

Šola anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine

Modul »Splošna anestezija 2« - 2022



UČBENIK

Učbenik so izdali:



Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo
in terapijo bolečin



Katedra za anesteziologijo, Medicinska fakulteta



Zdravniška zbornica Slovenije



Slovensko združenje za anesteziologijo
in intenzivno medicino (SZAİM)



Klinični oddelek za anesteziologijo
in intenzivno terapijo operativnih strok

Glavni in odgovorni urednik:

Izr. prof. dr. Dušan Mekiš, dr. med.

Strokovni in organizacijski odbor:

Prof. dr. Mirt Kamenik, dr. med.; prof. dr. Miljenko Križmarić, univ. dipl. inž. el.; doc. dr. Jasmina Markovič Božič, dr. med.; izr. prof. dr. Dušan Mekiš, dr. med.; doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med., DESAIC; prof. dr. Vesna Novak Jankovič, dr. med.; 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..

Recenzent:

Doc. dr. Primož Gradišek, dr. med.

Lektorica:

Urška Jodl Skalicky, mag. phil.

Maribor, 15. oktober 2022

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616-089.5(075.8)(0.034.2)

ŠOLA anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine. Modul Splošna anestezija 2 [Elektronski vir] : [učbenik] / [glavni in odgovorni urednik Dušan Mekiš]. - E-učno gradivo. - Maribor [etc.] : UKC, Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin [etc.], 2022

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-sre%C4%8Danja/zborniki>
ISBN 978-961-7039-75-7 (UKC Maribor)
COBISS.SI-ID 125973251

Recenzija:

Kakovostna in varna obravnava pacientov v perioperativnem obdobju je možna, če program specializacije specializantom nudi kurikulum (vsebino specializacije), ki opredeljuje minimalne standarde za naslednje kompetence: znanje (angl. knowledge), klinične spretnosti (angl. clinical skills), posege (angl. procedural skills), primerno profesionalno vedenje (angl. professional behavior) ter specializantov odnos do varnosti in kakovosti.

Program specializacije iz Anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine, prenovljen leta 2017 pod vodstvom prof. dr. Vesne Novak Jankovič, je eden izmed redkih programov podiplomskega izobraževanja v Republiki Sloveniji, ki ustreza prej omenjenim standardom. Usklajen je s priporočili »European Board and Section of Anaesthesiology – EBA«, ki je del »Union Européenne des Médecins Spécialistes – UEMS«.

Specializanti pridobivajo kompetence med neprekinjenim podiplomskim izobraževanjem tudi s pomočjo vsakoletnih modularnih tečajev oz. »Šole anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine«. Tokratni univerzitetni učbenik »Šola anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine. Modul Splošna anestezija 2« je sestavljen iz osmih poglavij, razdeljenih v dva smiselna sklopa. V prvem sklopu, ki ga sestavljajo prva štiri poglavja učbenika, le-ta najprej predstavi farmakodinamiko in farmakokinetiko inhalacijskih ter intravenskih anestetikov, opiatov in mišičnih relaksantov. Drugi sklop bi lahko označili kot metodološkega, saj bralca seznani s potrebnimi teoretičnimi in praktičnimi veščinami za doseg in nadzor učinkovite ter varne splošne anestezije na eni strani, in za zmanjšanje med- in pooperativnih zapletov na drugi strani (zavedanje med anestezijo, kognitivni upad, pljučni zapleti ...). Zadnje poglavje predstavi sisteme za dovajanje učinkovin med splošno anestezijo, katerih razumevanje in praktična uporaba je nepogrešljiva pri vsakdanjem delu specialista.

Učbenik bo nepogrešljiv pripomoček različnim ciljnim skupinam. Na prvem mestu so seveda zdravniki specializanti anesteziologije, reanimatologije in perioperativne intenzivne medicine, ki bodo med študijem za pridobitev specialistične diplome omenjene vsebine nadgradili z ustreznimi mednarodnimi učbeniki. Priročnik bo nepogrešljiv partner tudi zdravnikom specialistom, saj si bodo z njim lahko pomagali pri povezovanju in osveževanju že pridobljenega znanja. Ne nazadnje bo vir koristnih informacij za dodiplomske študente obeh medicinskih fakultet v okviru predmetov Anesteziologija, Perioperativna medicina in Urgentna medicina.

Doc. dr. Primož Gradišek, dr. med.

Program:

Petek, 21. 10. 2022

8:00–8:30 REGISTRACIJA

8:30–13:00 PREDAVANJA – predavalnica

1. 8:30 – 8:50

Inhalacijski anestetiki

doc. dr. Iztok Potočnik, dr. med.

2. 8:55 – 9:15

Intravenski anestetiki

doc. dr. Jasmina Markovič Božič, dr. med.

3. 9:20 – 9:40

Opiati

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

4. 9:45 – 10:05

Mišični relaksanti

izr. prof. dr. Dušan Mekiš, dr. med.

5. 10.10 – 10.30

Nadzor globine in izničenje živčnomišičnega bloka

dr. Katja Režonja, dr. med.

10:35–11:00 Odmor za kavo

6. 11:00 – 11:20

Nevrofiziologija in nadzor prekrvavitve možganov

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

7. 11:25 – 11.45

Merjenje globine anestezije

doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med., ESAIC

8. 11:50 – 12:10

Sistemi za aplikacijo zdravil med splošno anestezijo

izr. prof. dr. Miljenko Križmarić, univ. dipl. inž. el.

asist. dr. Peter Poredoš, dr. med.

12:30 – 14:00 Kosilo

14.00 – 17.30 SIMULACIJSKE DELAVNICE

1. 14:00 – 14:30

Nadzor prekrvavitve možganov

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

2. 14:30–15:00

Nadzor in nevtralizacija živčno-mišičnega bloka

dr. Katja Režonja, dr. med.

3. 15:00–15:30

Uvod v splošno anestezijo

izr. prof. dr. Dušan Mekiš, dr. med

15:30–16:00 – Odmor za kavo

4. 16:00–16:30

Sistemi za dovajanje intravenskih učinkovin med splošno anestezijo

doc. dr. Alenka Spindler Vesel, dr. med. in izr. prof. dr. Miljenko Križmarić, univ.
dipl. inž. el.

5. 16:30–17:00

Nadzor globine anestezije

doc. dr. Andreja Möller Petrun, dr. med., ESAIC

6. 17:00–17:30

Popolna intravenska anestezija – pro et contra

doc. dr. Jasmina Markovič Božič in doc. dr. Iztok Potočnik, dr. med.

17.30–18.00 Zaključni kolokvij

INHALACIJSKI ANESTETIKI

Iztok Potočnik

Inhalacijski anestetiki so substance, ki pridejo v telo preko pljuč in se nato s pomočjo krvi razporedijo po ostalih tkivih in organih. Glavno mesto delovanja so možgani. V možganih vplivajo na membrane živčnih celic. Lahko ojačajo inhibitorne funkcije ali zavirajo vzdraženje živčnih celic. Zaradi tega povzročijo splošno anestezijo.

Idealen hlapni anestetik: hitro uspavanje in zbujanje, preprosto krmiljenje, zadostna analgezija, zavora refleksov in relaksacija progastega mišičja, varnost brez toksičnih vplivov.

Inhalacijski anestetiki, ki jih trenutno uporabljamo, so se približali tem merilom, vendar jih v celoti še ne zadovoljujejo. Zaradi tega jih kombiniramo z drugimi učinkovinami (intravenski anestetiki, opiodi, dušikov oksidul, mišični relaksanti). Največkrat jih uporabljamo pri t. i. balansirani anesteziji. Tako se poveča varnost in zmanjšajo negativni stranski učinki.

Trenutno so v klinični uporabi naslednji inhalacijski anestetiki: enfluran, izofluran, desfluran in sevoflura. V Sloveniji pretežno uporabljamo sevofluran. Uporaba dušikovega oksidula se čedalje bolj opušča.

Hlapni anestetiki imajo poleg odličnih anestetičnih lastnosti še ugodni imunomodulatorni vpliv, kar še dodatno upravičuje njihovo uporabo na področjih kirurgije, kjer je pooperativno vnetje velik problem (kardiovaskularna, pljučna in jetrna kirurgija). Slaba staran inhalacijskih anestetikov je njihov vnetni učinek na centralni živčni sistem (nevroinflamacija), kar lahko povzroči pooperativni delirij in upad kognitivnih funkcij po operaciji.

Fizikalno-kemijske lastnosti hlapnih anestetikov

Pri sobni temperaturi so v obliki plina (smejalni plin) ali tekočin (eter, halotan, enfluran, desfluran, izofluran, sevofluran). Tekoči anestetiki se morajo spremeniti v pline, če želimo, da se vnesejo v telo preko pljuč. Za to potrebujemo hlapilnike, s katerimi lahko bolniku v telo vnesemo točno določeno koncentracijo anestetika.

V kateri obliki bo anestetik pri sobni temperaturi, je odvisno od vrelišča anestetika. Ko tekoči inhalacijski anestetik doseže vrelišče, se spremeni v plin. V manjši količini se v plinsko obliko spreminja tudi pri sobni temperaturi. V zaprtem prostoru (hlapilnik) se vzpostavi ravnotežje med plinsko in tekočo obliko anestetika. Nad kapljevino ustvarja plin določen tlak t. i. parni tlak. Vsak inhalacijski anestetik ima svoj lastni parni tlak. Nad kapljevino lahko izmerimo tudi koncentracijo hlapnega anestetika, izraženo v volumskih odstotkih (V %).

Inhalacijski anestetik se pri anesteziji vedno dovaja v mešanici plinov skupaj z zrakom, kisikom in/ali smejalnim plinom. Parni tlak hlapnega anestetika je neodvisen od prisotnosti drugih plinov. Ti tlaki se izrazijo kot delni (parcialni) tlaki. Zanje velja Daltonov zakon – skupni tlak dihalne mešanice je seštevek delnih tlakov vseh v mešanici prisotnih plinov. Delni tlak igra pomembno vlogo pri prevzemu plina v organizem ter tako določa hitrost prevzema.

Hlapni anestetik se mora po prevzemu preko pljuč raztopiti v krvi, da lahko preko krvožilja doseže možgane. Po Henryjevem zakonu je v krvi raztopljena količina anestetika proporcionalna delnemu tlaku anestetika v krvi. Topnost tako vpliva na hitrost doseganja določene globine anestezije. Topnost anestetika je v različnih tkivih organizma različna.

