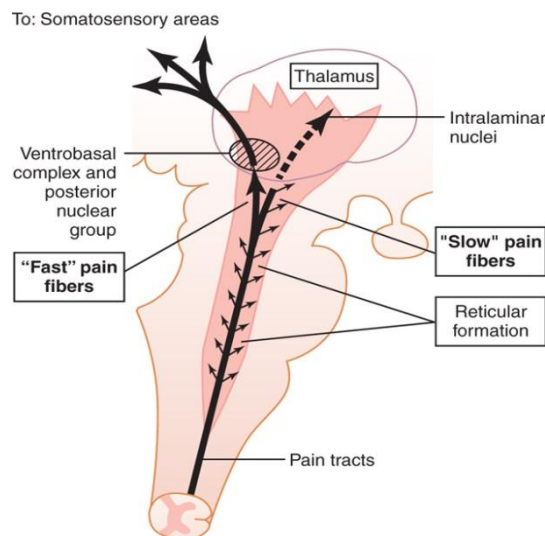
Vlakna C potujejo v zadnjih rogovih skozi substantio gelatinoso. Nekatera od teh vlaken končujejo v meduli oblongati, ponsu in mezencefalonu, nekatera pa končajo v talamusu. Menijo, da je substanca P povzročitelj kronične bolečine (sliki 6.10. in 6.11.).



Slika 6.10. Prenos akutne bolečine in kronične bolečine na poti skozi hrbtenjačo.

(Vir: Hall JE ed. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 12th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011)

O preneseni bolečini govorimo takrat, ko oseba čuti bolečino v določenem delu telesa, ki je oddaljen od mesta nastanka bolečine. Za to so odgovorni nevroni s širokim dinamičnim razponom odzivanja (angl. Wide Dynamic Range – WDR).



Slika 6.11. Prenos akutne in kronične bolečine skozi možgansko deblo in talamus do možganske skorje.

(Vir: Hall JE ed. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 12th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011)

6.2.3. Sinapsa

Sinapsa ali preklon je stik med dvema nevronoma, kjer se preneseni impulz lahko spreminja, blokira, ali pospeši.

Obstajata dva tipa sinaps:

1. **Kemične sinapse**, pri katerih sproščeni nevrottransmitter iz prvega nevrona deluje na receptorje drugega nevrona.

Do zdaj so bili izolirani številni transiterji (več kot 50). Acetilholin se sprošča na koncu motoričnih nevronov na živčno-mišični ploščici, na preganglijskem nevronu v avtonomnem živčnem sistemu in na postganglijskem parasimpatičnem nevronu.

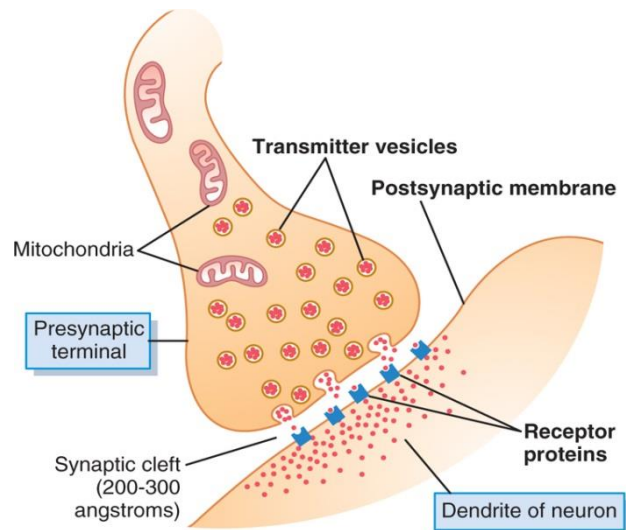
Noradrenalin obstaja v hipotalamusu, možganskem deblu, v locusu ceruleusu in v postganglijskih simpatičnih nevronih.

Dopamin se sprošča v substantii nigri in ima zaviralno funkcijo.

GABA je inhibitorni nevrottransmitter, ki se nahaja v hrbtenjači, cerebelumu, bazalnih ganglijah in korteksu. Skozi receptorje GABA delujejo anestetiki.

Glutamat se nahaja v senzoričnih poteh in povzroča vzbujenje.

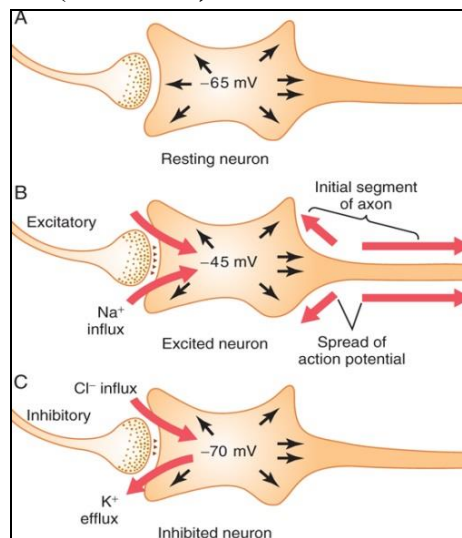
Serotonin se nahaja v možganskem deblu in regulira spanje ter zavira bolečino (slika 6.12.).



Slika 6.12. Fiziološka anatomija sinapse.

(Vir: Hall JE ed. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 12th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011)

2. **Električne sinapse:** zanje je značilno, da se električni impulz prenaša neposredno preko ionskih kanalčkov (slika 6.13.).



Slika 6.13. Nevroni v fazi mirovanja, v fazi prenosa impulza in v fazi zaviranja električnega impulza.

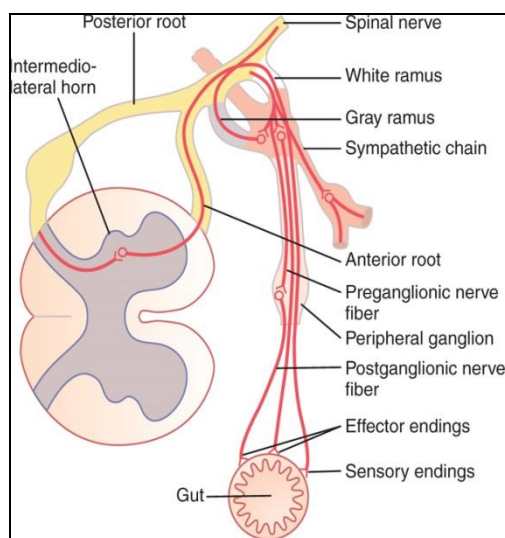
(Vir: Hall JE ed. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 12th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011)

6.2.4. Avtonomni živčni sistem

Anesteziologi v številnih situacijah uporabljamo zdravila, ki delujejo na simpatični in parasimpatični živčni sistem, zato moramo dobro poznati njihovo fiziologijo in farmakologijo.

Avtonomni živčni sistem kontrolira večino visceralnih funkcij telesa in naša volja ne vpliva

na njegovo delovanje. Nadzoruje in uravnava krvni tlak, funkcijo črevesja, mehurja, srca, telesno temperaturo in številne druge funkcije. Avtonomni živčni sistem uravnava delovanje gladkih mišic, žlez in notranjih organov. Večinoma se nahaja v hrbtenjači, možganskem deblu in hipotalamusu in uravnava delovanje organov preko visceralnih refleksov. Avtonomni živčni sistem se deli na simpatični in parasimpatični. Simpatične živčne niti izhajajo iz hrbtenjače na višini od T₁ do L₂ kot preganglijski nevroni, se preklapljajo v prevertebralnih simpatičnih ganglijih in se kot postganglijski nevron nadaljujejo v spinalnem živcu. Telesa preganglijskih nevronov se nahajajo v lateralnih rogovih hrbtenjače. Simpatično nitje so vlakna C. Preganglijsko simpatično nitje po izstopu iz hrbtenjačnega kanala zapusti spinalne živce preko rami communicantes albi, ki se končujejo v paravertebralnih ganglijih, ki so povezani v truncus sympathicus. Nitje, ki se preklapi v gangliju, zapuša ganglij kot ramus communicans griseus in se spet pridruži spinalnemu živcu. Na ta način vsi spinalni živci vsebujejo postganglionarno simpatično nitje za kožo in krvne žile okončin in trupa (slika 6.14.).

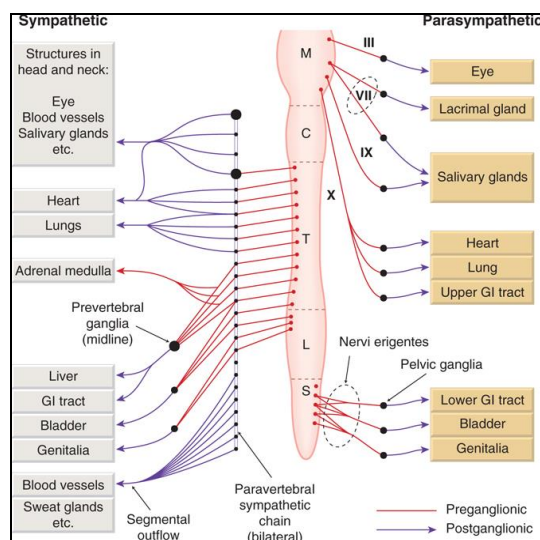


Slika 6.14. Živčne povezave med hrbtenjačo, spinalnim živcem, simpatičnimi gangliji in postganglijskimi simpatičnimi vlakni.

(Vir: Hall JE ed. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 12th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011)

Postganglionarno nitje potuje z veliki arterijami: aorta, a. carotis, a. subclavia in a. iliaca. Postganglionarno nitje lahko samostojno potuje v visceralne organe. Tak način prenosa je značilen za srce, bronhije in požiralnik.

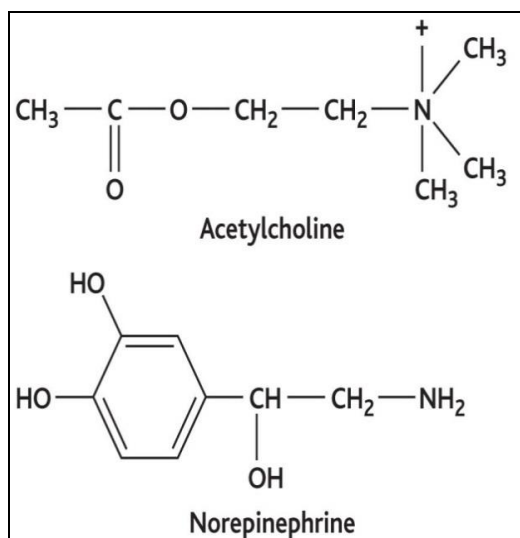
Parasimpatični živčni sistem zapuša CŽS s kranialnimi živci III., VII., IX. In X. 75 % parasimpatičnih vlaken se nahaja v vagalnem živcu in inervira organe v prsnem košu ter trebušni votlini. Vagalni živec zagotavlja parasimpatično nitje za srce, pljuča, požiralnik, želodec, tanko črevo, zgornji del debelega črevesja, jetra, žolčnik, trebušno slinavko, ledvice in zgornji del maternice. Sakralni del parasimpatikusa preko sakralnega plexusa inervira spodnji del debelega črevesja, danko, sečni mehur, maternico in spolovila (slika 6.15.).



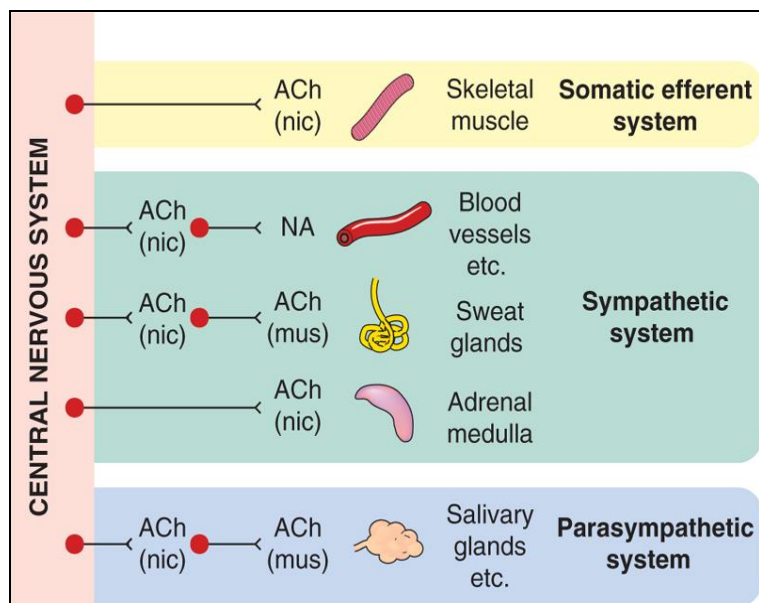
Slika 6.15. Delovanje avtonomnega živčnega sistema.

(Vir: Ritter J, Flower R, Henderson G, Rang H eds. Rang & Dale's pharmacology. 7th edn. Churchill Livingstone, 2011.)

Simpatično in parasimpatično živčevje izloča dva glavna živčna transiterja: acetilholin in noradrenalin (sliki 6.16.in 6.17.).



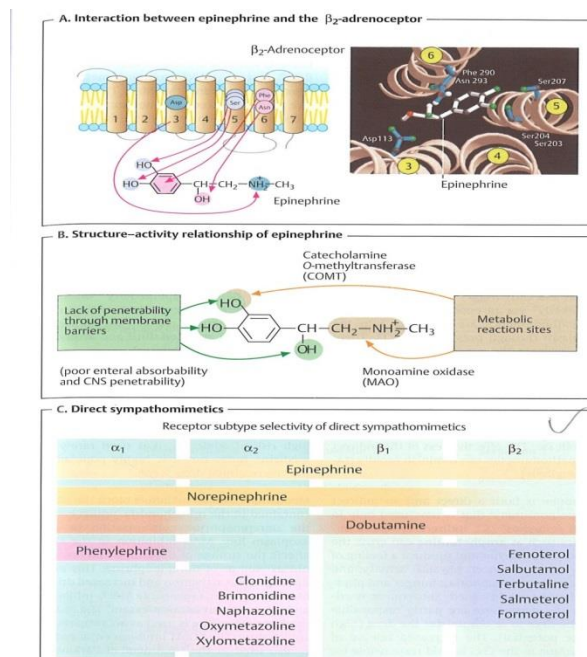
Slika 6.16. Molekularna struktura acetilholina in noradrenalina.



Slika 6.17. Mesta izločanja acetilholina in noradrenalina.

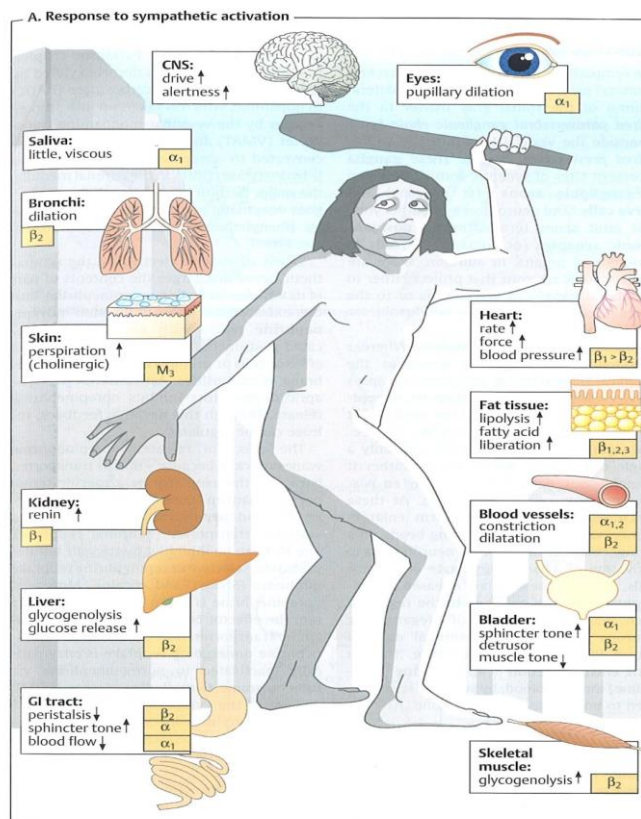
(Vir: Ritter J, Flower R, Henderson G, Rang H eds. Rang & Dale's pharmacology. 7th edn. Churchill Livingstone, 2011.)

Vlakna, ki na svojem koncu izločajo acetilholin, se imenujejo holinergična vlakna. Vlakna, ki na svojih končičih izločajo noradrenalin, se imenujejo adrenergična vlakna. Vsi preganglijski nevroni simpatičnega in parasimpatičnega sistema izločajo acetilholin. Postganglijski nevroni parasimpatičnega sistema izločajo acetilholin, medtem ko postganglijski nevroni simpatičnega sistema izločajo noradrenalin. Noradrenalin in adrenalin učinkujeta na adrenergičnih receptorjih (alfa 1, alfa 2, beta 1, beta 2 in beta 3) (slika 6.18.).



Slika 18. Delovanje simpatikomimetikov.

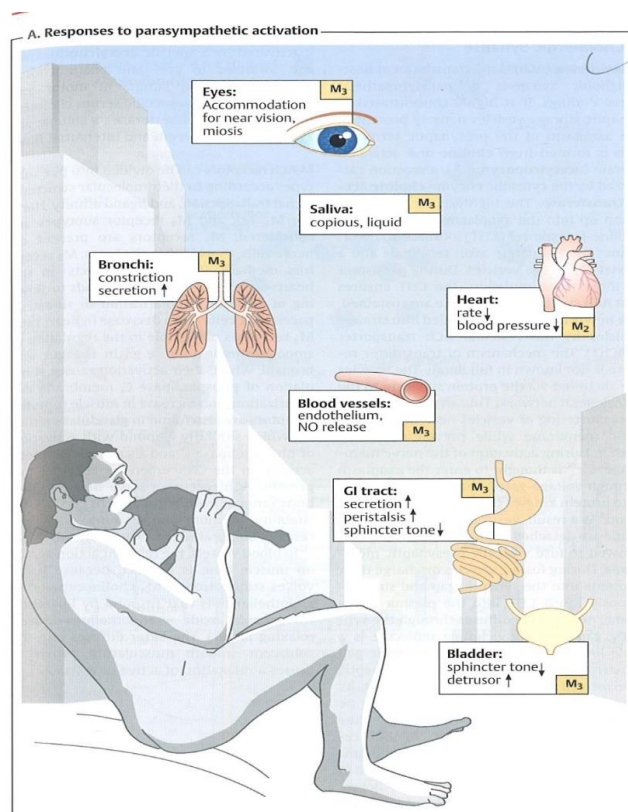
Simpatikomimetiki dražijo adrenergične receptorje. Simpatični sistem se aktivira v stanju stresa in povečuje funkcijo organov s povečano porabo energije (slika 6.19.).



Slika 6.19. Aktivacija simpatičnega sistema.

Stimulacija receptorja alfa 1 povzroča vazokonstrikcijo, stimulacija receptorja alfa 2 simpatikolizo, stimulacija receptorja beta 1 deluje pozitivno kronotropno in inotropno, stimulacija receptorja beta 2 povzroča bronhodilatacijo.

Parasimpatični živčni sistem regulira procese, ki so povezani z ohranjanjem energije (hranjenje, prebava, prebavljanje, absorpcija in skladiščenje). Ti procesi delujejo v fazi mirovanja, ko je zvišan tonus bronhialnih mišic in znižana srčna aktivnost. Povečano je izločanje sline in sokov prebavnega trakta, pospešena je črevesna peristaltika (slika 6.20.).



Slika 6.20. Delovanje parasimpatičnega sistema.

Telesa parasimpatičnih preganglijskih nevronov se nahajajo v možganskem deblu in v sakralnem delu hrbtenjače.

Acetilholin se izloča na postganglijskih parasimpatičnih živčnih končičih. Obstajajo muskarinski holinergični receptorji (M1 v možganih, M2 v srcu, M3 v bronhijih in črevesju). Nikotinski holinergični receptorji se nahajajo v ganglijih in na živčno-mišični ploščici (tabeli 6.1. in 6.2.).

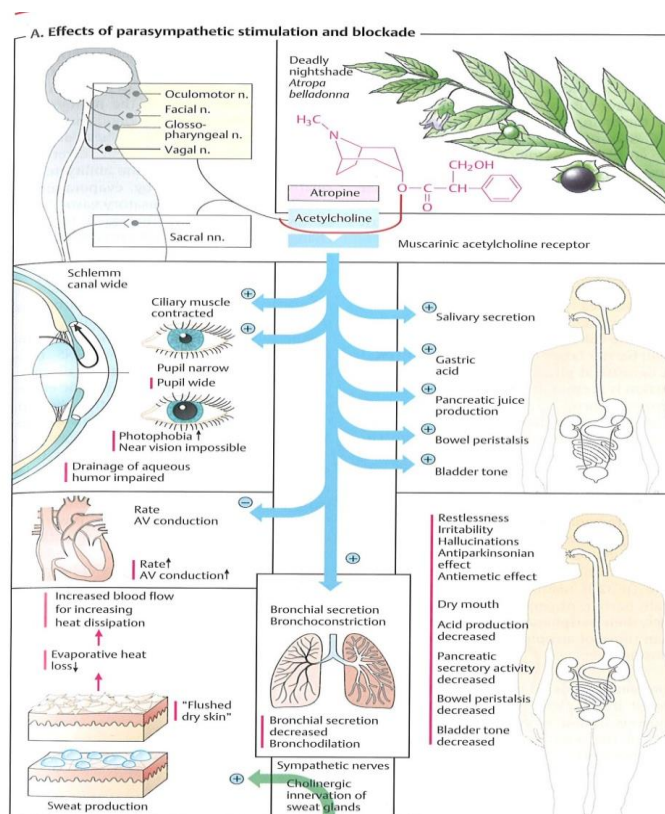
Nikotinski	Muskarinski
Živčnomišična ploščica	Srce
Gangliji	Pljuča
CŽS	Prebavni sistem
Agonist: acetilholin, sukcinilholin	Sečni mehur
Antagonist: nedepolarizantni mišični relaksant; trimetafan	Žleze z zunanjim izločanjem
	CŽS
	Agonist: acetilholin, metaholin
	Antagonist: atropin, skopolamin, ipratropium

Tabela 6.1. Holinergični receptorji

Simpatici	Parasimpatici
Srce – zviša frekvenco in poveča moč kontrakcije	Srce – zniža frekvenco, zmanjša moč kontrakcije
Ožilje – vazokonstrikcija	Ožilje – vazodilatacija
Bronhiji – ni oživčenosti	Bronhiji – zožitev
Prebavni trakt – zmanjša peristaltiko	Prebavni trakt – zviša peristaltiko
Sečni mehur – povzroča relaksacijo	Sečni mehur – povzroča kontrakcijo
Povzroča ejakulacijo	Povzroča erekcijo
Znojnice – izločanje znoja	Znojnice – ni učinka
Ledvice – izločanje renina	Ledvice – ni učinka
Jetra – glukoneogeneza, glikogenoliza	Jetra – ni učinka

Tabela 6.2. Učinki avtonomnega živčnega sistema

Znani direktni parasimpatikomimetiki so acetilholin, metaholin in pilokarpin. Indirektni parasimpatikomimetiki, ki delujejo tako, da inhibirajo acetilholinesterazo so fizostigmin, neostigmin in organofosfati. Parasimpatikolitik oz. antagonist na muskarinskih receptorjih je atropin oz. skopolamin (slika 6.21.).



Slika 6.21. Učinki parasimpatične stimulacije in blokade.

6.3. NADZOR OKSIGENACIJE MOŽGANOV

Zmanjšanje perioperativne obolevnosti in umrljivosti je še vedno velik izziv za zdravnike in zdravstveno-zavarovalniške sisteme. Uporaba različnih tehnik nadzora življenjskih funkcij, kot so globina anestezije, ocena hemodinamskega statusa bolnika in tkivna oksigenacija, lahko izboljšajo preživetje visokorizičnih kirurških bolnikov. Merjenje regionalne cerebralne oksigenacije lahko zmanjša kognitivne disfunkcije po srčni kirurgiji. V Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana je letno 5000 bolnikov podvrženo velikim kirurškim posegom. Če predpostavimo, da 10 % od teh bolnikov razvije težje perioperativne zaplete, in da dan hospitalizacije na oddelku za intenzivno zdravljenje stane okrog 3500 EUR, lahko izračunamo, kako lahko s primernim monitoringom in preprečevanjem zapletov zmanjšamo stroške zdravljenja.

6.3.1. Near-infrared spectroscopy

Near-infrared spectroscopy (NIRS) temelji na merjenju koncentracije oksigeniranega in deoksigeniranega hemoglobina v mešani krvi v frontalnih režnjih velikih možganov (slika

6.22.).



Slika 6.22.. Aparat za NIRS.

Ta tehnika uporablja princip optične spektrofotometrije, ki temelji na principu, da so biološki materiali, vključno z lobanjo, prepustni za »near-infrared spectrum«. NIRS prodira skozi tkivo v globino 2–3 cm. Oksigenirani (800–850 nm) in deoksigenirani (650–800 nm) hemoglobin absorbirata žarke različnih valovnih dolžin. V frontalnih režnjih velikih možganov kapilarna kri vsebuje 75 % venske krvi in 25 % arterijske krvi. Regionalno saturacijo hemoglobina (rSO_2) NIRS meri s pomočjo posebnih elektrod, nameščenih na čelo bolnika, pri čemer ena elektroda oddaja infrardeče žarke, druga pa jih sprejema (slika 6.23.).

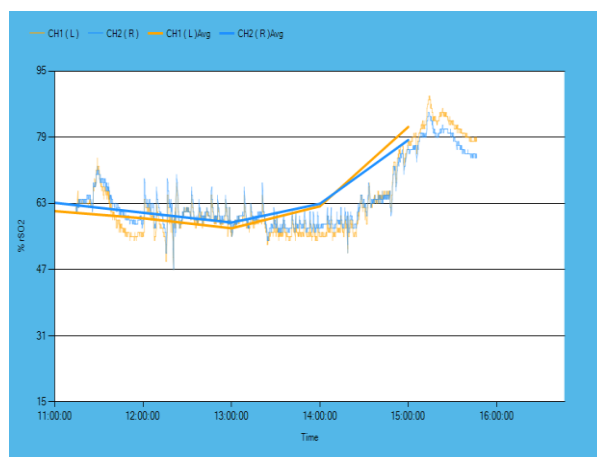


Slika 6.23. Bolnik med merjenjem cerebralne oksimetrije.

▪ Klinična uporaba

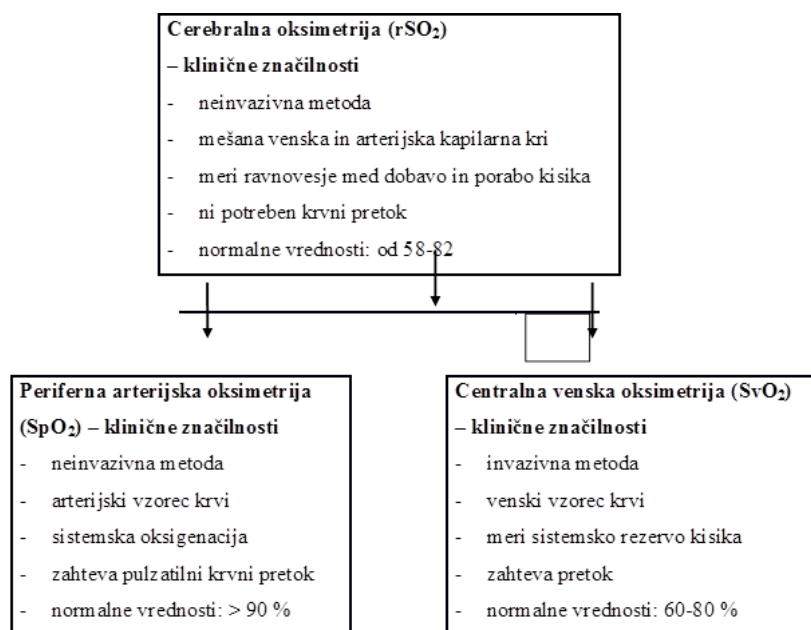
Metoda cerebralne oksimetrije se uporablja pri starejših bolnikih, pri katerih preprečujemo razvoj pooperativnih kognitivnih disfunkcij v srčni kirurgiji, pri velikih kirurških posegih na ožilju, pri kirurških posegih v sedečem položaju, pri poškodbah glave, pri interventnih

posegih na cerebralnem ožilju (slika 6.24.).



Slika 6.24. Grafični prikaz cerebralne oksimetrije med operacijo venčnega ožilja s srčno pljučnim obvodom.

Čeprav so možgani eden od najbolj občutljivih vitalnih organov za hipoksijo, so v klinični praksi najmanj monitorirani. Študija je pokazala, da obstaja signifikantna korelacija med regionalno cerebralno oksigenacijo rSO_2 in jugularno bulbarno vensko oksigenacijo, medtem ko korelacija ni tako značilna med rSO_2 in periferno arterijsko saturacijo SaO_2 (5; slika 6.25.).



Slika 6.25. Primerjava cerebralne oksimetrije s periferno arterijsko oksimetrijo in centralno vensko oksimetrijo

(Vir: Kim MB et al, J Clin Monitoring & Computing 2000;16:191-9).

V prospektivni randomizirani študiji so Casati in sodelavci dokazali, da pri starostnikih, operiranih na prebavilih, uporaba cerebralne oksimetrije NIRS s terapevtskimi ukrepi preprečuje razvoj pooperativnih kognitivnih disfunkcij. Pri bolnikih, operiranih na srcu, uporaba cerebralne oksimetrije signifikantno zmanjša pojavnost možganske kapi, zmanjša trajanje pooperativne mehanske ventilacije in čas hospitalizacije. V študiji so Murkin in sodelavci dokazali, da sta perioperativna mortaliteta in morbiditeta bili signifikantno nižji v skupini, kjer so uporabljali monitoring NIRS. Cerebralna oksimetrija pri bolnikih, operiranih na karotidnih arterijah, zmanjša pojavnost perioperativne cerebralne ishemije.