Za doseganje anestezije sta tako najpomembnejša koncentracija in delni tlak hlapnega anestetika, topnost pa vpliva predvsem na hitrost doseganja anestezije.

Alveolarno koncentracijo anestetika lahko spreminjamo s spremembo ventilacije in/ali inspiratorne koncentracije anestetika.

Topnost hlapnega anestetika je definirana kot razmerje anestetika v dveh fazah, ki sta medsebojno v ravnotežju. V ravnotežju sta delna tlaka anestetika v obeh fazah enaka, koncentraciji pa različni. Bolj kot je anestetik topen v krvi, toliko več anestetika se mora prevzeti v kri, da se zviša delni tlak. Zato se delni tlak dobro topnih anestetikov (halotan, enfluran, izofluran) zvišuje počasi, delni tlak slabo topnih anestetikov (desfluran, sevofluran) pa hitreje.

Tudi minutni volumen srca vpliva na prevzem anestetika v kri. Če se le-ta poveča, je pretok krvi skozi pljuča večji in se v kri prevzame več anestetika.

Večja kot je razlika v delnih tlakih anestetika med alveolom in venozno krvjo v pljučih, večja količina anestetika se iz alveolov prevzame v kri.

V kolikšni količini se anestetik prevzame iz krvi v določeno tkivo, je odvisno od topnosti anestetika v tkivu, prekrvavljenosti tkiva in razlike delnih tlakov med krvjo in tkivom.

Koncentracija anestetika je v maščobnem tkivu bistveno večja kot v drugih tkivih. Zaradi dobre topnosti anestetikov v maščobah tukaj delni tlak anestetika le počasi narašča in se posledično tudi ravnotežje vzpostavlja počasneje.

Večja kot je prekrvavitev tkiva, hitreje se anestetik tja transportira in hitreje se zvišata delni tlak ter koncentracija anestetika. Dobro prekrvavljena tkiva so možgani, srce, ledvice, jetra, prebavila. Ta tkiva sprejmejo do 75 % celotnega minutnega volumna srca in hitro vzpostavijo ravnotežje z anestetikom (10–15 minut). V ostalih tkivih (koža, mišičje, maščevje) se ravnotežje vzpostavi bistveno kasneje (več ur). Slabo prekrvavljena tkiva (kite, vezi, hrustanec) pa sploh ne sodelujejo pri prevzemanju anestetikov.

Večja kot je razlika v delnih tlakih med krvjo in tkivi, hitreje bo anestetik difundiral v tkiva.

Hitrost, s katero se povečuje alveolarna koncentracija anestetika, se lahko spreminja pod vplivom različnih dodatnih faktorjev: koncentracija anestetika v vdihanem zraku, velikost ventilacije, velikost minutnega volumna srca. Višja kot je inspiratorna koncentracija anestetika, višja bo alveolarna koncentracija le-tega. Zaradi tega lahko s t. i. učinkom drugega plina (angl. second gas effect) hitreje povečamo alveolarno koncentracijo anestetika, če dodamo še smejalni plin.

Boljša kot je topnost inhalacijskega anestetika, večji bo učinek povečanja ventilacije na povečanje alveolarne koncentracije in hitrosti uvajanja v anestezijo.

Motnje v razmerju med ventilacijo in perfuzijo (emfizem, enostranska pljučna ventilacija, atelektaze) tudi vplivajo na alveolo-arterijsko razliko v delnem tlaku anestetikov in s tem na hitrost uvajanja na anestezijo – manj pri dobro topnih anestetikih, bolj pri slabo topnih anestetikih.

Izgube anestetika preko kože in z metaboliziranjem so zanemarljive.

Eliminacija inhalacijskih anestetikov

V večji meri se izločajo preko pljuč, zanemarljivi del pa se metabolizira. Hitrost izločanja je odvisna od ventilacije, minutnega volumna srca in topnosti anestetika v krvi in tkivih.

Večja kot je ventilacija in manjša kot je topnost anestetika, hitreje se bo anestetik izločil iz telesa. Daljše kot je bilo trajanje anestezije z dobro topnim anestetikom, počasnejše bo izločanje anestetika in zbujanje iz anestezije.

V prvih minutah po prenehanju dovajanja smejalnega plina zrak v večji količini prispe v alveole in tako zmanjša koncentracijo kisika v njih. Če v tem času bolnik diha zrak, lahko nastopi t. i. difuzijska hipoksija. Po 5–10 minutah ni več opisane nevarnosti. Pri sicer zdravem pacientu difuzijska hipoksija ne igra pomembnejše vloge, če pa ima pridružene bolezni dihal in krvožilja, lahko pride do zapletov, zato velja, da moramo prve minute po prenehanju dovajanja smejalnega plina dovajati kisik v višjih koncentracijah.

Manjši delež hlapnih anestetikov se presnavlja v jetrih in ostalih tkivih. Delež presnove znaša pri halotanu 10–20 %, sevofluranu 3–5 %, enfloranu 2,5 %, desfluranu 0,02 %.

Moč anestetika – MAC

Globina anestezije za določeni anestetik je odvisna od koncentracije oz. delnega tlaka le-tega v možganih. Te koncentracije pri človeku ne moremo izmeriti, zato uporabljamo indirektno mero za moč anestetika – minimalna alveolarna koncentracija anestetika (MAC). Ta parameter je osnovan na direktni povezavi med delnim tlakom anestetika v alveolah in delnim tlakom anestetika v možganih. V stanju ravnovesja sta tlaka identična. Da dosežemo anestezijo, moramo doseči določeno koncentracijo anestetika v alveolah. Ta koncentracija je

MAC. MAC50 je alveolarna koncentracija inhalacijskega anestetika, ki pri 50 % bolnikov ne povzroči obrambne reakcije (odmika). Izražamo jo v % od 1 atmosfere. Različni anestetiki so različno močni in imajo različne MAC-e. Nižji kot je MAC, močnejši je anestetik. MAC je neodvisen od spola, višine in teže, odvisen pa je od starosti bolnika. Če uporabljamo več hlapnih anestetikov hkrati, pride do aditivnega učinka; MAC posameznega anestetika se zniža.

Za zmanjšanje kardiovaskularne reakcije so potrebne mnogo višje koncentracije anestetika, ki jih bolnik s kardiovaskularnimi boleznimi ne bi toleriral, zato je potrebo anestetične kombinirati ali dodajati opioide.

Faktorji, ki znižajo MAC, so: starost, temperatura, nosečnost, opiodi, sedativi, drugi anestetiki.

Faktorji, ki zvišajo MAC, so: kronično uživanje alkohola, akuten alkoholni opoj, vročina do 42 °C (višja temperatura MAC zniža), hipertireoza.

Faktorji, ki nimajo vpliva na MAC: trajanje anestezije, spol, acido-bazni status, hipo- ali hiperkaliemija, hipertenzija.

Globina anestezije

Po Guedlu razlikujemo 4 stopnje anestezije:

1. Amnezija in analgezija
2. Ekscitacija
3. Kirurška toleranca
4. Zastrupitev

Ta razdelitev temelji na kliničnem opazovanju (dihanje, velikost zenic, premikanje zrkla, refleksi). Stadij ekscitacije je še posebej nezaželen in ga moramo nadvse hitro preseči.

Hlapni anestetiki imajo ozek varnostni interval in lahko že pri 2- do 4-kratnem priporočenem odmerku povzročijo zastoj srca.

Halotan

Leta 1956 je v klinično uporabo prišel kot prvi potentni, neeksplozivni hlapni anestetik. V preteklosti se je veliko uporabljal, zdaj pa ga skoraj ne uporabljamo več.

Je fluorirani (halogenizirani) ogljikovodik, ki je pri sobni temperaturi v obliki bistro brezbarvne tekočine sladkobnega vonja. Ker pod vplivom svetlobe razpade, se mu dodaja stabilizator timol.

Ima hipnotični, nima pa analgetičnega učinka. Njegov MAC znaša 0,75 V %.

Odkvisno od odmerka Halotan povzroča padec arterijskega tlaka, minutnega volumna srca in utripnega volumna ter prerazporeditev prekrvavitve organov. Zavira simpatični sistem, povzroča bradikardijo, omogoča fenomen re-entry in srčne aritmije, poveča občutljivost miokarda za kateholamine in s tem povzroča tahiaritmije. Poveča prekrvavitev možganov. Povzroča depresijo dihanja, hipoksijo, hiperkapnijo. Vpliva tudi na mehaniko dihanja: zmanjša funkcionalno rezidualno kapaciteto (FRC) in complianco pljuč. Ne vpliva na complianco prsnega koša. Verjetno – podobno kot ostali hlapni anestetiki – vpliva na hipoksično pulmonalno vazokonstrikcijo, vendar je vprašljivo, ali ima to klinični pomen. Halotan povzroča bronhodilatacijo, tako da direktno relaksira bronhialno muskulaturo in deluje na beta adrenergično stimulacijo.

Halotan poveča in podaljša delovanje nedepolarizantnih mišičnih relaksantov. Prav tako relaksira uterus. Ob zbujanju povzroča drgetanje.

Seveda deluje tudi na centralni živčni sistem in spremeni EEG.

Zmanjša (kot vsi hlapni anestetiki) prekrvavitev ledvic, glomerulno filtracijo in izločanje urina.

Zavira tudi delovanje jeter. Zmanjša prekrvavitev splahnika in s tem tudi jeter. Ne povzroča ishemičnih poškodb jeter. Kemično je podoben kloroformu, zato verjetno deluje hepatotoksično (»halotanski hepatitis«). Pri bolnikih se lahko več dni po njegovi uporabi pojavita vročina in ikterus, pri večkratni uporabi lahko pride tudi do smrtne odpovedi jeter. Rizične skupine so debeli ljudje, ženske v srednjih letih, bolniki s kronično terapijo.

Halotan je tudi sprožilec maligne hipertermije.

Enfluran

Enfluran je fluorirani eter, ki je pri sobni temperaturi v obliki bistre, brezbarvne tekočine sladkobnega vonja. Je nevnetljiv. Je stabilen in ne potrebuje dodatka stabilizatorjev. Njegov MAC znaša 1,68 V %.

Tudi enfluran deluje na kardiovaskularno funkcijo (frekvenco srca, arterijski tlak, kontraktilnost srca, prekrvavitev koronark in porabo kisika v miokardu) in podobno kot halotan na respiratorno funkcijo. Tahipneja je redkejša kot pri halotanu.