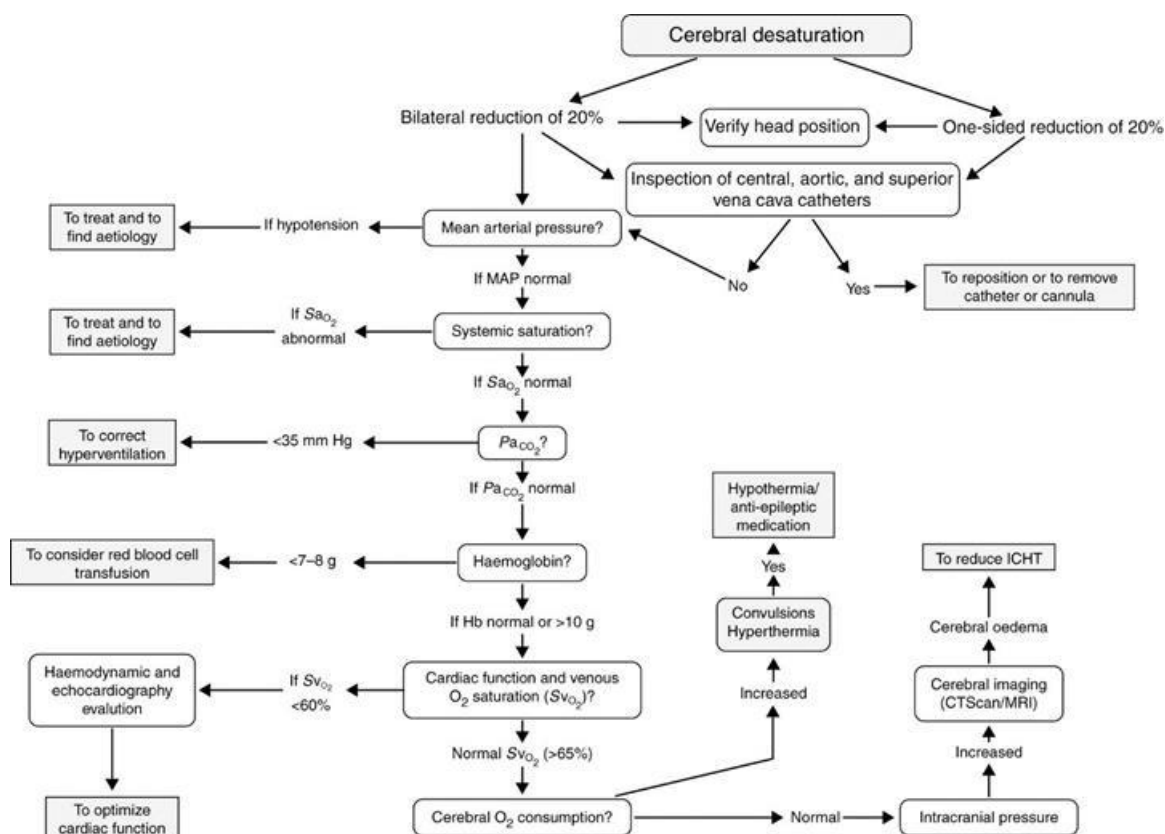
▪ **Vzroki neadekvatne možganske saturacije**

Najbolj pogosti vzroki so hipotenzija, znižanje minutnega volumna srca, naraščanje koncentracije CO₂ v krvi, poslabšanje pljučne funkcije, povišanje metabolizma in temperature možganov, motnje v lokalnem pretoku krvi, znižanje koncentracije hemoglobina, motnje v avtoregulaciji, plitva anestezija, obstrukcija krvnega pretoka zaradi napačne lege arterijskih in venskih kanil pri EKC. Pri bolnikih z moteno cirkulacijo v področju možganskih baz (circulus arteriosus Willisi) lahko pride tudi do cerebralne desaturacije.

▪ **Ukrepi in terapija**

Ukrepi in terapija temeljijo na odstranitvi vzrokov neadekvatne možganske cirkulacije:

- popraviti položaj glave in položaj intravenskih in arterijskih kanil;
- povečati globino anestezije;
- znižati temperaturo možganov;
- zvišati krvni tlak;
- povečati minutni volumen srca;
- povečati arterijsko koncentracijo CO₂ v okviru fizioloških mej;
- povečati koncentracijo vdihanega kisika;
- povečati hematokrit ...



Slika 6.26. Predlagani algoritem za popravu nizkega rSO₂

(Vir: Denault A, Deschamps A, Murkin JM. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;11(4):274-81).

6.3.2. Zaključek

Čeprav razvoj in klinična uporaba cerebralne oksimetrije trajata približno že dve desetletji, je to še vedno premalo uporabljena metoda nadzora cerebralne oksigenacije. Sicer smo razvili zelo prefinjene tehnološke metode nadzora funkcij srca in ožilja, ledvic, pljuč, acidobaznega statusa itd., vendar je funkcija naših »sivih celic« med anestezijo še vedno premalo raziskana. V prihodnje je treba pozornost in raziskave usmeriti v nadzor osrednjega živčevja.

6.4. Literatura

1. Hall JE ed. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. 12th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011.
2. Luellmann H, Mohr K, Hein L eds. Pocket atlas of pharmacology. 4th edn. Stuttgart, NewYork: Thieme, 2011.
3. Ritter J, Flower R, Henderson G, Rang H eds. Rang & Dale's pharmacology. 7th edn. Churchill Livingstone, 2011.
4. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008;372:139-44.
5. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, et al. Early goal-directed therapy after major surgery

- reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial (ISRCTN38797445). *Critical Care* 2005;9:R687-R693.
6. Green D, Paklet L. Latest developments in peri-operative monitoring of the high-risk major surgery patient. Review. *International Journal of Surgery* 2010;8:90-9.
 7. Slater JP, Guarino T, Stack J, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;87:36-45.
 8. Kim MB, Ward DS, Cartwright CR et al. Estimation of jugular venous O₂ saturation from cerebral oximetry or arterial O₂ saturation during isocapnic hypoxia. *J Clin Monitor* 2000;16:191-9.
 9. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P et al. Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. *Anesth Analg* 2005;101:740-7.
 10. Goldman S, Sutter F, Ferdinand F et al. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgery patients. *Heart Surg Forum* 2004;7(5):1062-7.
 11. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Brit J Anaesth* 2009;103 (Suppl. I):i3-i13.
 12. Pennekamp CWA, Bots ML, Kappelle LJ, Moll FL, de Bruijn GJ. The value of near-infrared spectroscopy measured cerebral oximetry during carotid endarterectomy in perioperative stroke prevention. A review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:539-45.
 13. Denault A, Deschamps A, Murkin JM. A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;11(4):274-81.

7. Osnove EEG za anesteziologe, nadzor globine splošne anestezije in kognitivna disfunkcija v perioperativnem obdobju

doc. dr. **Andreja Möller Petrun**, dr. med., DESAIC

Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin
Univerzitetni klinični center Maribor

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo
Medicinska fakulteta. Univerza v Mariboru

Izvleček

Merjenje globine splošne anestezije je zaradi širokega spektra farmakodinamičnih lastnosti različnih anestetikov, analgetikov, mišičnih relaksantov ter drugih zdravil, ki jih uporabljamo med splošno anestezijo, precej težko. Desetletja so anesteziologi globino anestezije ocenjevali z opazovanjem različnih fizioloških spremenljivk. Na tržišču je na voljo vedno več komercialnih monitorjev, ki s pomočjo zajemanja ter procesiranja EEG signalov nad čelnima režnjema možganov ocenjujejo globino anestezije. Ob dobrem poznavanju njihovih omejitev je merjenje globine anestezije s pomočjo monitorjev relativno zanesljivo, predvsem pri intravenski anesteziji s propofolom. V zadnjih nekaj letih se kopičijo podatki o tem, da imajo taki monitorji poleg nadzora globine anestezije velik potencial za odkrivanje že prisotnih ali novonastalih kognitivnih motenj v perioperativnem obdobju ter za napovedovanje pojava pooperativnega delirija.

Glavne besede: splošna anestezija, EEG, spektrogram, bispektralni indeks, kognitivna disfunkcija, pooperativni delirij

Abstract

Since general anesthetics, analgetics, muscle relaxants, and other drugs, used during general anesthesia, have a broad spectrum of pharmacodynamic actions, measuring anesthetic depth is not a simple task. For decades, anesthesiologists were using different physiologic variables to assess the depth of anesthesia. There are now many commercial monitors for measuring the depth of anesthesia available, based on tracking and processing EEG signals over the frontal lobes of the brain. These monitors are a useful tool for measuring the depth of anesthesia if taking all their limitations into account, especially in total intravenous anesthesia with propofol. In the last few years, there is growing evidence that such monitors can be also used to detect the preoperative and postoperative cognitive dysfunction and to anticipate the incidence of postoperative delirium.

Keywords: general anesthesia, EEG, spectrogram, cognitive dysfunction, postoperative delirium

7.1. Uvod

Čeprav so možgani glavni tarčni organ splošnih anestetikov, pri predoperativnem pregledu v nasprotju z drugimi organskimi sistemi le redko ali sploh ne preverjamo njihove funkcije. Preverjanje kognitivnih funkcij zaenkrat ni omenjeno v nobenih smernicah, prav tako nimamo priporočil v zvezi z optimalnim načinom vodenja splošne anestezije za ohranjanje kognitivnih funkcij, predvsem pri starejših bolnikih. Številni anesteziologi že uporabljajo komercialno dostopne monitorje za nadzor globine anestezije, ki temeljijo na zajemanju EEG valov nad čelnima režnjema možganov, saj je zavedanje med splošno anestezijo eden od glavnih strahov bolnikov. Novejši podatki iz literature kažejo na to, da ima uporaba takih monitorjev tudi velik potencial za odkrivanje bolnikov z že okrnjenimi kognitivnimi funkcijami pred operacijo (kot presejalno orodje), optimiziranje globine anestezije (izogibanje preplitvi in pregloboki anesteziji) ter odkrivanje bolnikov z dejavniki tveganja za pooperativni delirij, dolgoročno okrnjene spoznavne funkcije in demenco (1-4).

7.2. Opredelitev splošne anestezije

Beseda anestezija izhaja iz grščine in pomeni v dobesednem pomenu »brez občutenja« (»an« pomeni brez, »aesthesia« pomeni občutenje). Splošna anestezija pomeni, da se bolnik ne zaveda (nezavest), ne spominja posega (amnezija), ne občuti bolečine (analgezija) in se ne premika. Po definiciji Ameriškega anesteziološkega združenja je splošna anestezija reverzibilna, z zdravlili povzročena odsotnost zavesti, ki se ne povrne niti ob prisotnosti bolečih ali kakih drugih dražljajev (5).

Vrednotenje globine (kvalitete) anestezije je precej težka naloga, saj splošni anestetiki ne vplivajo le na možgansko skorjo, subkortikalne strukture ter zavedni del živčevja, ampak tudi na avtonomno živčevje. Vpliv na delovanje avtonomnega živčevja ter s tem na hemodinamiko je odvisen od posameznega anestetika in je včasih tudi precej nepredvidljiv (6). Kljub dolgoletni uporabi splošnih anestetikov ter nenehnemu razvoju farmakologije in molekularne biologije natančni mehanizmi delovanja inhalacijskih anestetikov ter ketamina še vedno niso popolnoma pojasnjeni.

V slovenskem jeziku sta si pojma zavest (angl. »consciousness«) in zavedanje (angl. »awareness«) precej podobna in se pogosto napačno uporabljata, čeprav se njun pomen precej razlikuje. O implicitnem zavedanju govorimo, ko je človek pri polni zavesti, pa se kljub temu določenih stvari ne zaveda. Tak primer je hoja, med katero smo praviloma pri zavesti, pa se samega izvajanja gibov, ki so za to potrebni, večinoma sploh ne zavedamo. Po drugi strani je možno, da si človek dogodka, ki se ga je eksplicitno zavedal (bil zavesten v ožjem pomenu besede), kasneje ne more eksplicitno priklicati v spomin (7,8).

Številni dogodki se nam implicitno zapišejo v spomin, brez da bi se tega zavedali, prikličemo pa jih lahko s pomočjo hipnoze. Neprijetni implicitno shranjeni dogodki pogojujejo nočne more ter posttravmatski stresni sindrom.

Po podatkih iz literature se zavest (budnost) in zavedanje med splošno anestezijo pojavljata od 1 na 600 do 1 na 19.000 splošnih anestezij. Širok razpon pojavnosti je možno razložiti s tem,

da je budnost v raziskavah različno definirana in ugotovljena (eksplicitno in implicitno zavedanje) (9). Zavedanje je vedno posledica nezadostne anestezije, h čemur vodijo različni vzroki, med drugim tudi človeške napake. Vzrok je lahko tehnične narave, kot je nepravilno delovanje infuzijske črpalke, anestezijskega aparata, dislokacija intravenske kanile, napačno odmerjanje anestetika... Lahko je posledica genetsko pogojene zmanjšane dovzetnosti za delovanje splošnih anestetikov ali pa posledica indukcije metabolnih poti z drugimi zdravili, alkoholom ali nedovoljenimi poživili. Možnost za zavedanje med splošno anestezijo povečujejo tudi določena stanja, kot so zelo nujne operacije, hemodinamsko nestabilni bolniki, nosečnice, ki potrebujejo nujni carski rez, otroci. Prav tako je možnost zavedanja večja med uvodom v anestezijo ter med zbujanjem iz anestezije, saj je spreminjanje koncentracije anestetika v možganih takrat največje. Dodatno tveganje poveča uporaba mišičnih relaksantov ali totalne intravenske anestezije.

7.3. Klinično ocenjevanje globine anestezije

Globina splošne anestezije sovпада s stopnjo depresije centralnega živčnega sistema, ki ga povzroči splošni anestetik. Odvisna je od potentnosti (moči) anestetika in od njegove koncentracije v tarčnem organu (možganih). Z razvojem različnih tehnoloških možnosti so se predvsem v zadnjih dveh desetletjih pojavili različni komercialni monitorji za določanje globine anestezije.

Že leta 1847 sta John Snow in Francis Plomley poskušala opredeliti globino anestezije, razdelila sta jo na 5 stopenj (10). Prvo in vse do devetdesetih let dvajsetega stoletja veljavno klasifikacijo je postavil Arthur Ernest Guedel 1937 (10). Temeljila je na čisti etrski anesteziji in s pojavom mišičnih relaksantov in intravenske anestezije ni imela več uporabne vrednosti. Poznavanje omenjene lestvice nam kljub obsoletnosti pomaga pri boljšem razumevanju učinkov inhlacijskih anestetikov. Guedel je opisal štiri stopnje anestezije:

- I. stopnja analgezije in dezorientacije
- II. stopnja vznemirjenosti (ekscitacije) ali delirija (nevarnost laringospazma in bronhospazma!)
- III. stopnja kirurške anestezije, ki jo je razdelil na 4 ravni
- IV. stopnja od popolne mišične paralize do smrti

Joseph F. Artusio je leta 1954 dopolnil Guedelovo klasifikacijo tako, da je I. stopnjo razdelil na 3 ravni (11). Na prvi ravni je bolnik brez amnezije ali analgezije. Na drugi ravni je bolnik popolnoma amnestičen, analgezija je le delna. Na tretji ravni je bolnik popolnoma amnestičen in brez bolečin.

Anesteziologi so desetletja globino splošne anestezije ocenjevali na podlagi fizioloških spremenljivk kot so srčni utrip, krvni tlak, solzenje, potenje, širina zenic, izguba palpebralnega refleksa... Poleg anestetikov in opioidov nanje vplivajo še številni drugi dejavniki: tako beta blokatorji ali ondasetron vplivajo na srčni utrip, ACE inhibitorji na krvni tlak. Skrbno opazovanje fizioloških spremenljivk je še vedno pomemben del vodenja dobre anestezije. Pri tem je ključnega pomena, da bolnikove fiziološke spremenljivke vedno tolmačimo kot del celotne klinične slike, parametrov, ki jih prikazuje monitor za merjenje

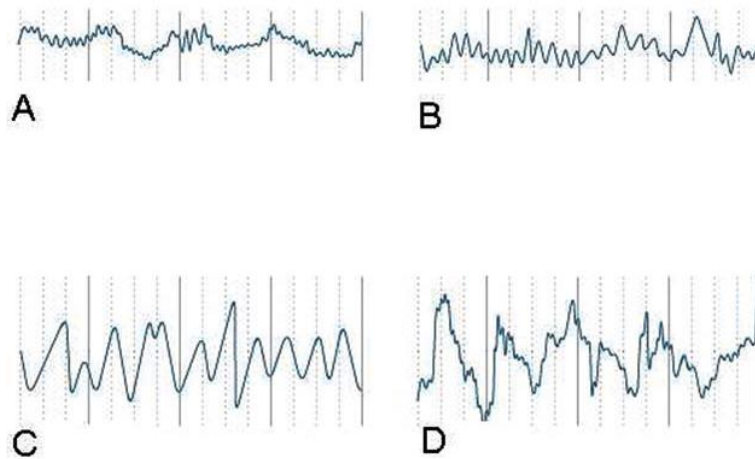
globine anestezije, in ob upoštevanju zdravil, ki smo jih uporabili.

7.3. Tehnike merjenja globine anestezije

Tehnika, pri kateri iz krvnega obtoka pred dajanjem mišičnega relaksanta osamimo podlaht, s katero naj bi bolnik opozoril na svojo budnost med anestezijo, je neke vrste zlati standard za ugotavljanje zavedanja med splošno anestezijo, vendar je za vsakdanjo prakso neuporabna (12). Tehnika ni le neprijetna za bolnika, ampak zahteva tudi precej časa in pozornosti za izvajanje. Z omenjeno tehniko ne moremo zagotovo izključiti ali gre za refleksne gibe ali bolnik dejansko hoče sporočiti svoje zavedanje (13,14).

7.3.1. EEG in splošna anestezija

Za boljše razumevanje delovanja komercialnih monitorjev za nadzor globine anestezije je potrebno poznati osnovne značilnosti EEG-ja. Poznamo štiri tipe valov (slika 7.1.).



Slika 7.1. EEG-valovi: A – valovi beta (14–30 Hz), B – valovi alfa (8–13,9 Hz), C – valovi theta (4–7,9 Hz) in D – valovi delta

Klasično snemanje večkanalnega EEG-ja ima v operacijski dvorani, prostoru za prebujanje ali enoti intenzivne terapije pomembne praktične omejitve: kape z elektrodami pogosto tehnično ni možno ustrezno namestiti, na posnetek vplivajo različni moteči dejavniki v operacijski dvorani (električni nož, hrup, premiki ipd), kompleksnost surovega EEG posnetka za ustrezno tolmačenje zahteva poglobljeno znanje. Po novjših podatkih iz literature pa dobimo uporabne podatke tudi iz snemanja EEG valov nad čelnima režnjema s pomočjo čelnih 2 ali 4-kanalnih elektrod komercialnih monitorjev (2-4). Za zanesljivo merjenje EEG je potrebno dobro poznavanje uporabljenega tipa monitorja, ustrezno nameščanje elektrod, preprečevanje motečih dejavnikov, čimboljše odstranjevanje artefaktov s strani samega monitorja ter preverjanje kvalitete signala s strani uporabnika.

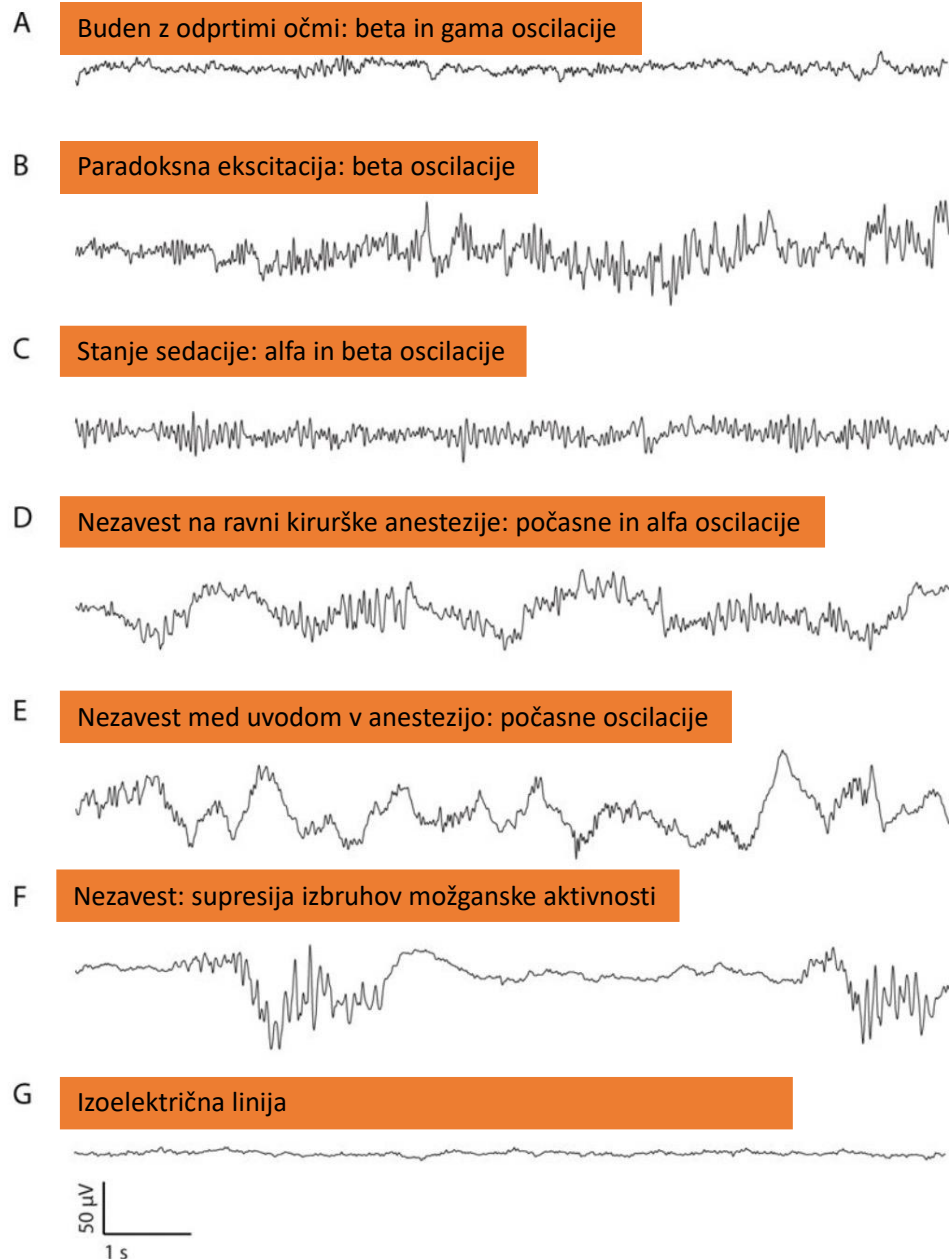
Že v 40. letih prejšnjega stoletja je Gibbs s sodelavci ugotovil, da pride med splošno anestezijo do sprememb v EEG-ju (15). Pri budnem zdravem človeku z zaprtimi očmi

prevladujejo valovi alfa, v plitvi anesteziji valovi beta (paradoksna ekscitacija), ki jih je s poglobljanjem anestezije vse manj. V globoki anesteziji prevladujejo počasni valovi delta in alfa, pri inhalacijskih anestetikih dodatno tudi theta. Tako je stanje je zaželeno, saj je povezano z zelo nizko pojavnostjo premikanja bolnika ter možnostjo eksplicitnega zavedanja (16,17). Pri odsotnosti možganske aktivnosti se pojavi električna izolacija (izbruh tišine, angl. burst suppression), pred to stopnjo pa se izbruhi tišine izmenjujejo z izbruhi možganske aktivnosti: delta in/ali alfa valovi (slika 7.2.) (1, 18).

7.4. EEG ter spremembe v kognitivnih funkcijah v perioperativnem obdobju

V zadnjih letih izsledki kliničnih raziskav vse bolj kažejo na povezavo med spremembami v EEG-ju pred, med in po splošni anesteziji ter pojavom delirija in kognitivne disfunkcije v pooperativnem obdobju (1,4,19). Pooperativni delirij je najpogostejši pooperativni zaplet pri starejših in je povezan s povišano obolevnostjo ter umrljivostjo (1). V razvitem svetu je namreč kar tretjina bolnikov, ki potrebujejo operacijo, starejša od 65 let (20). Schüßler in sod. so ugotovili povezavo med značilnostmi bazalnega EEG posnetka z odprtimi in zaprtimi očmi pred splošno anestezijo ter pooperativnim delirijem (21). Tako imajo npr. zdravi ljudje med mirovanjem z zaprtimi očmi prevladujoče alfa valove (angl. resting-state EEG alpha power) v parietalnih in okcipitalnih predelih možganov, medtem ko imajo ljudje z nevrokognitivno disfunkcijo prevladujoče delta in theta valove. Podrobneje so specifične spremembe EEG-ja opisane v preglednem članku Berger in sod. (1). V omenjenem članku smatrajo avtorji anestezijo, operacijo in pooperativno hospitalizacijo pri starejših kirurških bolnikih kot nekakšen »stresni test« za starajoče se možgane. Omenjeni avtorji priporočajo perioperativno spremljanje EEG-ja nad frontalnima režnjema z enim od komercialnih monitorjev (med, pred in po anesteziji) ne le za prilagajanje ustrezne globine splošne anestezije, ampak tudi za odkrivanje bolnikov, ki imajo večjo možnost razvoja pooperativne nevrokognitivne disfunkcije ter delirija v ožjem pomenu besede (1).

Zmanjšana pojavnost alfa valov (angl. »decreased alpha power«) in povečana pojavnost izbruhov tišine med splošno anestezijo s propofolom ali inhalacijskimi anestetiki je prav tako povezana s predoperativno kognitivno disfunkcijo ter večjo možnostjo za pojav pooperativnega delirija (22-24). Obstaja tudi povezava med zmanjšano kompleksnostjo EEG-ja med splošno anestezijo in pojavom delirija (25). Tudi v fazi zbujanja iz anestezije so določeni vzorci v EEG posnetku povezani s pojavom pooperativnega delirija (1).



Slika 7.2. Spremembe EEG pri različnih stopnjah sedacije/anestezije s propofolom.

(Vir: Purdon et al. Anesthesiology. 2015 October ; 123(4): 937-60.)

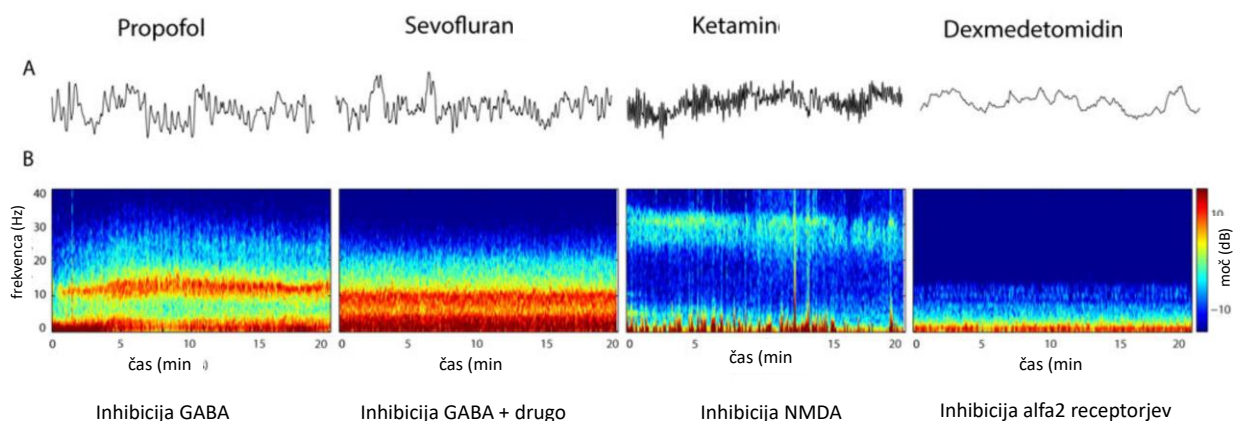
7.5. Tolmačenje surovega EEG-ja in njegovega spektrograma

Nov koncept nadziranja globine anestezije je učenje sprememb EEG-ja in njegovega spektrograma, ki je značilen za posamezne anestetike. Splošni anestetiki delujejo preko različnih receptorjev v različnih področjih možganov in podaljšane hrbtenjače ali celo na nivoju hrbtenjače (17). Za GABA-ergične splošne anestetike so npr. nad frontalnima režnjema značilne delta in alfa oscilacije, pri inhalacijskih anestetikih se dodatno pojavljajo še theta (17). Spektar je del encefalograma, razčlenjen na vse prisotne frekvence v določenem območju s pomočjo Fourjejeve analize. Spektrogram je sestavljen iz frekvenc na x osi in njihove moči v decibelih na z osi. Natančna razlaga je opisana v članku Purdon in sod (17).

Nove različice komercialnih monitorjev poleg procesiranega indeksa za oceno globine anestezije (opisano v nadaljevanju) omogočajo prikaz surovega EEG-ja in njegovega spektrograma.

Na sliki 7.2. je prikazan surov EEG, ki je značilen za različne stopnje sedacije in nezvesti sprožene s propofolom.