Odkvisno od odmerka povzroči relaksacijo skeletnega mišičja, ki je močnejša kot pri halotanu. Deluje centralno in tudi neposredno na mišičje. Njegovega učinka ne moremo antagonizirati z zaviralci holinesteraz. Relaksira tudi uterus.

Pri višjih odmerkih povzroča kratkotrajne mioklonizme in diskinezije. Na ledvice vpliva podobno kot halotan. Prekrvavitev jeter se z enfluranom zmanjša. Pri večkratni uporabi lahko povzroči nekroze jeter.

Njegova prednost je v dobri relaksaciji mišičja in v tem, da ne povzroča senzibilizacije miokarda. Njegova pomanjkljivost je močno izražena depresija dihanja in srčno-žilnega sistema (padec krvnega tlaka). Pri daljših operacijah, bolezni ledvic in epilepsiji se njegova uporaba odsvetuje. Tudi enfloran je sprožilec maligne hipertermije.

Izofluran

Je strukturni izomer enflurana. Sintetiziran je bil leta 1965, njegova klinična uporaba pa se je začela leta 1984. Po vonju, barvi in videzu je podoben enfluranu. Njegov MAC znaša 1,28 V %.

Je stabilen, ne potrebuje dodatka stabilizatorjev, ne reagira s kovino in se raztaplja v gumi.

Poleg desflurana in sevoflurana ima najnižji koeficient kri/plin. Alveolarna koncentracija se tako hitro približa inspiratorni koncentraciji. V 5–10 minutah se alveolarna koncentracija dvigne na 50 % inspiratorne koncentracije. Pri vdihavanju povzroča zastoj dihanja, kašljanje, draženje dihalnih poti, zato ni primeren za inhalacijski uvod v anestezijo. Eliminacija je hitra, odvisna je od dolžine anestezije.

Da bi bil uvod v anestezijo hitrejši, moramo začeti z višjimi V % izoflurana (3–4 V %). Bolje je uvod izvesti z intravenskim anestetikom in izofluran uporabiti samo za vzdrževanje anestezije, saj se tako izognemo kašljanju in zastoj dihanja ob uvajanju.

Za vzdrževanje anestezije uporabimo 0,68–1,37 V % izoflurana. Narkozo krmilimo s pomočjo monitoriranja globine anestezije, kardiovaskularnih učinkov in reakcije bolnika na kirurški dražljaj. Krmiljenje anestezije je pri izofluranu težje kot pri halotanu in enfluranu.

Izzvenevanje anestezije pri izofluranu poteka hitreje kot pri halotanu in enfluranu; povprečni čas je 10 minut.

Izofluran vpliva tudi na kardiovaskularni sistem, vendar so rezultati študij zelo kontroverzni. Srčna frekvenca naj se ne bi spreminjala, vendar se lahko pri starejših le-ta poviša. Srednji arterijski tlak (MAP) se zniža. Vpliv nanj je odvisen od odmerka. Pri zdravih ljudeh pade MAP pri 2 MAC-ih za 50 %. Tlak se zniža predvsem zaradi zmanjšanja perifernega žilnega upora, ki je posledica neposrednega vazodilatatornega učinka izoflurana. Po tem se razlikuje od halotana in enflurana, kjer je padec tlaka povezan predvsem z njunim negativno inotropnim delovanjem. Izofluran prav tako deluje negativno inotropno na srčno mišico (manj kot halotan, vendar bolj kot enfluran). Tudi ta učinek je odvisen od odmerka. Pri zdravih ne vpliva na minutni in utripni volumen srca, pri starejših bolnikih in bolnikih s pridruženimi boleznimi pa ju zmanjša. Ta učinek je manjši kot pri halotanu in enfluranu.

Izofluran zmanjša porabo kisika v srčni mišici, pri tem pa pretok skozi koronarke ostaja enak, ali je zmanjšan (deluje dilatatorno na intramiokardialne in konstriktorno na epikardialne arterije). Pri bolnikih s koronarnimi boleznimi se zmanjša poraba kisika v srčni mišici in tudi

pretok skozi koronarke. Izofluran ima večji učinek na dilatacijo koronark kot halotan in enfluran. Pri srčnih bolnikih lahko povzroči sindrom kradeža in ishemijo miokarda. Pri teh bolnikih ga je treba uporabljati previdno in v zmanjšanih odmerkih (<1 MAC).

Odvisno od odmerka zavira dihanje. Ta učinek je močnejši kot pri halotanu, vendar manjši kot pri enfluranu. Deluje tudi bronhodilatatorno, vendar poveča motorični tonus bronhov in pri astmatikih lahko povzroči bronhospazem.

Relaksira skeletno mišičje. Ojača delovanje mišičnih relaksantov. Relaksira tudi mišičje uterusa.

Vpliva na EEG. Vpliva tudi na pretok krvi skozi možgane, metabolizem možganov in na intrakranialni tlak.

Povzroča zmanjšanje pretoka krvi skozi ledvice, glomerulne filtracije in izločanje urina. Pri odpovedi ledvic se njegov metabolizem ne spremeni.

Tudi pri daljši uporabi ne okvarja jeter.

Metabolizira se le v 0,2 %, ostali delež se nespremenjen izloči skozi pljuča.

Na živalih je bilo dokazano, da ne deluje hepato- ali nefrotoksično, teratogeno, mutageno ali karcinogeno.

Velika prednost izoflurana je, da se metabolizira le v majhnem odstotku in da ni toksičen, da se dobro raztaplja v krvi in v tkivih, deluje močno mišično relaksantno, ne deluje močno depresivno na kardiovaskularni sistem, ne senzibilizira miokarda, ne deluje aritmogeno.

Njegove slabe strani so: padec MAP, tahikardija, depresija dihanja, dilatacija koronark in sindrom kradeža, je povzročitelj maligne hipertermije.

Desfluran

Je popolnoma fluoriran metileter. V manjši meri okvarja ozon kot klorirani hlapni anestetiki. Ni eksploziven in vnetljiv. Molekula je zelo stabilna. Anestetične učinke ima pri nižjem vrelišču (22,8 °C). Zaradi tega in ker ima visok parni tlak, moramo zanj uporabiti posebne hlapilnike. Je bistra tekočina, ki ima zelo oster in neprijeten vonj. Njegov MAC znaša 6–9 V %. Metabolizira se ga le 0,02 %.

Njegova prednost je v veliko boljši vodljivosti kot pri ostalih anestetikih, saj je slabo topen v krvi, vendar je najmanj potenten od vseh hlapnih anestetikov.

Na kardiovaskularni, respiratorni in centralni živčni sistem vpliva v isti meri kot izofluran. Deluje negativno inotropno; srčnim bolnikom ga je treba dajati previdno in v manjših odmerkih.

Močno draži dihalne poti in poveča sekrecijo v njih, zato ni primeren za uvod v anestezijo.

Za razliko od izoflurana povzroča zmanjšanje pretoka krvi skozi jetra, vendar je to klinično nepomembno. Ne okvarja ledvic. Pretok skozi ledvice do 2 MAC-ov ostaja nespremenjen. Tako kot ostali hlapni anestetiki zmanjša tonus uterusa.

V adsorberjih je stabilen.

Glavna prednost je hiter uvod v anestezijo in zbujanje. Zelo primeren je za anestezijo »low-flow« in »minimal-flow«. Glavna slabost je draženje dihalnih poti, možna simpatiko-adrenergična stimulacija (pri hitrem dvigu MAC-a lahko pride do zvišanja krvnega tlaka in tahikardije) in posebna uparjalna tehnika. Tudi desfluran povzroča maligno hipertermijo.

Zbujanje je bistveno hitrejše kot pri sevofluranu.

Sevofluran

Je halogeniran fluoro-metil-polifluoro-izopropil eter. Od halogenih elementov vsebuje le fluor.

Je brez barve, ni vnetljiv, ima blag vonj po etru, je slabo topen v maščevju in v krvi. Koeficient kri/plin je nižji kot pri ostalih inhalacijskih anestetikih (z izjemo desflurana).

Njegov parni tlak je nižji od halotana in izoflurana. Ne potrebuje specialnega hlapilnika. MAC znaša 2,05 V %.

Od ostalih hlapnih anestetikov (razen desflurana) se razlikuje v farmakokinetičnih lastnostih in v možnem izločanju klinično pomembnih količinah anorganskih fluoridov.

Zaradi nizkega porazdelitvenega koeficienta se hitro poviša njegova koncentracija v alveolih, krvi in možganih, zato je uvod v anestezijo in zbujanje hitro (vendar počasnejše kot pri desfluranu).

Metabolizira se ga 3–5 % (v jetrih), zato topogledno ni boljši od izoflurana. Pri metabolizmu nastane heksafluoro-dis-propanol (HFDP) in anorganski fluorid. HFDP se glukonira, delno pa izdiha, zato nima toksičnih učinkov. Anorganski fluorid je nefrotoksičen. V adsorbensu se pod njegovim vplivom tvori nefrotoksična substanca A (vinileter). Koliko te substance se bo tvorilo, je odvisno od: koncentracije anestetika, pretoka svežih plinov (nižji pretok – več substance A), vrsta adsorbensa (več pri barijskem), vsebnosti vode v adsorberju (več pri suhem), temperature. Maksimalne vrednosti se v krvi dosežejo po 90–20 minutah, 10 ur so nato stabilne, zatem pa se spet zmanjšajo. Pri človeku so bile izmerjene maksimalne vrednosti 40 ppm (pri podganah je letalna doza 1000 ppm, pri 12h MAC-u 127 ppm). Klinični pomen pri človeku doslej ni bil potrjen. V Evropi je njegova uporaba dovoljena tudi pri nizkih pretokih.

Je manj potenten od halotana, izoflurana in enflurana, vendar močnejši od desflurana. Pri otroku je treba uporabiti višje MAC-e.

Ima podoben vpliv na kardiovaskularni sistem kot izo- in desfluran: ne vpliva na srčno frekvenco, vazodilatacija zaradi zmanjšanja perifernega žilnega upora, od odmerka odvisen padec tlaka, padec tlaka v pljučnih arterijah, negativno inotropni učinek.

Tudi pri srčnih bolnikih je pri njegovi uporabi srčna frekvenca stabilna. Pretok skozi koronarke se ne spremeni in ne povzroča sindroma kradeža. Pri uvodu v anestezijo ne povzroča porasta krvnega tlaka in tahikardije kot desfluran. Pri višjih MAC-ih povzroča padec krvnega tlaka.

Sevofluran ne draži dihalnih poti, zato je primeren za uvod v anestezijo tako pri odraslih kot pri otrocih.