Na sliki 7.3. so prikazani surovi EEG signali v primerjavi s spektrogrami najpogosteje uporabljenih anestetikov: propofola, sevoflurana, ketamina in deksmedetomidina. Iz surovega EEG signala je težje razbrati razlike med posameznimi anestetiki. Spektrogram je lažje pripisati posameznemu anestetiku, oziroma njegovemu vplivu na EEG. Spektrogram je odraz specifičnega delovanja posameznega anestetika na določen receptor ter na nevronske mreže in povezave, na katere ima anestetik vpliv (17).



Slika 7.3. Spektrogrami za propofol, sevofluran, ketamin in deksmedetomidin.

(Vir: Purdon et al. Anesthesiology. 2015 October ; 123(4): 937-60.)

7.6. Komercialni monitorji za zajemanje in tolmačenje EEG signala

V devetdesetih letih prejšnjega stoletja so se na tržišču pojavili prvi monitorji, ki temeljijo na zajemanju in procesiranju EEG valov nad čelnima režnjema možganske skorje: monitor BIS (bispektralni indeks), The Narkotrend Monitor, SedLine, Patient State Index, Entropy monitor, merilci evociranih potencialov (somato-senzornih in slušnih) ter drugi.

Točen algoritem procesiranja zajetih EEG signalov je poslovna skrivnost posameznega proizvajalca. Znano je, da je princip različnih monitorjev podoben. Klinične raziskave zadnjih letih pa so pokazale, da vrednost procesiranega indeksa različnih proizvajalcev pri isti osebi (EEG-ju) ni vedno enaka (26). Primerjava vseh obstoječih monitorjev presega obseg tega prispevka in je natančneje opisana drugje (27). V raziskavah in klinični praksi se najpogosteje uporablja monitor BIS, ki je v tem prispevku podrobneje opisan.

7.6. Monitor BIS

BIS pomeni bispektralni indeks. Algoritem monitorja BIS temelji na Fourierjevem teoremu, ki pravi, da lahko vsako kompleksno krivuljo sestavimo s seštevanjem preprostih harmoničnih krivulj. S pomočjo Fourierjeve transformacije torej razčlenimo kompleksni EEG posnetek in ga izrazimo kot spekter njegovih frekvenčnih komponent (28). Bispektralna analiza je statistična tehnika, ki omogoča študij pojavov z nelinearnim značajem kot je EEG (13). Z njo ovrednotimo povezave med sinusoidnimi (harmoničnimi) komponentami EEG-ja. Pri monitorju BIS so združene procesirane časovne in frekvenčne spremenljivke EEG-ja v en sam indeks hipnotičnega stanja (bispektralni indeks), ki naj bi odražal optimalno povezavo med EEG in kliničnimi učinki hipnotikov (29). Bispektralni indeks je številčno procesiran in klinično ovrednoten parameter. Spektralna analiza omogoči določitev prispevka EEG frekvenc, ki so povezane z budnostjo (valovi alfa in beta) in frekvenc, ki so povezane z nezavestjo (valovi delta in theta). Bispektralna analiza razkriva fazno povezavo med dvema vrstama valov kot npr. med delta in theta (14). Algoritem BIS je kompleksen sistem z naprednimi tehnikami odpravljanja motnjav in definira vrednost BIS, ki nima merske enote. Vrednost BIS se razteza od 0 (izoelektrična linija na EEG) do 100 (popolnoma budna in orientirana oseba). Budni bolniki, ki predhodno niso dobili zdravil, imajo vrednost BIS v povprečju okoli 93, neodzivni pa postanejo bolniki pri vrednostih 80–75. Vrednost BIS se zmanjša tudi med fiziološkim spanjem, celo do vrednosti 30 (29).

Vrednost BIS nastaja v treh korakih v resničnem času. Pri prvem koraku monitor EEG s predprocesiranjem vsako sekundo razčlenjuje, hkrati prepozna in odstranjuje dele, ki vsebujejo motnjave (npr. EKG, mišična aktivnost...). V drugem koraku izračuna bispektralni indeks iz lastnosti EEG-ja, pridobljenih v prejšnjem koraku. Nazadnje vrednost bispektralnega indeksa dokončno popravi še z računanjem odstotka suprimiranega EEG-ja iz delov EEG-ja brez motnjav. Raziskave so pokazale sorazmerno neodvisnost vrednosti indeksa BIS od vrste hipnotika. Pri razvoju indeksa BIS so empirično določali uporabne lastnosti EEG s pomočjo analize več kot 5000 EEG oseb, ki so dobile enega ali več splošnih anestetikov, pomirjeval in opioidov, katerih globina anestezije je bila določena s standardnimi lestvicami (14, 29).

7.7. Klinična uporaba monitorja BIS

Razvoj algoritma BIS je šel skozi več faz in revizij. V klinični uporabi je na voljo več razvojnih različic monitorja, novejše imajo večjo verodostojnost izmerjene globine anestezije ter možnost prepoznavanja in odpravljanja motnjav v primerjavi s starejšimi različicami. Obstaja dvokanalni BIS monitor, pri katerih pritrdimo običajno na levo stran čela štiri samostojne elektrode – senzorje (srebro/srebrov klorid), od katerih je ena elektroda referenčna in meri elektromiografsko dejavnost čelne mišice, ostale zajemajo EEG signal, ki ga naprava pretvori v vrednost BIS. Pri kritično bolnih (npr. poškodbe glave) običajno uporabljamo štirikanalni monitor, kjer se elektrode pritrdijo na obe strani čela. Pred pritrditvijo elektrod je treba kožo razmastiti z alkoholom. Pri določenih nevrokirurških operacijah elektrod zaradi bližine operativnega polja ni možno namestiti na priporočenem mestu. Hkrati so to bolniki, kjer nas možgani kot tarčni organ splošnih anestetikov najbolj zanimajo. V teh primerih se

priporoča namestitvev elektrod preko nosnega korena (30).

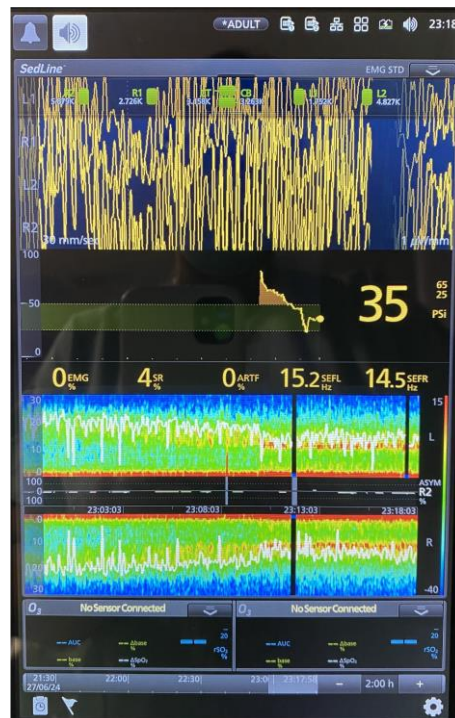


Slika 7.4. Grafični prikaz merjenih vrednosti na starejši različici monitorja BIS. Zgornja polovica monitorja: BIS – bispektralni indeks SQI – indeks kakovosti signala, EMG – aktivnost EMG, SR – supression ratio. Spodnja polovica monitorja kaže meritve vrednosti BIS v časovnem poteku.

Ne glede na število elektrod monitor grafično prikaže merjene vrednosti (Slika 4). Način grafičnega prikaza je odvisen od različice monitorja, novejšje različice BIS monitorja, Narkotrend monitorja ter SedLine prikazujejo tudi spektrogram (slika 7.5.).

Vrednost BIS bolj ali manj dobro sovпада z vrednostmi različnih lestvic sedacije ter s koncentracijo posameznega GABA-ergičnega anestetika v plazmi (31). Pri ostalih hipnotikih korelacije ni ali pa je nejasna. Sama vrednost BIS pa podobno kot MAC pri inhalacijskih anestetikih ni povezana s pojavom pooperativnega delirija (1).

Pri vrednostih pod 60 je možnost odzivnosti v smislu prebujanja in zavedanja med splošno anestezijo zelo majhna. Flaishon s sodelavci je dokazal, da se pri uvodu v anestezijo s propofolom ali tiopentalom skoraj popolnoma izgubi odgovor bolnika na govorni ukaz pri vrednosti indeksa BIS pod 60 (32). Ekman je s svojo raziskovalno skupino dokazal, da se možnost zavedanja med splošno anestezijo zmanjša z 0,18 % na 0,04 %, če vzdržujemo vrednost indeksa BIS med 40 in 60. Pri vrednostih pod 40 je izbruhov možganske dejavnosti vse manj (izbruhi tišine), dokler pri vrednosti 0 ne dobimo izolinije na EEG (33). V tem območju gre za pregloboko anestezijo in čezmerno odmerjanje hipnotikov. Pregloboka anestezija bolniku ne prinaša dodatnih koristi v smislu preprečevanja zavedanja, ima pa številne negativne učinke, saj se le stopnjujejo neželeni učinki splošnih anestetikov. Na podlagi številnih podatkov iz kliničnih raziskav se za sedacijo priporoča vzdrževanje vrednosti BIS med 65 in 85, za splošno anestezijo pa med 45 in 60.



Slika 7.5. SedLine monitor (4-kanalni monitor): na zgornji tretjini so prikazani EEG valovi 4 elektrod nad čelnima režnjema možganov v realnem času, v srednji tretjini je časovni prikaz vrednosti PSi (Patient State index), Podobno kot pri BIS so vrednosti PSi 0-100, za splošno anestezijo je optimalen razpon 25-50. Na spodnji tretjini sta spektrograma nad obema čelnima režnjema, senzor za merjenje oksigenacije možganskega tkiva (NIRS) pa ni v tem primeru ni bil uporabljen. EMG – elektromiogram, SR – suppression ratio, ARTF – odstotek artefaktov, SEFL – spectral edge frequency left– SEFR - spectral edge frequency right. SEF (angl. spectral edge frequency) je frekvenca EEG valov (merska enota so Hz), pod katero je določen odstotek (običajno 90%) frekvenc (angl. EEG power) prisotnih

Podatki o vplivu opioidnih analgetikov na BIS si precej nasprotujejo. Znano je, da remifentanil v kombinaciji s stalnim odmerkom propofola ne glede na odmere remifentanila naj ne bi imel vpliva na vrednost BIS (34). Ker opioidni analgetiki nimajo večjega vpliva na samo možgansko skorjo, ampak na noradrenergične poti, ki so subkortikalno, verjetno nimajo vpliva na vrednost BIS. Po drugi strani so v določenih raziskavah ugotovili, da opioidi v kombinaciji s propofolom vplivajo na indeks BIS oziroma na globino anestezije. Po eni strani uporaba opioidov zmanjša koncentracijo propofola, pri kateri bolniki izgubijo zavest, kar pomeni, da je vrednost BIS ob izgubi zavesti večja kot pri uvodu v anestezijo samo s propofolom. Po drugi strani pa dejansko vplivajo na vrednost BIS, ker posredno zmanjšajo odgovor možganske skorje na bolečinske dražljaje. To pomeni, da je ob bolečinskem dražljaju zvečana vrednost BIS lahko posredni znak slabe analgezije (35). Večjo uporabno vrednost ima spremljanje spektrograma, saj bolečinski dražljaji povzročajo tri tipe sprememb: pojav

beta valov (angl. »beta arousal«), paradokсни pojav delta valov (angl. »delta arousal«) in izginotje alfa valov (angl. »alpha dropout«) (45). Zaenkrat sicer ni bilo izvedenih večjih randomiziranih raziskav, ki bi pokazale pozitivni učinek odmerjanja analgetikov ob prej omenjenih spremembah v EEG med splošno anestezijo.

Veliko anesteziologov odmerja hipnotike »na pamet« do popolnega izginotja hemodinamskih refleksov in gibov, kar večinoma pomeni preveliko odmerjanje. Vloga monitorja BIS naj bi torej bila neprekinjeno spremljanje globine anestezije v resničnem času ter preprečevanje premajhnega ali prevelikega odmerjanja hipnotikov. S tem po eni strani preprečimo možnost budnosti med kirurškim posegom, po drugi pa posledice pregloboke anestezije, kot so dolgo zbujanje, nestabilnost obtočil, slabost in bruhanje ter dolgoročno celo smrt. Zanimivi so izsledki študije Monka in sodelavcev, ki govorijo o t.i. kumulativnem času globoke anestezije. Vsaka ura anestezije, ko je indeks BIS manjši od 45, naj bi namreč povečala možnost smrti v prvem pooperativnem letu za kar 24,4 % (36). Sessler in sodelavci so ugotavljali povečano smrtnost pri tako imenovanem trojčku nizkih vrednosti (angl. „triple low“): nizka vrednost BIS, nizka vrednost krvnega tlaka in nizka vrednost % MAC (minimalna alveolarna koncentracija) (37).

Ker nimamo pravega zlatega standarda za merjenje globine anestezije, so v številnih raziskavah primerjali vrednost BIS z lestvicami za ocenjevanje globine anestezije in koncentracijo hipnotika v serumu. Prišli so do ugotovitev, da vrednost BIS sovпада s koncentracijo izoflurana, propofola in midazolama v plazmi (29). Drugi avtorji so podobno ugotovili za etomidat (38).

V drugih raziskavah so primerjali vrednost BIS z zgoraj omenjeno tehniko izolacije podlahti. V vseh študijah so ugotavljali večji ali manjši odstotek budnosti v smislu premikanja roke na povelje, vendar si kasneje nobeden od bolnikov ni mogel omenjene budnosti priklicati v spomin (39) (8).

V randomiziranih kliničnih raziskavah, v katerih so primerjali vodenje anestezije s pomočjo nadzora globine anestezije in vodenje anestezije s pomočjo kliničnih znakov in standardnega nadzora življenjskih funkcij, so dokazali značilno manjšo porabo hipnotikov v primeru vodenja anestezije s pomočjo nadzora njene globine (29).

Glede možnosti zmanjšanja budnosti med operacijo so si podatki iz literature nasprotujoči. Multicentrična, dvojno slepa randomizirana študija The B-Aware Trial je namreč pokazala, da se s pomočjo nadziranja globine anestezije zmanjša možnost budnosti med operacijo kar za 81 % (40). Nasprotno je velika multicentrična študija The B-Unaware dokazala, da ni razlike med pojavnostjo budnosti, če vodimo splošno anestezijo s pomočjo merjenja BIS vrednosti (40-60) ali pa s pomočjo merjenja koncentracije inhalacijskega anestetika v izdihanem zraku 0,7-1,3 MAC) (41).

7.8. Dejavniki, ki omejujejo uporabo monitorja BIS

Z monitorjem BIS ne moremo neposredno meriti stopnje analgezije ali predvideti refleksnih odzivov na bolečinski dražljaj, kot so gibi ali hemodinamske spremembe. Na tržišču obstajajo različni monitorji, ki na podlagi merjenja več spremenljivk (EEG, utrip, tlak...) poskušajo

meriti tudi stopnjo analgezije. Vendar so si podatki o zanesljivosti iz kliničnih raziskav precej nasprotujoči.

Zaradi časovnega zamika izračunavanja vrednosti BIS, ki lahko traja tudi 30-60 s, je vrednost BIS precej nezanesljiva med uvodom v anestezijo in med zbujanjem iz splošne anestezije. Prav v teh dveh delih anestezije je največ možnosti za budnost in zavedanje bolnika, naj si bo implicitno ali eksplicitno.

Da lahko rokuronij in sukcinilholin zmanjšata vrednost BIS, je pokazala raziskava na 11 anesteziologih prostovoljcih (42). Odmerili so jim le mišični relaksant, kar je povzročilo zmanjšanje BIS kljub temu, da so s pomočjo tehnike izolacije podlahti posredovali svojo budnost in so dogodke kasneje natančno opisali. Vrednost BIS se je vrnila v izhodiščno stanje, ko je učinke mišičnega relaksanta izzvenela. Ker pa v omenjeni raziskavi prostovoljcev niso izpostavljali bolečim dražljajem, ne moremo zagotovo trditi, kakšen bi bil vpliv kirurške manipulacije oziroma reza na vrednost BIS. Po podatkih iz drugih raziskav naj bi vrednost EMG, ki je kazalec mišične aktivnosti, prispevala približno 20% h končni vrednosti BIS (38).

Na BIS nima pomembnega vpliva dušikov oksidul, če ga uporabimo kot edini anestetik. Pri dušikovem oksidulu prevladuje predvsem analgetični učinek zaradi aktiviranja inhibicijskih descendetnih noradrenergičnih poti v možganskem deblu ter hrbtenjači (43). Ketamin, ki kot svojevrsten anestetik z disociativnim učinkom celo poveča aktivnost EEG, celo poveča vrednost BIS. Vpliva namreč na povečanje metabolizma možganov, kar naj bi vplivalo na povečanje vrednosti BIS. Podobno naj bi veljalo za deksmedetomidin in ksenon (39). Pri teh anestetikih je za ocenjevanje globine sedacije/anestezije bolj uporabno spremljanje spektrograma (17).

Do nižjih vrednosti indeksa BIS pride pri raznih nevroloških boleznih, kot so npr. Alzheimerjeva bolezen, huda hipoglikemija ter ishemija možganov (29,39). Nižja vrednost BIS, kot bi bila pričakovana za določen odmerek anestetika (povečana občutljivost za anestetike), je povezana s pojavnostjo pooperativnega delirija (24,44). Podobno je pri ljudeh, ki imajo genetsko pogojeno nižjo voltažo na EEG, pa tudi pri zunajtelesnem krvnem obtoku ob hipotermiji ali pri hipovolemičnem ter kardiogenem šoku. Nasprotno od omenjenih motenj lahko vrednost indeksa BIS nerealno zvišajo uporaba električnih nožev, nezadostna mišična relaksacija, srčni spodbujevalniki, dopplerska preiskava, endoskopski brivniki ter grelne blazine. V teh primerih indeks BIS ni verodostojen kazalec globine anestezije (29,39). Prav tako ni jasno, kako interpretirati BIS vrednosti pri otrocih različnih starosti.

7.9. Zaključek

Na tržišču so številni komercialni monitorji za nadzor globine sedacije/anestezije, ki so nam z ustrezno uporabo ter poznavanjem njihovih omejitev lahko v veliko pomoč pri zagotavljanju ustrezne globine splošne anestezije ali sedacije. Za ustrezno vodenje splošne anestezije je poleg uporabe monitorja za nadzor globine anestezije potrebno je upoštevati tudi klinične znake, fiziološke spremenljivke, odmerjanje anestetikov ter dobro poznavanje njihove farmakologije. Pri uporabi inhalacijskih anestetikov je uporaba dodatnega monitorja za

merjenje globina anestezije vprašljiva, saj lahko anestezijo po podatkih iz literature enako dobro vodimo z vzdrževanjem ustreznega % MAC-a. Uporaba monitorjev, ki temeljijo na EEG-ju, je verjetno smiselna pri bolnikih z visokim tveganjem za budnost med anestezijo in hemodinamsko nestabilnost, pri čisti intravenski anesteziji. Vedno več je podatkov o tem, da so nam ti monitorji v celotnem perioperativnem obdobju v pomoč pri prepoznavanju bolnikov s predoperativno kognitivno disfunkcijo ter tveganjem za pojav pooperativnega delirija. Najnovejši podatki pa nakazujejo tudi možnost uporabe monitorjev za nadzor anestezije za personalizacijo splošne anestezije, predvsem v smislu zmanjševanja njenih potencialnih negativnih učinkov predvsem na starajoče se možgane.

7.10. Literatura

1. Berger M, Ryu D, Reese M, McGuigan S, Evered LA, Price CC, et al. A Real-Time Neurophysiologic Stress Test for the Aging Brain: Novel Perioperative and ICU Applications of EEG in Older Surgical Patients. *Neurotherapeutics*. 2023;20(4):975–1000.
2. Choi J, Ku B, You YG, Jo M, Kwon M, Choi Y, et al. Resting-state prefrontal EEG biomarkers in correlation with MMSE scores in elderly individuals. *Sci Rep*. 2019;9(1):10468.
3. Doan DNT, Ku B, Choi J, Oh M, Kim K, Cha W, et al. Predicting Dementia With Prefrontal Electroencephalography and Event-Related Potential. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2021;13.
4. Molcho L, Maimon NB, Regev-Plotnik N, Rabinowicz S, Intrator N, Sasson A. Single-Channel EEG Features Reveal an Association With Cognitive Decline in Seniors Performing Auditory Cognitive Assessment. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022;14.
5. Practice Advisory for Intraoperative Awareness and Brain Function Monitoring: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness. *Anesthesiology*. 2006;104(4):847–64.
6. Huang HH, Lee YH, Chan HL, Wang YP, Huang CH, Fan SZ. Using a short-term parameter of heart rate variability to distinguish awake from isoflurane anesthetic states. *Med Biol Eng Comput*. 2008;46(10):977–84.
7. Mashour GA. Integrating the science of consciousness and anesthesia. *Anesth Analg*. 2006;103(4):975–82.
8. Avidan MS, Mashour GA. Prevention of intraoperative awareness with explicit recall: making sense of the evidence. *Anesthesiology*. 2013;118(2):449–56
9. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, Hitchman JM, Jonker WR, Lucas N, et al. The 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Anaesthesia*. 2014;69(10):1089–101
10. Pichlmayr I, Lips U, Künkel H. Stages of Anesthesia. In: Pichlmayr I, Lips U, Künkel H, editors. *The Electroencephalogram in Anesthesia: Fundamentals, Practical Applications, Examples* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 1984. p. 65–71.
11. Artusio JF. Di-ethyl ether analgesia: a detailed description of the first stage of ether

- anesthesia in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1954;111(3):343–8.
12. Sanders RD, Tononi G, Laureys S, Sleigh JW. Unresponsiveness $\neq$ unconsciousness. *Anesthesiology.* 2012;116(4):946–59.
 13. Jessop J, Jones JG. Conscious awareness during general anaesthesia--what are we attempting to monitor? *Br J Anaesth.* 1991;66(6):635–7.
 14. Linassi F, Zanatta P, Tellaroli P, Ori C, Carron M. Isolated forearm technique: a meta-analysis of connected consciousness during different general anaesthesia regimens. *Br J Anaesth.* 2018;121(1):198–209.
 15. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect on the electroencephalogram of ceratina drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med.* 1937;60(1):154–66
 16. Hagihira S. Changes in the electroencephalogram during anaesthesia and their physiological basis. *Br J Anaesth.* 2015;115 Suppl 1:i27–31.
 17. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology.* 2015;123(4):937–60.
 18. Pilge S, Jordan D, Kreuzer M, Kochs EF, Schneider G. Burst suppression-MAC and burst suppression-CP₅₀ as measures of cerebral effects of anaesthetics. *Br J Anaesth.* 2014;112(6):1067–74.
 19. Koch S, Windmann V, Chakravarty S, Kruppa J, Yürek F, Brown EN, et al. Perioperative Electroencephalogram Spectral Dynamics Related to Postoperative Delirium in Older Patients. *Anesth Analg.* 2021;133(6):1598–607.
 20. Gajdos C, Kile D, Hawn MT, Finlayson E, Henderson WG, Robinson TN. Advancing Age and 30-Day Adverse Outcomes Following Non-Emergent General Surgical Operations. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(9):1608–14.
 21. Schübler J, Ostertag J, Georgii MT, Fleischmann A, Schneider G, Pilge S, et al. Preoperative characterization of baseline EEG recordings for risk stratification of post-anaesthesia care unit delirium. *J Clin Anesth.* 2023;86:111058.
 22. Gutierrez R, Egaña JI, Saez I, Reyes F, Briceño C, Venegas M, et al. Intraoperative Low Alpha Power in the Electroencephalogram Is Associated With Postoperative Subsyndromal Delirium. *Front Syst Neurosci* [Internet]. 2019;13.
 23. Hesse S, Kreuzer M, Hight D, Gaskell A, Devari P, Singh D, et al. Association of electroencephalogram trajectories during emergence from anaesthesia with delirium in the postanesthesia care unit: an early sign of postoperative complications. *Br J Anaesth.* 2019;122(5):622–34.
 24. Fritz BA, Maybrier HR, Avidan MS. Intraoperative electroencephalogram suppression at lower volatile anaesthetic concentrations predicts postoperative delirium occurring in the intensive care unit. *Br J Anaesth.* 2018;121(1):241–8.
 25. Tanabe S, Parker M, Lennertz R, Pearce RA, Banks MI, Sanders RD. Reduced Electroencephalogram Complexity in Postoperative Delirium. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022;77(3):502–6.
 26. Ebensperger M, Kreuzer M, Kratzer S, Schneider G, Schwerin S. Continuity with caveats in anesthesia: state and response entropy of the EEG. *J Clin Monit Comput.* 2024 Apr 3;

27. Musizza B, Ribaric S. Monitoring the depth of anaesthesia. *Sensors*. 2010;10(12):10896–935.
28. Mashour GA. Monitoring consciousness: EEG-based measures of anesthetic depth. *Semin Anesth Perioper Med Pain*. 2006;25(4):205–10.
29. Johansen JW. Update on Bispectral Index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(1):81–99.
30. Nelson P, Nelson JA, Chen AJ, Kofke WA. An alternative position for the BIS-Vista montage in frontal approach neurosurgical cases. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013;25(2):135–42.
31. Myles PS. Prevention of awareness during anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21(3):345–55.
32. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology*. 1997;86(3):613–9.
33. Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(1):20–6.
34. Lysakowski C, Dumont L, Pellégrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2001;86(4):523–7.
35. Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20(1):161–80.
36. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2005;100(1):4–10.
37. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a ‘triple low’ of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anaesthesia. *Anesthesiology*. 2012;116(6):1195–203.
38. Lallemand MA, Lentschener C, Mazoit JX, Bonnichon P, Manceau I, Ozier Y. Bispectral index changes following etomidate induction of general anaesthesia and orotracheal intubation. *Br J Anaesth*. 2003;91(3):341–6.
39. Hajat Z, Ahmad N, Andrzejowski J. The role and limitations of EEG-based depth of anaesthesia monitoring in theatres and intensive care. *Anaesthesia*. 2017;72 Suppl 1:38–47.
40. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2004;363(9423):1757–63.
41. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, et al. Anaesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1097–108.
42. Schuller PJ, Newell S, Strickland PA, Barry JJ. Response of bispectral index to neuromuscular block in awake volunteers. *Br J Anaesth*. 2015;115 Suppl 1:i95–103.
43. Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg*. 2005;101(3):765–73.
44. Cooter Wright M, Bunning T, Eleswarpu SS, Heflin MT, McDonald SR, Lagoo-

- Deenadalayan S, et al. A Processed Electroencephalogram-Based Brain Anesthetic Resistance Index Is Associated With Postoperative Delirium in Older Adults: A Dual Center Study. *Anesth Analg.* 2022;134(1):149–58.
45. Garcia PS, Kreuzer M, Hight D, Sleigh JW. Effects of noxious stimulation on the electroencephalogram during general anaesthesia: a narrative review and approach to analgesic titration. *Br J Anaesth.* 2021;126(2):445 – 457.

8. Sistemi za aplikacijo zdravil med splošno anestezijo

prof. ddr. **Miljenko Križmarić**, univ. dipl. inž. el. $\emptyset$; doc. dr. **Peter Poredoš**, dr. med., DESAIC, EDRA.*#

$\emptyset$ Center za medicinsko tehnologijo
Medicinska Fakulteta, Univerza v Mariboru

* Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

V prispevku predstavljamo sisteme za aplikacijo zdravil med splošno anestezijo, kot so hlapilniki in infuzijske črpalke. Omejili smo se na hlapilnike, nameščene izven anestezijskega dihalnega sistema in na infuzijske črpalke z brizgalkami. Posebna različica črpalk z brizgalkami so črpalke TCI z vgrajeno programsko opremo za dovajanje zdravila na podlagi njegovega farmakokinetičnega profila. Vizualizacija delovanja anestetikov je orodje za prikaz farmakokinetike in farmakodinamike za posamezno zdravilo ali spremljanje skupnega učinka dveh zdravil. Za vizualizacijo se uporabljajo izobologrami, kjer izobole predstavljajo verjetnostne meje med različnimi učinki zdravil.

8.1. Hlapilnik

Hlapilnik je naprava, priključena v nizko-tlačni del dovoda anestezijskih plinov na anestezijski delovni postaji, ki dovaja določeno koncentracijo hlapnega anestetika v anestezijski dihalni sistem (ADS). V grobem jih delimo na tiste, ki so vključeni v ADS, in tiste, ki so izven ADS. Večina sodobnih hlapilnikov je nameščena izven ADS, na njihovo sestavo in delovanje pa vpliva temperatura okolja, pretok svežih plinov ter hlapilni tlak posameznega anestetika. Bolj natančna delitev opredeljuje hlapilnike z variabilnim obvodom (angl. variable bypass vaporizer) in hlapilnike z merjenim obtokom (z dvojnimi obtoki – »Dual Circuit« in injekcijske hlapilnike – hlapilniki »Injection«).

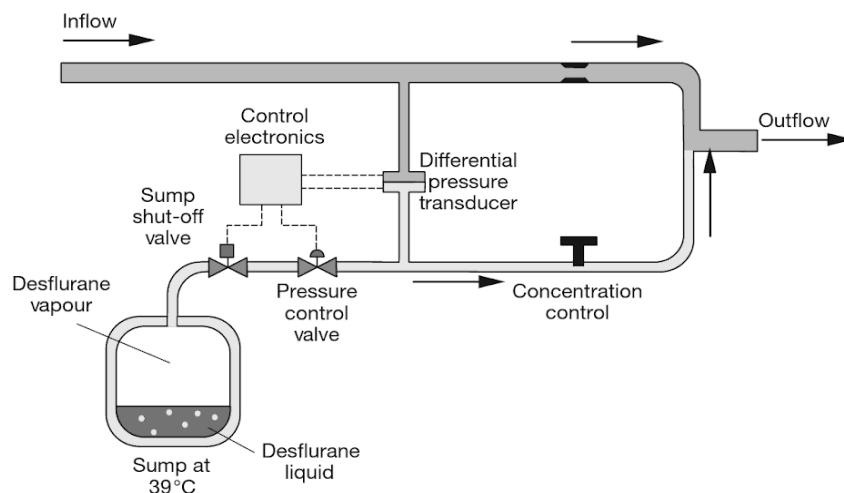
V tem prispevku bomo namenoma izpustili v zgodovino zapisane hlapilnike »draw-over«, ki so bili neposredno vključeni v ADS in so se uporabljali za aplikacijo etra in kloroforma.