Je slabši sprožilec za maligno hipertermijo kot ostali anestetiki, vendar se pri dispoziciji zanjo ne sme uporabljati.

V večji meri povzroča ohlajevanje bolnika med operacijo. Ni hepatotoksičen. Klinične študije so izključile njegovo nefrotoksičnost.

Vsi ostali učinki so podobni tistim pri ostalih hlapnih anestetikih.

Dušikov oksidul

Dušikov oksidul ali smejalni plin se v klinični praksi zaradi njegovih slabih lastnosti ne uporablja več zelo pogosto. Ima majhno anestetično potenco – sam ne zagotovi zadostne anestezije, difundira v telesne votline napolnjene z zrakom, deluje negativno inotropno, povečuje intrakranialni tlak, povzroča pooperacijsko slabost in bruhanje ter zavira imunski sistem

UČINKOVINA	HALOTAN	ENFLURAN	IZOFLURAN	DESFLURAN	SEVOFLURAN
MAP	↓	↓	↓	↓	↓
FRS	↓	↑	↑	↑	↑
SVR		↓(blago)	↓	↓	↓
Kontraktilnost	↓	↓	↓ (blago)	↓ (blago)	↓ (blago)
MVS	↓	↓	↓ (blago)	↓ (blago)	↓ (blago)
Senzibil. miokarda	↑↑↑	↑	X	X	X
Dilat. koronark	↓ (blago)	↓ (blago)	↓	↓	↓
Pretok – možgani	↑	↑	X pri <1MAC	X pri <1MAC	X pri <1MAC
Pretok – jetra	↓	↓?	=	=	=
Pretok – ledvice	↓	↓	=	=	=

MAP = srednji arterijski tlak, FRS = srčna frekvenca, SVR = sistemski žilni upor, MVS = minutni volumen srca

Tabela 1. Kardiovaskularni učinek inhalacijskih anestetikov pri zdravem človeku.

UČINKOVINA	PREDNOSTI	SLABOSTI
HALOTAN	Močan anestetik, stabilna srčna frekvenca, poceni	Potreben stabilizator, počasen prevzem in izločanje, delna biotransformacija, jetrna ciroza, močan negativni inotrop, aritmogen
ENFLURAN	Dobra mišična relaksacija, stabilna srčna frekvenca, poceni	Neprijeten vonj, močan negativno inotropni učinek, možnost krčev
IZOFLURAN	Manjši upad MVS, manjši metabolizem v možganih, manjša biotransformacija, dobra mišična relaksacija, poceni	Neprijeten vonj, močan vazodilatator, padci krvnega tlaka
DESFLURAN	Hiter prevzem in eliminacija, stabilna molekula, majhna biotransformacija	Nizko vrelišče- posebni hlapilniki, draži dihalne poti, simpatiko-adrenergična stimulacija
SEVOFLURAN	Hiter prevzem in eliminacija, ne draži dihalnih poti, manj neprijeten vonj	Biotransformacija, povišane vrednosti serumskih fluoridov, reagira z adsorberjem

Tabela 2. Prednosti in slabosti posameznih inhalacijskih anestetikov.

Literatura

1. LARSEN R. Inhalationsanästhetika. V: Larsen R. Larsen Anästhesie 10. Auflage. München: Urban&Fischer Verlag, 2013, str. 19-54.
2. POTOČNIK I, ŠTUPNIK T, NOVAK-JANKOVIČ V. Anti-inflammatory action of sevoflurane in lung surgery with one lung ventilation. Signa vitae, ISSN 1845-206X, 2016, vol. 11, supp. 1. <http://www.signavitae.com/2016/04/anti-inflammatory-action-of-sevoflurane-in-lung-surgery-with-one-lung-ventilation/>.
3. MARKOVIČ BOŽIČ J, KARPE B, POTOČNIK I, JERIN A, VRANIČ A, NOVAK-JANKOVIČ V. Effect of propofol and sevoflurane on the inflammatory response of patients undergoing craniotomy. BMC anesthesiology, ISSN 1471-2253, 2016, vol. 16. <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-016-0182-5>
4. POTOČNIK I. Učinek sevoflurana na vnetni odziv pri odprtih pljučnih operacijah z enostranskim predihavanjem: doktorsko delo = Influence of sevoflurane of the inflammatory response in open lung surgery with one lung ventilation : doctoral thesis. [Ljubljana: I. Potočnik, 2015]. 57, [10] f., ilustr
5. POTOČNIK I, NOVAK-JANKOVIČ V, ŠOŠTARIČ M, JERIN A, ŠTUPNIK T, SKITEK M, MARKOVIČ BOŽIČ J, KLOKOČOVNIK T. Antiinflammatory effect of sevoflurane in open lung surgery with one-lung ventilation. Croatian medical journal, ISSN 0353-9504, 2014, vol. 55, iss. 6, str. 628-637.

INTRAVENSKI ANESTETIKI

Jasmina Markovič Božič

Kaj so intravenski anestetiki

Intravenski anestetiki (IVA) so učinkovine, ki v ustreznih odmerkih povzročijo izgubo zavesti v enem cirkulacijskem času (angl. one arm-brain circulation time), torej času, ki je potreben, da zdravilo opravi pot od mesta aplikacije na zgornji okončini do mesta učinkovanja v možganih.

Uporabljamo jih za uvod v anestezijo, za vzdrževanje anestezije samostojno ali v kombinaciji z ostalimi anestetiki in za sedacijo.

Prvi hitro delujoči IVA je bil heksobarbital (1932, Wesse in Schrapff). Leta 1934 so začeli uporabljati tiopental, ki je še vedno v uporabi. Nekaj časa je bilo v uporabi več IVA, ki se ne uporabljajo več bodisi zaradi stranskih učinkov bodisi zaradi težav z izdelavo (1-5).

V tabeli 1 so IVA razdeljeni po kemični sestavi.

SKUPINA	IVA
BARBITURATI	metoheksital (ni v uporabi), pentobarbital, fenobarbital, tiopental
FENOLI	propofol
IMIDAZOLI	etomidat
DERIVATI FENCIKLIDINA	ketamin
BENZODIAZEPINI	diazepam, midazolam, lorazepam
STEROIDI (niso v uporabi)	eltanolon, hidroksidion, minaksolon

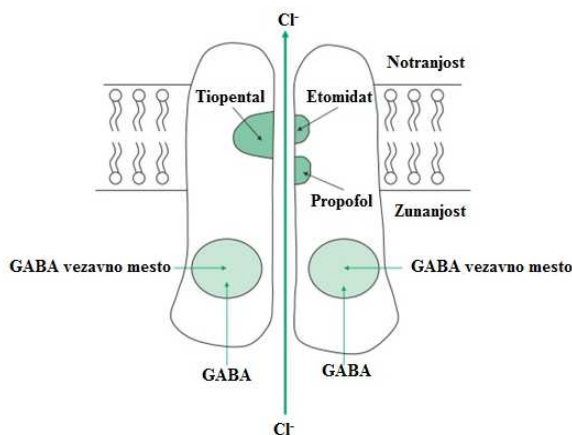
Tabela 1. Intravenski anestetiki (IVA).

Od indukcije do zbujanja

Ob vstopu v krvni sistem se določen odstotek IVA veže na plazemske proteine, določen del pa ostane nevezan (prost). Delež proteinske vezave je odvisen od topnosti v maščobah in stopnje ionizacije. IVA potuje po venski krvi do desnega srca, pljučnega krvnega obtoka in iz levega srca do sistemskega obtoka. 70 % minutnega volumna IVA gre do možganov, jeter in ledvic (tako imenovani s krvjo polni organi). Velik odstotek začetnega odmerka IVA gre torej v možgansko cirkulacijo, kjer preide iz krvi v možgansko tkivo s pomočjo koncentracijskega gradienta. Hitrost prenosa je odvisna od različnih dejavnikov, kot so arterijska koncentracija nevezane učinkovine, topnost v maščobah, stopnja ionizacije.

Nevezana, v maščobah topna, neionizirana učinkovina najhitreje prehaja iz krvi v možgane (1-5).

Možgani so mesto učinkovanja IVA. Natančen način delovanja je še neznan. Vsaka učinkovina naj bi delovala na specifičen receptor. Kot potencialna mesta so bili raziskovani GABA-A, NMDA in receptor Acth (slika 1).



Slika 1: Mehanizem delovanja intravenskega anestetika na receptor GABA-A (3).

Po začetni napolnitvi bogato prekrvavljenih tkiv sledi difuzija v slabše prekrvavljena tkiva, npr. skeletne mišice, kar povzroči padec plazemske koncentracije IVA (redistribucija). Zaradi difuzije iz možganskega tkiva se bolnik zbudi po enkratnem odmerku IVA. Presnova in plazemski očistek nista pomembna za enkraten odmerek IVA, ampak za infuzijo ali ponavljajoče se odmerke IVA (1-5).

Maščobno tkivo nima velikega pomena za zgodnjo redistribucijo proste učinkovine po enkratnem odmerku, ker je slabo prekrvavljeno, je pa pomembno pri infuziji in ponavljajočih se odmerkih, ker predstavlja zalogo učinkovine in povzroči podaljšano zbujanje (Diagram 1).

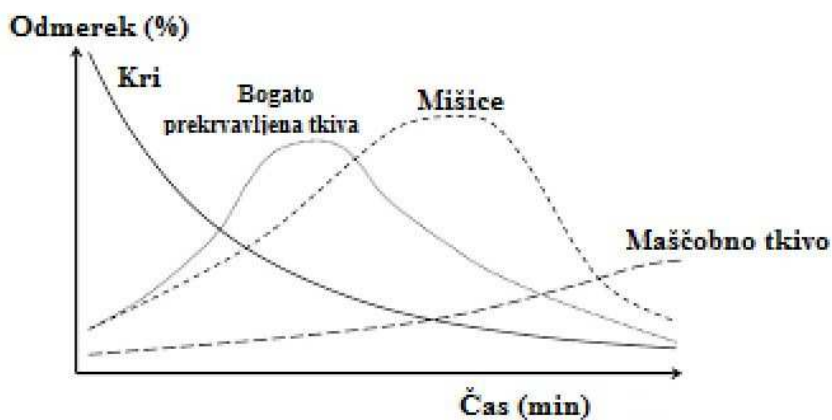


Diagram 1. Porazdelitev IVA po enkratnem odmerku v različna tkiva po času (5).