Pri hlapilnikih z variabilnim obvodom je izhodna koncentracija hlapnega anestetika regulirana z razredčenjem plina, nasičenega s hlapnim anestetikom v hlapilni komori z dotokom svežih plinov. Del svežih plinov se tako preko obvoda dovaja v hlapilno komoro, delež obvoda pa se spreminja glede na želeno nastavljeno vrednost na številčnici hlapilnika. Obvod se tudi

samodejno spreminja glede na temperaturo okolice (temperaturna kompenzacija). Kljub širokemu območju vrednosti pretoka svežih plinov, temperaturnim spremembam okolja, občasnemu povratnemu tlaku iz ADS, spremembam sestave anestezijskih plinov (predvsem dodatek N₂O) in spremembam zračnega tlaka okolja sodobni hlapilniki precej natančno vzdržujejo želene izhodne koncentracije hlapnega anestetika, kalibrirani pa so na morsko višino. Zaradi različnih fizikalnih lastnosti različnih anestetikov so hlapilniki prilagojeni na točno določeni agens (prilagoditev deleža obvoda svežih plinov in temperaturne kompenzacije) in ne moremo uporabiti istega hlapilnika za različne anestetike. Hlapilnik se ne testira samodejno v sklopu dnevnega testiranja anestezijske delovne postaje, poleg tega je občutljiv na morebitno prevračanje (anestetik se razlije iz hlapilne v obvodno komoro, s tem pride do čezmernega odmerka anestetika za pacienta). Med delovanjem ga ne moremo polniti, saj pride do uhajanja hlapnega anestetika v okolje, prav tako nima alarma za izpraznjenje rezervoarja.

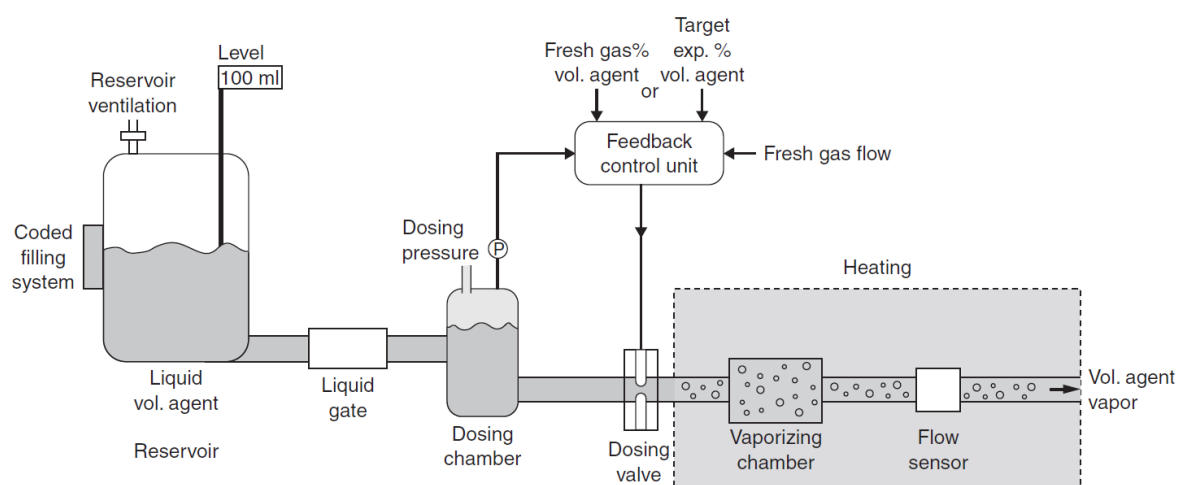
V skupino hlapilnikov z variabilnim obtokom uvrščamo tudi t. i. kasetne (angl. cassette) hlapilnike. Gre za elektronsko nadzorovan hlapilnik, ki lahko dovaja 5 različnih hlapnih anestetikov (halotan, izofluran, sevofluran, enfluran, desfluran) sestavljen iz 1 v anestezijski aparat integrirane enote in izmenljivih kaset, ki vsebujejo tekoči hlapni anestetik in služijo kot hlapilne komore. Anestezijski aparat samodejno zazna, kateri hlapni anestetik je bil priključen. Ker gre za elektronsko nadzorovan sistem, je zaščiten z ustreznimi alarmi, dnevno se testira ob testu anestezijskega aparata, prav tako ni nevarnosti, da bi se pri prevračanju anestetik razlil.

Sodobna tehnologija ponuja hlapilnike, kjer se anestetik lahko neposredno dodaja svežim plinom, pretok plinov skozi hlapilnik pa mora biti posebej izmerjen (hlapilniki z merjenim pretokom – angl. Measured Flow Vaporizers). Mednje štejemo hlapilnike z dvojnimi obtokom, v katerih sta dva popolnoma ločena tokokroga plinov (sveži plini in hlapni anestetik). Mednje spada hlapilnik za desfluran. Desfluran ima vrelišče na sobni temperaturi (22,8 °C), zato bi za natančno in stabilno delovanje nenehno potrebovali dovod toplote iz okolice, kar pa ne bi bilo mogoče zagotoviti brez dodatnih virov energije. Poleg tega ima desfluran visoko hitrost hlapenja in posledično visok tlak hlapov, ob tem bi za nizko koncentracijo hlapnega anestetika na izhodu potrebovali zelo visoke pretoke svežih plinov. Koncentracije desflurana ne bi uspeli kontrolirati v konvencionalnih hlapilnikih z obtokom svežih plinov. Desfluran ima posebno zasnovan hlapilnik, ki anestetik segreje na temperaturo nad vreliščem (39 °C). Segrejemo ga v posebni komori (angl. sump) pod tlakom 1500 mmHg (približno 2 atmosferi absolutnega tlaka) (slika 1). Desfluran v plinastem agregatnem stanju zapušča komoro preko regulacijskega ventila (angl. pressure control valve), ki ga regulirajo elektronska vezja (angl. Control electronics). Regulacija se izvaja z namenom, da je tlak desflurana enak tlaku svežih plinov v dihalnem sistemu. Kot je iz slike razvidno, sveži plini ne tečejo v segrevano komoro z desfluranom, v dihalni sistem pa se dovaja vsota plinov (angl. outflow) iz hlapilnika in iz dovoda svežih plinov. Ti hlapilniki ne potrebujejo temperaturne kompenzacije.



Slika 8.1. Hlapilnik za desfluran.

Podoben sistem z neposrednim merjenjem pretoka anestetika se uporablja tudi za druge inhalacijske anestetike. Poznamo sisteme z neposrednim vbrizgavanjem inhalacijskega anestetika v zmes svežih plinov; pri tem gre za sodobno metodo natančnega dovajanja ustreznih odmerkov. Primera komercialnih različic t. i. injekcijskih hlapilnikov sta Maquet *Flow-i* in Dräger DIVA (angl. Direct Injection of Volatile Anaesthetic) (slika 8.2.).



Slika 8.2. Hlapilnik DIVA Dräger z vbrizgavanjem anestetika.

Hlapilnik DIVA je sestavljen iz več funkcionalnih enot. Zbiralnik (angl. »reservoir«) napolnimo z anestetikom preko posebnih polnilnih sistemov (angl. coded filling system), ki onemogočajo polnjenje napačnega anestetika. Anestetik iz zbiralnika teče v dozirno komoro (angl. dosing chamber) v kateri povečamo tlak (angl. dosing pressure). Preko ventila za odmerjanje (angl. dosing valve) s pulzi brizgamo v komoro (angl. vaporizing chamber) natančno določeno količino anestetika. V komori se izvaja fazni prehod iz tekočine v paro. V tem delu pride do uparjanja anestetika zaradi segrevanja (angl. heating) (segreje se cevka v kateri je anestetik). Preko kontrolnega senzorja pretoka (angl. flow sensor) dodajamo

anestetik svežim plinom. Ti hlapilniki z neposrednim brizganjem anestetika zaradi visoke natančnosti omogočajo uporabo zaprtih regulacijskih zank (kvantitativna anestezija), saj se inhalacijski anestetik odmerja elektronsko. Odmerjanje je hitro in poraba anestetika je manjša kot pri uporabi tradicionalnih hlapilnikov s spremenljivim obtokom. Med dnevnim testiranjem anestezijske delovne postaje se samodejno preverita tudi delovanje in puščanje hlapilnika, poleg tega hlapilnik ni občutljiv na prevračanje. Polnimo ga lahko tudi med delovanjem.

8.2. Infuzijske črpalke z brizgalko

Osnovni mehanizem delovanja infuzijskih črpalk z brizgalko (angl. syringe infusion pump) (slika 8.3.) je vrtenje vijaka, ki pomika bat brizgalke. Hitrost infuzije je odvisna od hitrosti vrtenja motorja, povezanega z vijakom, ki pomika bat brizgalke. Natančnost teh črpalk je v območju med 2 in 5 %. Natančnost je odvisna od trenja, statičnega trenja in podajnosti bata.



Slika 8.3. Infuzijska črpalka z brizgalko.

Črpalke so navadno vedno priključene na električno omrežje. Pri tem se polnijo akumulatorji, potrebni za delovanje v primeru izpada električne energije. Črpalko vklopimo z gumbom, prikazanim na sliki 4. Standardizirani so tudi gumbi za začetek (Start) in konec (Stop) infuzije (slika 8.4.).



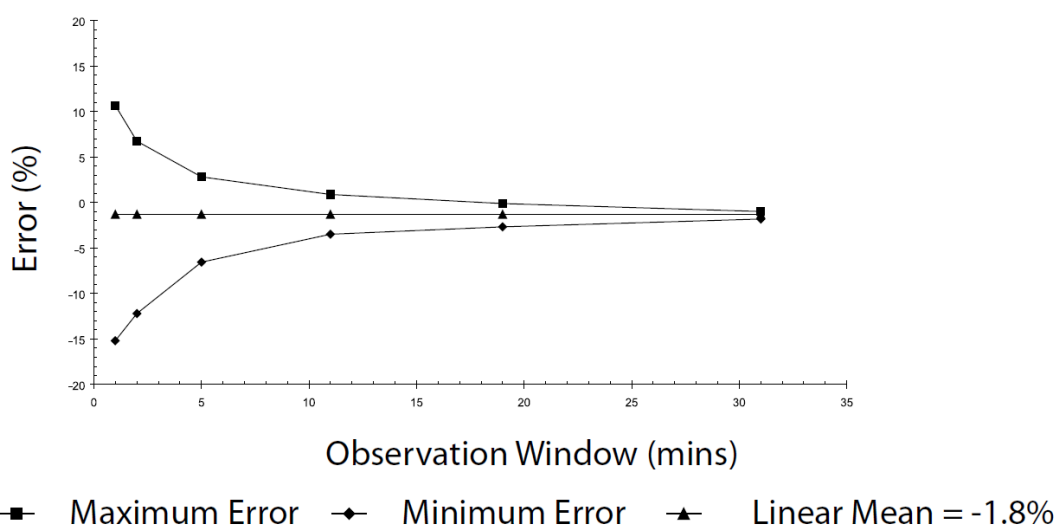
Slika 8.4. Oznake za vklop črpalke, izklop, začetek infuzije in konec infuzije (oznake, prikazane od leve proti desni).

Pretoki na črpalkah se nastavljajo v enotah ml/h in jih je treba izračunati glede na želeno infuzijo zdravila in koncentracijo zdravila v mešanici. Oznaka VOLUME nam pove, koliko zdravila v mililitrih je že bilo aplicirano bolniku. Želen volumen zdravila izberemo na gumbu VTBI (angl. Volume To Be Infused). Ko nastavimo pretok, moramo v črpalko vnesti podatek,

kaj se zgodi, ko črpalka dostavi želen volumen zdravila. Na voljo imamo tri možnosti: če izberemo STOP, se črpalka ustavi; če izberemo CONTINUE, črpalka nadaljuje z aplikacijo; in če izberemo KVO (angl. Keep Vein Open), črpalka črpa z majhnim pretokom, da vzdržuje pretočnost kanile/katetra.

Proizvajalec za črpalke navaja natančnost v obliki krivulj. Primer ene od takih krivulj smo prikazali na sliki 4, kjer vidimo, koliko znašajo napake (angl. error) pri pretoku 1 ml/h v časovnem obdobju 35 minut (angl. Observation Window (mins)). Napake so v tem primeru najvišje na začetku delovanja (prvih pet minut), kar znaša tudi do 10 %. Pri še manjših pretokih, na primer 0,1 ml/min, so lahko napake še višje – tudi do 40 %.

Trumpet Curve. BD Plastipak 50 ml @ 1.0 ml/h



Slika 8.5. Krivulje napak infuzijske črpalke (pretok 1 ml/min).

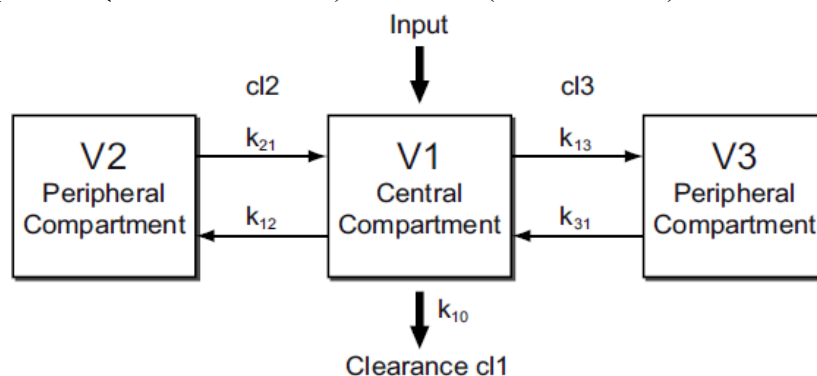
Druga oblika krivulj, ki prikazujejo natančnost črpalke, vsebuje prikaz dejanskih vrednosti pretoka infuzije v daljšem časovnem obdobju. Za različne nastavljene pretoke se izmerijo dejanski pretoki. Tudi v tem primeru so odstopanja najvišja pri črpalkah z nizko nastavljenim pretokom infuzije.

8.3. Črpalke TCI

Črpalke TCI so posebna vrsta črpalke, ki delujejo v načinu »tarčno/ciljno krmiljene infuzije« (angl. Target-Controlled Infusions – TCI). V črpalko se vnese želeno (tarčna) vrednost koncentracije zdravila v plazmi (C_p , Plasma Site) ali na mestu učinkovanja (C_e , Effect Site). Črpalka nato skuša doseči nastavljeno vrednost glede na vgrajene matematične algoritme, ki so osnovani na farmakokinetičnih lastnostih zdravila. Pogosto uporabljeni modeli vključujejo zdravila, kot so propofol (modela za odrasle bolnike *Marsh* in *Schnider*), remifentanil (model *Minto*), najdemo pa tudi modele za sufentanil (model *Gepts*) in alfentanil (model *Maitre*). Za pediatrično populacijo sta na voljo modela za propofol (model *Kataria* in *Paedfusor*). Zraven želene vrednosti koncentracije zdravila vnesemo v črpalko TCI tudi podatke o bolniku, kot so

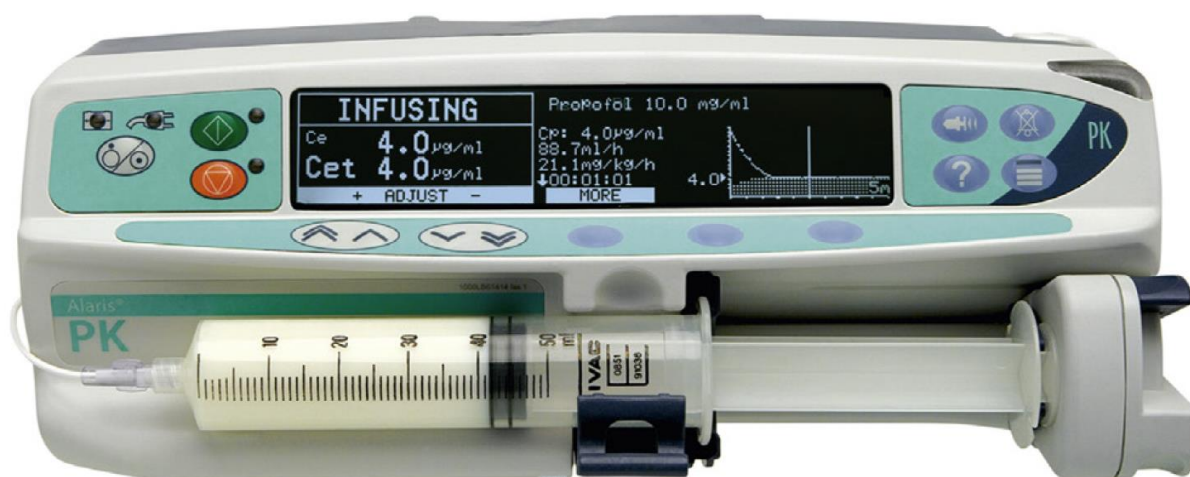
starost, spol, masa in višina bolnika.

Farmakokinetika zdravil je opisana v večini primerov s triprostorskim modelom. Prostori (angl. compartments) so matematični konstrukti in ne predstavljajo aktualnih tekočinskih prostorov bolnika. Črpalka TCI ves čas preračunava potreben pretok zdravila in ga spreminja, da vzpostavi ciljno vrednost. Na sliki 8.6. vidimo primer modeliranja zdravila s triprostorskim modelom. Prvi prostor (V1) (angl. central compartment) predstavlja centralni prostor (plazmo), drugi prostor (angl. V2 peripheral compartment) so dobro prekrvavljena tkiva, in tretji prostor (angl. V3, peripheral compartment) so slabo prekrvavljena tkiva. Farmakokinetični model vsebuje konstante, ki določajo hitrost prenosa zdravila med posameznimi prostori (k_{12} , k_{21} , k_{13} in k_{31}) in očiščke (cl, clearances).



Slika 8.6. Triprostorski farmakokinetični model.

Hitrost infuzije se pri črpalkah TCI nenehno spreminja in vsakih nekaj sekund se pretok infuzije posodablja, glede na redistribucijo in eliminacijo zdravila. Koncept mesta učinkovanja (angl. effect site) je matematični prostor z ničelno prostornino, ki komunicira s centralnim prostorom. Ravnoesje med centralnim prostorom in mestom učinkovanja navadno traja nekaj časa. Ta čas zmanjšamo, če na črpalki vnesemo želeno vrednost C_e . Posledično v tem primeru dobimo v plazmi nekoliko višjo začasno vrednost, ki ima lahko stranske učinke. *Marsh* model propofola je bil eden od prvih modelov za sisteme TCI. Če pri tem modelu izberemo tarčno koncentracijo na mestu učinka (C_e), lahko višja kratkotrajna vrednost v plazmi povzroči hemodinamično nestabilnost pri starejši populaciji. Pri modelu *Marsh* zato navadno uporabljamo tarčno koncentracijo v plazmi (C_p). Pozneje zasnovan model *Schneider* vključuje bolnikovo višino, maso starost in spol. Za remifentanyl so zasnovali model *Minto*, kjer lahko za tarčo izbiramo tako plazmo kot mesto učinkovanja. Tarčna vrednost C_e se na prikazovalniku TCI navadno prikazuje skupaj s tarčno vrednostjo zdravila v plazmi (C_p), kar vidimo na sliki 6. Črpalka na sliki ima izračunano trenutno vrednost propofola C_e , ki znaša 4 $\mu\text{g/ml}$, pri tem je želena tarčna vrednost C_{et} prav tako 4 $\mu\text{g/ml}$ (črpalka je dosegla tarčno vrednost). Dejanski pretok na črpalki je v tem trenutku 88,7 ml/h; v desnem delu slike je ta vrednost označena na diagramu z navpično črto.

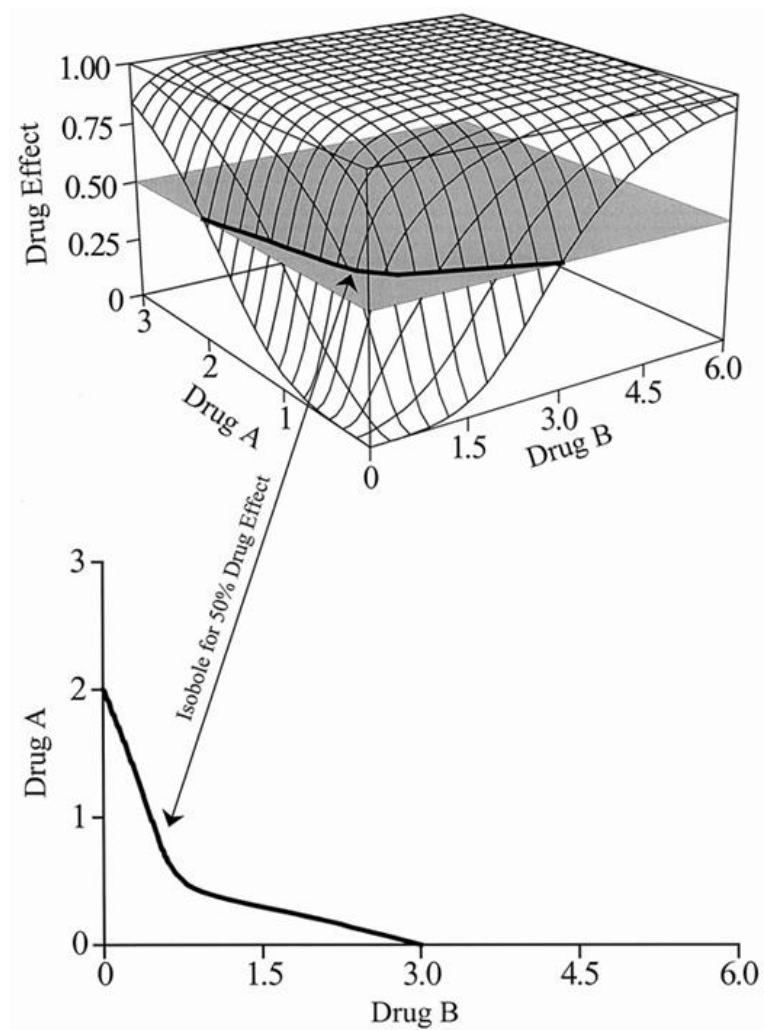


Slika 8.7. Črpalka TCI (Carefusion).

Trenutni modeli TCI na tržišču ne upoštevajo interakcije zdravil, kot je na primer kombinacija propofola in remifentanila. Sisteme, ki upoštevajo to interakcijo med zdravili, bomo opisali v naslednjem poglavju o vizualizaciji delovanja anestetikov. Črpalka TCI nima mehanizma, ki bi vedel, ali se zdravilo aplicira v veno ali morebiti zdravilo teče po tleh operacijske dvorane, zato moramo biti pazljivi.

8.3. Vizualizacija delovanja anestetikov

Medsebojno učinkovanje zdravil je v znanstvenih publikacijah velikokrat kompleksno opisano. Kinetika in dinamika je v takih interakcijah nekoliko težje razumljiva. Te publikacije se uporabljajo za izdelavo smernic, zato obstaja precejšnji izziv, kako to znanje prenesti v klinično prakso. Informacije o učinkovanju anestetikov se v znanstvenih publikacijah podajajo v obliki modelov farmakokinetike, farmakodinamike in modelov odzivnih površin (angl. response surface interaction models). Metodologija odzivnih površin se uporablja za optimizacijo uporabe kombinacije zdravil. Na sliki 8.8 vidimo primer, kako kombinacija dveh zdravil (angl. drug A, drug B) povzroči učinek (angl. drug effect). Učinek je predstavljen glede na njegovo verjetnost, pri tem pa verjetnost predstavlja površina. Če površino presekamo tako, da izberemo verjetnost učinka zdravil 0,50, potem dobimo dvodimenzionalno krivuljo, ki jo imenujemo izobola. Izobola je prikazana na spodnjem delu slike 8.8.



Slika 8.8. Modeliranje odzivnih površin in izobola.

Pred kratkim so se razvila orodja, ki prej opisano matematično kompleksnost poenostavijo. Ta orodja so že na voljo v operacijskih dvoranah. Na sliki 8.9. prikazujemo primer sistema *SmartPilot View* proizvajalca Dräger.



Slika 8.9. Sistem vizualizacije delovanja anestetikov Dräger SmartPilot View.

Sistem *SmartPilot View* samodejno pridobiva podatke o zdravilih iz infuzijskih črpalk ali iz anestezijske delovne postaje (podatki o inhalacijskem anestetiku in dušikovem oksidulu). Prikazuje se časovni potek koncentracij zdravil na mestu učinkovanja (angl. effect site, C_e) (pretekle vrednosti, trenutne vrednosti in napovedne vrednosti). Programsko orodje *SmartPilot View* na levi strani prikazuje topografski prikaz interakcije med remifentanilom in propofolom. Izobole ločujejo površine, kjer pričakujemo neodzivnost bolnika na določene kirurške ali verbalne dražljaje (angl. Tolerance to Laryngoscopy – TOL, Tolerance to Shaking and Shouting – TOSS).

Če te sisteme primerjamo s sistemi TCI, imajo to prednost, da se ne prikazuje le farmakokinetični profil, ampak tudi farmakodinamična komponenta kot verjetnost odgovora bolnika na določen dražljaj.

V teh napovednih sistemih najdemo (1) časovni potek koncentracije zdravil (v plazmi, na koncu izdiha ali na mestu učinkovanja), (2) učinek zdravila (individualno zdravilo ali kombinacija zdravil) in (3) tridimenzionalni ali topografski diagram za različne učinke zdravil.

8.4. Literatura

1. Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MM. Pharmacokinetic models for propofol defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth*; 2009;103(1):26-37.
2. Areti YK, Kodali BS, ur. *Principles of Anesthesia Equipment*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2016.

3. Aston D, Rivers A, Dharmadasa A. Equipment in Anaesthesia and Critical Care: A complete guide for the FRCA. Scion Publishing Limited; 2014.
4. Bouillon TW. Hypnotic and opioid anesthetic drug interactions on the CNS, focus on response surface modeling. *Handb Exp Pharmacol*; 2008;(182):471-87.
5. Dorsch JA, Dorsch SE. Understanding anesthesia equipment. 5th. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
6. Ehrenwerth J, Eisenkraft JB, Berry JM. Anesthesia Equipment: Principles and Applications. Elsevier Health Sciences; 2013.
7. Hardman JG, Hopkins PM, Struys MM, ur. Oxford Textbook of Anaesthesia. Oxford University Press; 2017.
8. Hemmings HC, Egan TD, ur. Pharmacology and Physiology for Anesthesia foundations and clinical application. Elsevier Saunders; 2013.
9. Longnecker D, Brown DL, Newman MF, Zapol W, ur. Anesthesiology. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2012.
10. Manohin A. Anestzijski aparat, anestzijski dihalni sistemi in anestzijski ventilatorji. In: Manohin A, Hribar-Habinc M, Paver-Eržen V, ur. Respiracija: kontinuirano podiplomsko izobraževanje iz anestziologije (CME): osmi tečaj FEEA. Ljubljana: Slovensko združenje za anestziologijo in intenzivno medicino, Slovensko zdravniško društvo; 2000:27–59
11. Manohin A, Križmarić M, ur. Temeljne fizikalne osnove v anestziologiji, anestzijski aparat, anestzijski dihalni sistemi in anestzijski ventilator. Maribor: Visoka zdravstvena šola; 2006
12. Meyer JU, Kullik G, Wruck N, Kück K, Manigel J. Advanced technologies and devices for inhalational anesthetic drug dosing. *Handb Exp Pharmacol*; 2008;(182):451-70.
13. Miller RD, Cohen NH, Riksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, ur. Miller's anesthesia. 8th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Health Sciences; 2015.
14. Minto CF, Schnider TW, Short TG, Gregg KM, Gentilini A, Shafer SL. Response surface model for anesthetic drug interactions. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*; 2000;92(6):1603-1616.
15. Struys MM, Sahinovic M, Lichtenbelt BJ, Vereecke HE, Absalom AR. Optimizing intravenous drug administration by applying pharmacokinetic/pharmacodynamic concepts. *Br J Anaesth*; 2011;107(1):38-47.
16. Struys MM, Sahinovic M, Lichtenbelt BJ, Vereecke HE, Absalom AR. Optimizing intravenous Administration and monitoring of intravenous anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(6):734-40.
17. Struys MM, Klamar AF, De Baerdemaeker, LE, Mortier EP, Rolly G, Manigel J, Buschke W. Time course of inhaled anaesthetic drug delivery using a new multifunctional closed-circuit anaesthesia ventilator. In vitro comparison with a classic anaesthesia machine. *British Journal of Anaesthesia*; 2005;94:306-317.
18. Vacanti C, Segal S, Sikka P, Urman R, ur. Essential clinical anesthesia. Cambridge University Press; 2011.

19. Van den Berg JP, Vereecke HE, Proost JH, Eleveld DJ, Wietasch JK, Absalom AR, Struys MM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in anaesthesia. A review of current knowledge and how it can be used to optimize anaesthetic drug administration. *Br J Anaesth*; 2017;118(1):44-57.