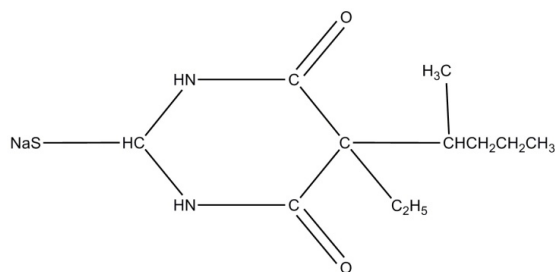
V stanjih zmanjšane minutnega volumna srca (šokovna stanja, starostniki) je treba zmanjšati odmerek IVA in ga počasi titrirati do učinka. Telo namreč zaradi ohranitve možganske cirkulacije poveča minutni volumen do možganov, kar pomeni, da bo večji odmerek zdravila prehajal v možgane. Po drugi strani pa je cirkulacijski čas IVA podaljšan zaradi globalno zmanjšane minutnega volumna (Priloge, 1-5).

Lastnosti idealnega intravenskega anestetika

Fizikalne	V vodi topen in stabilen v raztopini, stabilen na svetlobi in pri sobni temperaturi, neboleča intravenska in boleča arterijska aplikacija, poceni.
Farmakokinetične	Hiter začetek delovanja, redistribucija v možgane in razgradnja, brez aktivnih metabolitov.
Farmakodinamične	Visoko terapevtsko razmerje, minimalni učinki na kardiovaskularni in pljučni sistem, ne sprošča histamina, ne povzroča bruhanja, nehotenih zgibkov, nočnih mor, glavobola, ne zavira nadledvične žleze, varen za uporabo pri porfiriji.

Značilnosti najpogosteje uporabljenih IVA

TIOPENTAL



Sodium 5-ethyl-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbiturate
OR
Thiopental Sodium

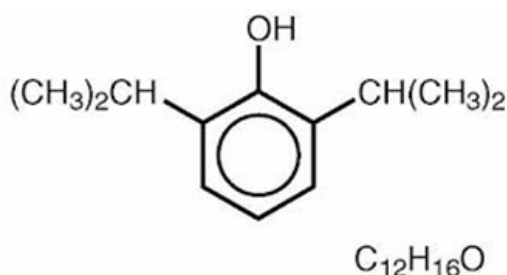
Tiopental je barbiturat, ki je pakiran kot higroskopski rumen prah. Po razredčitvi z vodo nastane bazična raztopina (500 mg ampula se redči z 20 ml vode; 2,5-odstotna raztopina, 25mg/ml; pH = 10,8). Molekula je sestavljena iz barbituratnega obroča, žveplov atom pa je odgovoren za kratkotrajno delovanje. V odmerku 4–5mg/kg nastopi hiter uvod v anestezijo (30 sekund). Zbujanje po enkratnem odmerku je hitro.

V 65–85 % je vezan na plazemske proteine. Razgrajuje se v jetrih, izloči se preko ledvic. Po infuziji ali ponavljajočih se odmerkih se razgrajuje po kinetiki ničelnega reda (konstantna količina učinkovine se izloči na časovno enoto, ne glede na plazemsko koncentracijo).

Tiopental zavira kontraktilnost srca, zmanjšuje minutni volumen in arterijski tlak. Zaradi zmanjšanja venskega tonusa poveča stopnjo hipotenzije, še posebej pri hipovolemičnih bolnikih. Povzroča depresijo dihanja, vendar ohranja reflekse dihalnih poti. Sprošča histamin, ki lahko povzroči bronhospazem. V možganih zniža pretok krvi, metabolizem in porabo kisika ter ima antikonvulziven učinek. Pri bolnikih s poškodbo glave se daje v infuziji (barbituratna koma), kar pa vodi do akumulacije in stranskih učinkov.

Pri bolnikih s porfirijo je kontraindiciran zaradi indukcije jetrnih encimov (1-5).

PROPOFOL (2,6-diizopropilfenol)



Propofol je pakiran kot 1- ali 2-% vodna emulzija, ki vsebuje sojino olje, jajčne fosfatide in glicerol. Je izotonična raztopina, ima pH 7–8,5 in povzroča bolečino ob injiciranju v majhne vene. Kot kratkodelujoči IVA ima hiter začetek delovanja (30 s) in zbujanja. Indukcijska doza je 2–2,5 mg/kg, ki jo titramo do učinka (ko z bolnikom izgubimo verbalni kontakt).

Začetna redistribucija traja 2–4 minute. Razgrajuje se v jetrih in izloča v ledvicah, vendar manjša okvara teh dveh organov ne spremeni farmakokinetike.

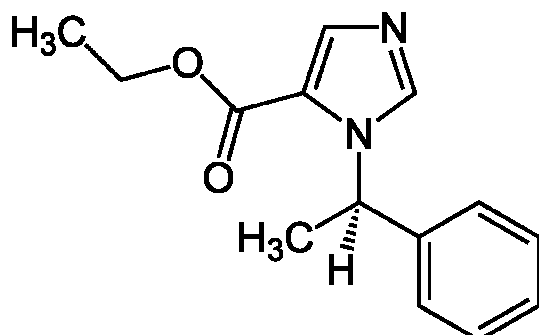
Od vseh IVA propofol najbolj zniža arterijski tlak zaradi sistemske vazodilatacije. Ta učinek je odvisen od doze, zaradi tega ga je treba titrirati do učinka, predvsem pri šokiranih in starejših bolnikih.

Zavira dihanje in reflekse v dihalnih poteh. Lahko povzroča epileptiformne zgibke, čeprav je antikonvulzivno zdravilo. V možganih zniža pretok krvi in presnovo ter znotrajmožganski tlak.

Uporablja se za sedacijo in popolno intravensko anestezijo (TIVA/TCI). Pri tem je treba pomisliti na sindrom infuzije propofola (PRIS) (metabolna acidoza, lipidemija, aritmija) pri

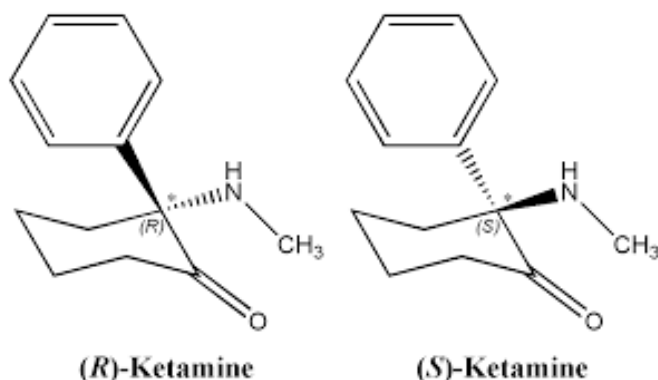
daljši uporabi in zaradi tega ga otrokom ne dajemo za sedacijo v intenzivni enoti. Pri porfiriji se lahko uporabi (1-5).

ETOMIDAT



Etomidat je imidazolski ester, ki je v koncentraciji 2 mg/ml pakiran kot maščobna emulzija ali čista raztopina s propilen glikolom. Ob injiciranju se pojavi bolečina, pogosto je tudi vnetje uporabljene vene po operaciji. Po induksijski dozi 0,3 mg/kg je zbujanje hitro zaradi redistribucije v mišice in maščobno tkivo. Kot stranski učinek se lahko ob uvodu v anestezijo pojavijo nehoteni zgibki, ki jih lahko zamenjamo za generaliziran epileptični napad. Ob zbujanju povzroča slabost in bruhanje. Razgradnja do neaktivnih produktov poteka s pomočjo jetrnih in plazemskih esteraz. Po 1–5 urah se izloči preko ledvic. Etomidat je IVA, ki ima najšibkejši zaviralni učinek na srčnožilni sistem; minutni volumen in arterijski tlak se minimalno znižata. Zaradi tega se je v preteklosti veliko uporabljal za anestezijo šokiranih, starih in/ali srčnih bolnikov (1-5). Kasneje se je izkazalo, da že en sam odmerek zavira encim 11-B hidroksilazo, ki je pomemben za sintezo steroidov v nadledvični žlezi. Posledično je zavrt normalen stresni odziv, torej dvig sinteze kortizola v nadledvični žlezi za 4–8 ur pri zdravih in za 24 ur pri starostnikih ter prizadetih bolnikih. Raziskave so pokazale, da infuzija etomidata poveča umrljivost, en odmerek za uvod v anestezijo pa ne (6).

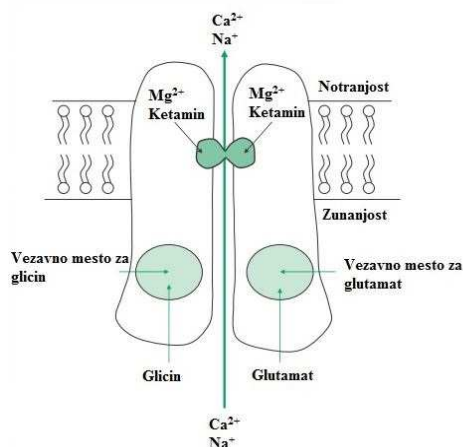
KETAMIN



Ketamin je derivat fenciklidina, disociativne učinkovine, ki se je v preteklosti uporabljala kot anestetik in ima halucinogene in nevrotoksične učinke. Disociativna učinkovina je tista, ki

zmanjša prenos signalov iz različnih predelov možganov do zavesti. Najbolj značilne so spremembe čutnega zaznavanja.

Ketamin je hipnotik, analgetik in lokalni anestetik, ki deluje preko vezave na receptor N-metil-D aspartat (NMDA) v možganih in hrbtenjači (slika 2).



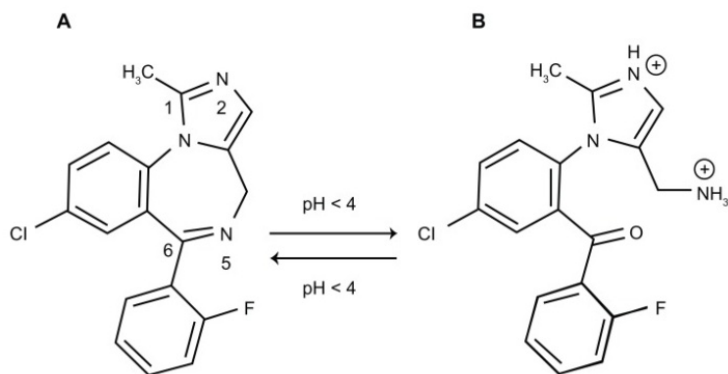
Slika 2: Mehanizem delovanje ketamina na receptor NMDA (3).

Povzroča pooperativni delirij in druge neprijetne občutke ob zbujanju iz anestezije, ki jih lahko zmanjšamo s premedikacijo z benzodiazepini.

R- in S-ketamin sta stereozomeri, od katerih je S-ketamin trikrat bolj potenten in ima manj stranskih učinkov. Pripravljen je kot kisl raztopina (pH 3,5–5,5) v koncentracijah 10 in 50 in 100 mg /ml. Odmerek je odvisen od načina aplikacije (i.v., i.m., rektalno, per os, nazalno). Intravenska induksijska doza je 0,5–1 mg/kg, po kateri nastopi anestezija v 1–2 minutah, učinek pa traja 5–10 minut. Intramuskularni odmerek je 4–5 mg/kg. Razgradnja poteka v jetrih in izločanje preko ledvic. Razpolovni čas izločanja je 2,5 ure.

Ker povzroča dvig arterijskega tlaka in minutnega volumna, je primeren anestetik pri šokiranih in prizadetih bolnikih. Ne zavira dihanja in ohrani reflekse dihalnih poti. Poveča slinjenje. Ker sprošča bronhialne mišice, je uporaben pri terapiji hude astme. Ker dviga znotrajmožganski tlak, se odsvetuje pri bolnikih s poškodbo glave. Ta učinek je še posebej izrazit pri hiperkapniji. Pri porfiriji je njegova uporaba varna (1-5).

MIDAZOLAM



Midazolam je vodotopni benzodiazepin, ki se zaradi svoje farmakokinetike lahko uporablja tudi kot anestetik. Pakiran je v koncentraciji 2 mg/ml kot kisl raztopina v ionizirani obliki, pri fiziološkem pH-ju pa se spremeni v lipidotopno neionizirano obliko, ki omogoči hiter začetek delovanja. Ob injiciranju ne boli. Deluje preko specifičnih benzodiazepinskih receptorjev, ki preko receptorjev GABA-A ob aktivaciji povzročijo pretok klorovih ionov v nevrone in hiperpolarizacijo. V odmerkih 0,05–0,1 mg/kg intravensko in 0,5 mg/kg peroralno se uporablja kot sedativ in za premedikacijo, v odmerkih 0,3 mg/kg intravensko pa za uvod v anestezijo. Deluje 30 minut in povzroča amnezijo. Ima blage zaviralne učinke na dihalni in kardiovaskularni sistem. Sedacija mora biti vedno nadzorovana. Razgrajuje se v jetrih in izloča preko ledvic. Pri starostnikih se razpolovni čas poveča zaradi upočasnjene jetrne pretoka in razgradnje.

Njegov antidot je flumazenil, ki je kompetitivni antagonist benzodiazepinov. Titriramo ga počasi do učinka, ker povzroča epileptične napade in nemir (1-5).

Novosti v razvoju novih IVA

Raziskave so osredotočene na preoblikovanje kemične sestave obstoječih IVA z namenom izboljšanja farmakokinetičnih in farmakodinamičnih lastnosti ter zmanjšanja stranskih učinkov.

Derivati propofola

PFO713, AZD3043, HSK3486: še v predkliničnih raziskavah; naj bi imeli manj stranskih učinkov.

Fospropofol: še v kliničnih raziskavah; slabo stran predstavlja počasnejši začetek delovanja.

Derivati etomidata

Metoksi karbonil etomidat (MOC etomidat): še v preskušanju; 300-krat šibkejše zaviranje sinteze steroidov in razgradnja s plazemskimi esterazami.

Karboetomidat: še v raziskavah; ne zavira sinteze steroidov.

MOC-karboetomidat: počasnejši začetek delovanja kot MOC-etomidat.

Remimazolam: kombinacija remifentanila in midazolama, ki deluje preko receptorjev GABA kot midazolam in se razgrajuje s pomočjo plazemskih esteraz kot remifentanil. Ima anestetične, analgetične in anksiolitične učinke. Je v fazi III kliničnih raziskav (7-9).

Literatura

1. Butterworth J, Mackey DC Wasnick J. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology. McGraw-Hill Medical, 2013.
2. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher L, Wiener-Kronish JP, Young WL. Miller's Anesthesia: Expert Consult Premium Edition - Enhanced Online Features and Print, 2-Volume Set. Churchill Livingstone, 2009.
3. Calvey and N.E. Williams. Principles and Practice of Pharmacology for Anaesthetists, Fifth Edition 2008;
4. Allman A, Wilson I, Baker B, Batchelor A, Bellamy M, Berg S, Berry C, Blanshard H, Bodenham A. Oxford Handbook of Anaesthesia. Oxford University Press, 2011.

5. Smith T, Pinnock C, Lin T, Jones R. Fundamentals of Anaesthesia. Cambridge University Press; 2009.
6. Komatsu R, You J, Mascha EJ, et al. Anesthetic induction with etomidate rather than propofol is associated with increased 30-day mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Anesthesia&Analgesia; December 2013. Volume 117. Number 6.
7. Mahmoud M, Mason KP. Recent advances in intravenous anesthesia and anesthetics. F1000Research 2018, 7(F1000 Faculty Rev):470. doi: 10.12688/f1000research.13357.1.
8. Pejo E, Liu J, Lin X, et al. Distinct Hypnotic Recoveries After Infusions of Methoxycarbonyl Etomidate and Cyclopropyl Methoxycarbonyl Metomidate: The Role of the Metabolite. Anesth Analg. 2016; 122(4): 1008–14.
9. Borkett KM, Riff DS, Schwartz HI, et al.: A Phase IIa, randomized, double-blind study of remimazolam (CNS 7056) versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. Anesth Analg. 2015; 120(4): 771–80.

PRILOGE: Farmakokinetika in farmakodinamika anestetikov ter odmerki pri nekaterih skupinah bolnikov.

Single dose pharmacokinetics

Drug	Redistribution T1/2 (min)	Protein binding %	VdSS l/kg	Clearance ml/kg/min	Elimination T1/2 (hrs)
Thiopental	2-4	85	2.5	3.3	11
Methohexital	5-6	85	2.2	11	4
Propofol	2-4	98	2-10	20-30	4-23
Midazolam	7-15	94	1.1-1.7	6.4-11	1.7-2.6
Diazepam	10-15	98	0.7-1.7	0.2-0.5	20-50
Lorazepam	3-10	98	0.8-1.3	0.8-1.8	11-22
Etomidate	2-4	75	2.5-4.5	18-25	2.9-5.3
Ketamine	11-16	12	2.5-3.5	12-17	2-4

Dr. Andrew Ferguson

CVS Effects of IV Anaesthetics

Drug	MAP	HR	CO	Contractility	SVR	Venous dilatation
Thiopental	-	+	-	-	+	++
Methohexital	-	++	-	-	$\pm$	+
Propofol	--	-	-	-	--	++
Etomidate	0	0	0	0	0	0
Diazepam	0/-	$\pm$	0	0	-/0	+
Midazolam	0/-	$\pm$	0/-	0	-/0	+
Ketamine	++	++	+	$\pm$	$\pm$	0

Dr. Andrew Ferguson

CNS effects of IV anaesthetics

Drug	CMRO ₂	CBF	CPP	ICP	Anticonvulsant
Thiopental	--	--	$\pm$	--	Yes
Methohexital	--	--	$\pm$	--	No
Propofol	--	--	-	-	Yes
Etomidate	--	--	+	--	No
Benzodiazepines	-	$\pm$	0	-	Yes
Ketamine	+	++	$\pm$	+	No

CMRO₂ = cerebral metabolic rate for oxygen

CBF = cerebral blood flow

CPP = cerebral perfusion pressure

ICP = intracranial pressure

Dr. Andrew Ferguson

Table 1 Utilization of total body weight (TBW) or ideal body weight (IBW) to calculate dosing schemes in morbidly obese patients

Drug	Recommended dosing
Propofol	Induction: IBW Maintenance: TBW or $IBW + (0.4 \times \text{excess weight})$
Fentanyl	TBW Corrected weight = $IBW + (0.4 \times \text{excess weight})$
Thiopental	$7.5 \text{ mg kg}^{-1} \text{ IBW}$ TBW
Midazolam	TBW for initial dose IBW for continuous dose
Vecuronium	IBW
Atracurium	TBW Initial dose 0.15 mg/kg – 2.3 mg/10 kg $>70 \text{ kg}$. Supplemental dose 0.15 mg/kg – 0.7 mg/10 kg $>70 \text{ kg}$
Cisatracurium	TBW
Rocuronium	IBW
Succinylcholine	TBW $>140 \text{ kg}$. Maximum 120 – 140 mg
Mivacurium	TBW. Divided dosing 0.15 mg/kg + after 30 s 0.15 mg/kg
Neostigmine	TBW
Alfentanil	IBW or corrected weight TBW
Sufentanil	TBW corrected weight $BMI > 40$
Remifentanil	IBW
Morphine	IBW
Paracetamol	IBW

Medication	Typical Adult Starting Dose and Repeat Doses Titrating to Effect	Dose Suggestions in Older Adults (age 65 and over)
Fentanyl	1 – 2 mcg/kg followed by 0.5 – 1 mcg/kg	1 mcg/kg followed by 0.5 mcg/kg
Midazolam	0.02 – 0.03 mg/kg followed by 0.01 – 0.02 mg/kg	0.02 mg/kg , followed by 0.01 mg/kg
Propofol	0.5 – 1 mg/kg over 1 min followed by 0.5 mg/kg	0.5 mg/kg over 3 min followed by 0.25 mg/kg
Ketamine	1 – 2 mg/kg followed by 0.25 – 0.5 mg/kg	1 mg/kg followed by 0.25 mg/kg (see caveats on ketamine use in text)
Etomidate	0.1 – 0.15 mg/kg over 30 – 60 sec , followed by 0.1 mg/kg if needed	0.1 mg/kg followed by 0.1 mg/kg
"Ketofol"	0.5 mg/kg ketamine and 0.5 mg/kg propofol	More data needed. Consider 0.3 – 0.5 mg/kg ketamine and 0.3 – 0.5 mg/kg propofol.

Table 1: Typical adult medication doses and suggestions for older adults. Agents are typically given as a bolus dose, followed by additional doses if needed, titrating to needed level of sedation and monitoring for adverse side effects. For most medications, in older patients consider starting at 50–75% of the usual adult dose. This will vary depending on the patient's overall health and status at the time of sedation. There is a paucity of evidence on the subject, so these are general suggestions. Individual patients may require higher or lower doses.¹³

Opiati

Peter Poredoš

Opioidi so zdravila, ki so predvsem pri hudi akutni bolečini še vedno prvi izbor. Njihova poraba je v zadnjih letih močno porasla, žal pa tudi njihova zloraba. Zaradi čedalje večjega števila aktivnosti, usmerjenih k zmanjšanju njihove uporabe ali celo njihovi prepovedi, se zastavlja vprašanje, ali lahko govorimo o zdravljenju bolečine brez teh zdravil. Na tako kompleksno vprašanje je odgovor nekoliko lažji, če poznamo delovanje opioidov.

Nomenklatura

Ime *opioidi* izvira iz grške besede *opos*, kar pomeni sok – pridobljeni so namreč iz makovega soka. Opioidi so zdravila, naravna in sintetična, ki delujejo na opioidne receptorje. Naravne opioide, ki izvirajo iz opija, imenujemo **opiati**. Opioidne lahko razdelimo v naravne substance (fenantreni – morfij, kodein; benzilisokinolini – papaverin), polysintetične (izpeljanke morfija: heroin, dihidromorfon, buprenorfin) in sintetične (difetilpropilamini – metadon, benzomorfan – pentazocin, fenilpiperidini – meperidin, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil). Druga delitev pa je glede na njihov učinek na opioidne receptorje: agonisti, delni agonisti, mešani agonisti-antagonisti ter antagonisti.

Farmakodinamika

1. Opioidni receptorji

Opisani so trije klinično pomembni tipi opioidnih receptorjev: μ (morfinski tip), κ (ketociklazocinski tip) in δ (receptor za enkefaline).

	Receptor	Delovanje agonista	Delovanje antagonist
Analgezija			
Supraspinalno	μ, δ, κ	Analgezija	/
Spinalno	μ, δ, κ	Analgezija	/
Respiratorna funkcija	M	depresija	/
GIT	μ, κ	Upočasnen prehod	/
Psihotomimetično	K	↑	/
Hranjenje	μ, δ, κ	↑	↓
Sedacija	μ, κ	↑	/
Diureza	K	↑	/
Hormoni			
Prolaktin	μ	↑	↓
Rastni hormon	μ, δ	↑	↓
Sproščanje neurotransmiterjev			
Ach	μ	Inhibicija	/
Dopamin	δ	Inhibicija	/

Tabela 1. Opioidni receptorji.

Kasneje je bil s pomočjo peptida nociceptina oz. orfanina odkrit nov član opioidnih receptorjev = nociceptinski receptor. Najdemo ga v descendntnih krogih nadzora nad bolečino (RVM).

Opioidni receptorji so na G-protein vezani receptorji, ob aktivaciji receptorja pride do inhibicije adenilatne ciklaze s posledičnim zmanjšanjem količine celičnega cAMP. Pride do inhibicije napetostno odvisnih Ca^{2+} kanalov in aktivacije K^{+} kanalov. To vodi do zmanjšane živčne vzdražnosti in prevajanja akcijskih potencialov. Dolgotrajna izpostavljenost receptorjev agonistom inducira celične prilagoditvene mehanizme, ki so vpleteni v razvoj opioidne tolerance, odvisnosti in odtegnitvenih sindromov.

Za vse omenjene tipe receptorjev obstajajo **endogeni opioidni peptidi**: enkefalin, β -endorfin, dinorfin, orfanin FQ (nociceptin) in novo odkrita endomorfina-1 in -2, katerih anatomski razporeditev in učinek *in vivo* še nista povsem razjasnjena. Zanimivo je, da ima nociceptin vpliv na obnašanje in modulacijo bolečine, ki se precej razlikuje od ostalih peptidov.

2. Mehanizem analgezije

Opioidi delujejo na več nivojih: 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. Opioidne receptorje najdemo v različnih delih CZS: amigdali, mezencefalični retikularni formaciji, periakveduktalni sivini (PAG), rostralni ventromedialni meduli (RVM) in hrbtenjači. Poleg direktnega delovanja opioidov predvsem na μ -receptorje v možganih in hrbtenjači so v analgetični učinek opioidov vpleteni tudi hrbtenjačni serotoninski receptorji (5-HT_7). μ -receptorji povzročijo zmanjšanje inhibicije nevrottransmiterja GABA v PAG in RVM, s tem aktivirajo descendntne nadzorne poti, ki vplivajo na prenos nociceptivnega signala v hrbtenjači. Poleg descendntne inhibicije imajo opioidi v hrbtenjači lokalne mehanizme delovanja v sinapsah – presinaptično (zavira 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. Imunske celice, ki infiltrirajo področje vnetja, sproščajo endogenim opioidom podobne substance, ki delujejo na te receptorje. Opioidni receptorji nastajajo v gangliju na dorzalni korenini spinalnega živca in potujejo po aksonu do živčnih končičev. Ta proces po poškodbi oz. začetku vnetja traja do 96h, zato gre pri dajanju opioidov ob živca 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 opioidi 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 (nekaj raziskav pokazalo pozitiven učinek dodajanja opioida ob periferne živce ali v sklep, druge pa ne).

3. Drugi učinki opioidov

a. Nevrološki:

- i. **Razpoloženje:** mehanizmi opioidno povzročene evforije, umirjenosti in nagrajevanja niso popolnoma jasni. Ob aplikaciji morfija je bila dokazana aktivacija struktur nagrajevanja: nucleus accumbens, sublentikularna amigdalna, orbitofrontalna skorja in hipokampus in hkrati manjša aktivnost v področjih skorje – podobno delovanju propofola in midazolama. V omenjenih strukturah so prisotni vsi trije tipi opioidnih receptorjev.
- ii. **Zavest:** kortikalni acetilholin (ACh) je potreben za vzdrževanje normalne kognitivne funkcije in budnosti. Morfij zmanjša sproščanje ACh v možganih, kar bi lahko bil vzrok za spremembe zavesti ob opioidih. Uporaba opioidov med anestezijo zmanjša MAC za hlapne anestetike (izofluran do 80 %, sevofluran do 61 %), vendar povezava med odmerkom in zmanjšanjem MAC ni linearna in ima stropni efekt. Pri popolni intravenski anesteziji s propofolom pride ob dodatku opioida do izgube zavesti pri nižji koncentraciji propofola na mestu učinka in pri višjih vrednostih BIS, kar pomeni, da je hipnotični učinek propofola povečan z analgetičnimi koncentracijami opioidov brez spremembe vrednosti BIS. To ne velja za remifentanil, za katerega je dokazano, da znižuje vrednosti BIS in torej sam po sebi deluje hipnotično.
- iii. **EEG:** pri opioidih pride do stropnega učinka zaviranja proženja možganske aktivnosti; majhni odmerki privedejo do minimalnih EEG sprememb, visoki odmerki pa imajo za posledico visoko napetostne počasne (δ) valove – stanje podobno anesteziji.
- iv. **Evocirani potenciali:** opioidi ne vplivajo na senzorične evocirane potenciale (SEP).
- v. **Pretok krvi skozi možgane in metabolizem:** opioidi povzročijo zmanjšanje metabolizma v možganih in intrakranialnega tlaka. Ob prisotnosti vazodilatatornih anestetikov ali N_2O povzročijo vazokonstrikcijo, ob hkratni aplikaciji vazokonstriktornih substanc pa nimajo vpliva.
- vi. **ICP:** opioidi imajo minimalni učinek na intrakranialni tlak (ICP), do povečanja ICP lahko pride le pri kraniotomiji za ekscizijo supratentorialne lezije.
- vii. **Mišična rigidnost:** opioidi lahko povečajo mišični tonus in povzročijo rigidnost, ki je odvisna od odmerka zdravila, hitrosti dajanja, hkratne uporabe N_2O , prisotnosti mišičnih relaksantov in starosti pacienta. Zanj je značilen povečan mišični tonus, ki lahko napreduje v hudo togost s posledično povišanim centralnim venskim tlakom, pljučnim arterijskim tlakom, zmanjšano podajnostjo pljuč, $\downarrow$ FRC, hiperkarbijo, hipoksemijo, povišanim intrakranialnim tlakom ter povečano porabo kisika. Težave s predihavanjem se pojavijo zaradi zapore glasilk. Mehanizem

rigidnosti ni popolnoma znan, verjetno so vpleteni centralni μ -receptorji; lahko bi šlo za nevrokemične mehanizme, podobne kot pri Parkinsonovi bolezni. Pojavnost rigidnosti lahko preprečimo z uporabo nedepolarizirajočih mišični relaksantov, tiopentala ali benzodiazepinov.

- viii. **Nevroekscitatorni fenomeni:** opazovali so povečano aktivnost na EEG ob uporabi remifentanila intravensko in morfija intratekalno ter epiduralno. Poleg tega pride do aktivacije limbičnih področij, kar verjetno vodi v pooperativno kognitivno disfunkcijo.
- ix. **Zenice:** večina μ - in κ -agonistov povzroča skrčenje zenice s stimulacijo parasimpatičnega živca, ki oživčuje zenico (inhibicija Edinger-Westphalovega jedra). Spremembe velikosti zenice so premalo izražene, da bi s tem lahko zanesljivo klinično ocenjevali učinek opioidov.
- x. **Srbenje:** sproščanje histamina ni glavni mehanizem srbenja, saj ga povzročajo tudi opioidi, ki ne sproščajo histamina, temveč aktivacija μ -receptorjev. Najpogosteje se pojavi pri intratekalnem dajanju opioidov (precej manj epiduralno), običajno pa gre za srbečico nosu in obraza. Za zdravljenje srbenja je najbolj učinkovit nalokson. Zdravljenje z antihistaminiki (serotoninskimi 5-HT₃ antagonisti) je učinkovito le pri opioidih, ki sproščajo histamin, vseeno pa njihova uporaba tudi pri drugih opioidih pomembno zmanjša jakost srbenja (ne pa pojavnosti). Učinkoviti pri srbenju so tudi tenoksikam (NSAID), droperidol, propofol in predoperativno jemanje gabapentina.

b. Respiratorni:

- i. **Respiratorna depresija** predstavlja najbolj resen stranski učinek opioidov. Vzrok je od odmerka odvisna aktivacija μ -opioidnega receptorja v dihalnem centru v podaljšani hrbtenjači (kavdalni medularni raphe regiji), ki regulira bolečino in respiratorno modulacijo ter inhibira ventilatorni odgovor na hiperkapnijo in hipoksijo. Pri predoziranju z opioidi se frekvenca dihanja bolj zmanjša kot dihalni volumen. Morfij zmanjša transport sluzi v dihalnih poteh. Respiratorna depresija nastopi kasneje in traja dlje ob morfiju kot fentanilu. Pri višjih odmerkih fentanila (20–50 $\mu\text{g/kg}$) je treba po posegu pričakovati podaljšano mehansko ventilacijo. Dejavniki tveganja za respiratorno depresijo so: starost in druga zdravila (inhalacijski anestetiki, barbiturati, alkohol, benzodiazepini, hipnotiki). Zapoznena ali ponovna respiratorna depresija se pojavi zaradi sproščanja opioidov iz skeletne mišice med ogrevanjem, tresenjem, gibanjem ali drugo aktivnostjo, ki pospeši mišično prekrvavitev.
- ii. **Terapevtski učinki:** z zmanjšanjem bolečine in centralne stimulacije dihanja ob bolečini/strahu preprečujejo hiperventilacijo. Opioidi, predvsem remifentanil, lahko preprečijo kašelj zaradi ekstubacije po anesteziji s propofolom ali sevofluranom.
- iii. **Kašelj:** fentanil, sufentanil in alfentanil prehodno izzovejo kašelj pri 50 % pacientov po intravenskem bolusnem odmerku, incidenca pa se močno zmanjša ob počasnem dajanju opioida, zmanjša pa se tudi po intravenski administraciji lidokaina 1,5mg/kg 1 minuto pred dajanjem fentanila.

iv. Zaviranje refleksov zgornje dihalne poti, traheje in spodnjega dihalnega trakta

c. Kardiovaskularni učinki opioidov

Visoki odmerki opioidov vodijo v hemodinamsko stabilnost skozi celotno operativno obdobje.

- i. **Nevrološki mehanizmi:** v kardiovaskularno homeostazo so vključeni centri v možganskem deblu (nucleus solitarius, dorzalno jedro vagusa, nucleus ambiguus, parabrachialni nukleus), v katerih najdemo številne opioidne receptorje. Stimulacija μ -receptorjev pri živalih vodi v bradikardijo in hipotenzijo. Pri ljudeh lahko pride do hipotenzije po aplikaciji opioidov pri tistih, ki so dehidrirani ali je njihov kardiovaskularni sistem odvisen od visokega tonusa simpatičnega živčevja. Preko vagusnega jedra lahko povzročijo bradikardijo. Med operativnim posegom modulirajo stresni odgovor organizma preko delovanja na hipotalamično-hipofizno-nadledvično os; večina opioidov zmanjša tonus simpatičnega in poveča tonus parasimpatičnega živčnega sistema.
- ii. **Kardialni mehanizmi:** učinki opioidov na srčne kontraktilne mehanizme so blagi, obstajajo pa receptorji za opioide v srčnih mišičnih celicah. Morfij zmanjša Ca^{2+} tokove, vendar ne vpliva na kontraktilnost, poveča pa občutljivost mišičnih celic na Ca^{2+} preko δ_1 -receptorja. Fentanil nima pomembnejšega vpliva na kontraktilnost miokarda, ima celo pozitivne inotropne učinke preko sproščanja kateholaminov ali direktne miokardne adrenergične aktivacije. Alfentanil poveča kontraktilnost celic prekata, remifentanil pa nima učinka na sistolično in diastolično funkcijo levega prekata.
- iii. **Ishemija srca:** opioidi lahko preko srčnih κ - in δ -receptorjev posnemajo srčno prekondicioniranje, preko κ -receptorjev pa postkondicioniranje. Nimajo pomembnega učinka na koronarno žilje ali srčni metabolizem.
- iv. **Baroreceptorski refleksi:** so ohranjeni ob zmernih odmerkih fentanila, visoki odmerki pa jih zavirajo. Okulokardialni refleks je močneje izražen ob uporabi fentanila, sufentanila in remifentanila.
- v. **Sproščanje histamina:** morfij povzroča sproščanje histamina in aktivacijo simpatičnega živčnega sistema, prav tako povzročata sproščanje histamina kodein in meperidin. Histamin povzroči dilatacijo arteriol in neposredne pozitivne srčne inotropne in kronotropne učinke.
- vi. **Žilni mehanizmi:** μ_3 -opioidni receptor je povezan z vazodilatacijo preko nastajanja NO – vpliv opioidnih alkaloidov (morfina), ne pa peptidov. Alfentanil, fentanil in sufentanil so direktni relaksanti perifernih žilnih gladkih mišičnih celic. Remifentanil lahko povzroči prehodno hemodinamsko nestabilnost, kar ni zgolj posledica zavore avtonomnega živčnega sistema, CŽS ali vagalne stimulacije, temveč od endotelija-odvisnih mehanizmov. Vpliva tako na sistemsko kot tudi na pljučno cirkulacijo.

d. Endokrinološki učinki

Glavni komponenti nevroendokrinega stresnega odgovora sta kortikotropni in avtonomni živčni sistem. Opioidi zmanjšajo stresni odgovor preko vpliva na zaznavanje bolečine (nocicepcijo) na različnih nivojih ter z vplivom na centralno-posredovane nevroendokrine odgovore. Opioidi so potentni zaviralci hipofizno-nadledvične osi (morfij), pri čemer je bolj učinkovit fentanil; visoki odmerki fentanila ($>50\mu\text{g/kg}$) lahko zmanjšajo hiperglikemični odgovor na stres, vendar ne morejo povsem zavreti simpatičnega in hormonskega stresnega odgovora.

e. Renalni in urodinamični učinki

Aktivacija μ -receptorjev povzroča antidiurezo in manjše izločanje elektrolitov, preko κ -receptorjev pa pride do zavore izločanja ADH in ANP. Ob dajanju fentanila, sufentanila, alfentanila in remifentanila ne pride do spremembe koncentracije ADH, renina in aldosterona v plazmi, kar pomeni, da je vpliv omenjenih zdravil na ledvično delovanje minimalen. Do spremembe v delovanju ledvic pride zaradi sprememb v hemodinamiki. Mehanizmi, preko katerih opioidi povzročijo retenco urina, niso popolnoma znani, je pa retenca močnejše izražena ob intratekalnem dajanju opioidov. Intratekalno dajanje morfija in sufentanila povzroča od odmerka odvisno supresijo kontraktilnosti detruzorja in zmanjšano zaznavanje potrebe po uriniranju. Povprečni čas za povrnitev funkcije spodnjega sečnega trakta znaša med 5 in 8 ur (sufentanil 10–30 mcg) ali celo 14–20 h (morfij 0,1–0,3 mg). Funkcijo detruzorja je možno povrniti z dajanjem naloksona 0,01 mg/kg.

f. Gastrointestinalni učinki opioidov

Na mienteričnih nevronih najdemo številne opioidne receptorje, na holinergični prenos v mienteričnem pleksusu pa vplivajo tako μ kot tudi κ -receptorski agonisti. Morfij pospeši hitrost peristaltike požiralnika in zmanjša trajanje ter obseg relaksacije spodnje zapiralke požiralnika. Upočasnjeno praznjenje želodca je posledica supraspinalnih (vagusnih), spinalnih in perifernih mehanizmov. Nalokson izniči učinek opioidov na praznjenje želodca, prav tako metilnaltrekson, ki ne prehaja preko krvno-možganske pregrade, kar nakazuje prisotnost perifernih mehanizmov delovanja opioidov na GIT. Na povrnitev hitrosti praznjenja želodca vpliva tudi metoklopramid. Stranski učinki eksogenih opioidov vključujejo slabost, bruhanje, spremenjeno dinamiko tekočin, manjše izločanje encimov, zavrto praznjenje želodca, zavrto peristaltika in podaljšan čas prehoda črevesne vsebine.

g. Žolčni in jetrni učinki

Opioidni agonisti povečajo tlak v žolčevodih in Oddijevi zapiralki v odvisnosti od odmerka in tipa opioida (morfij, meperidin, remifentanil), posledice imajo majhen klinični pomen. Večkrat se omenja kontraindikacija za uporabo morfija pri pacientih z akutnim pankreatitisom, vendar za to ni trdnih dokazov. 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.

h. Slabost in bruhanje

Intraoperativna uporaba opioidov je znan dejavnik tveganja za pooperativno slabost in bruhanje. Opioidi stimulirajo kemoreceptorsko prožitveno (trigger) področje v arei postermi v meduli (δ -receptorji). Alfentanil ima manjšo pojavnost PONV kot fentanil in sufentanil, na zmanjšano pojavnost PONV po anesteziji pa ima močan vpliv uporaba propofola (TIVA). Ob uporabi opioidov je vedno treba razmišljati o antiemetični profilaksi z antiholinergiki, butirofenoni, dopaminskimi antagonisti, serotoninскими antagonisti in akupresuro. Obstaja veliko dokazov za učinkovitost ondansetrona (4 mg), deksametazona (8 mg) in droperidola (1,25 mg), učinkoviti so tudi agonisti kanabinoidnih receptorjev.

i. Drugi učinki

- i. **Teratogenost:** minimalna (fentanil, sufentanil, alfentanil).
- ii. **Porodnice:** dajanje opioidov porodnicam lahko privede do manjše variabilnosti srčnega utripa pri otroku (morfij, meperidin), acidoza pri otroku pospeši prehod opioidov iz matere v otroka. Svetuje se minimalno dajanje opioidov pri porodnici v 1. fazi poroda.
- iii. **Doječe matere:** morfin, meperidin in fentanil se izločajo v mleko, kljub temu je izpostavljenost novorojenčka minimalna. Novorojenčki od opioidov odvisnih mater izražajo simptome odtegnitve in zahtevajo ustrezen nadzor in zdravljenje.

j. Anafilaktoidne reakcije

Prave alergične reakcije in sistemske anafilaktoidne reakcije na opioide so izjemno redke (pogostejše reakcije na konzervanse ali zaradi sproščanja histamina).

k. Imunski učinki in vpliv na karcinom

Opioidi vplivajo na encimsko razgradnjo, reguliranje imunskega odgovora in aktivnost imunskih celic (T-celic, makrofagov in celic naravnih ubijalk – NK). Vežejo se na μ -receptorje na imunskih celicah, ki so vezani na G-proteine. Pride do zmanjšane delovanja NK in citotoksičnih limfocitov ter sproščanja IL-2 in interferona- γ iz T-celic (faktorjev, ki spodbujajo antitumorske imunske efektorske celice), pospešijo pa izločanje IL-4 (stimulira rast in metastaziranje karcinoma).

Pacienti, ki prejmejo splošno anestezijo z opioidi, imajo večjo verjetnost ponavljanja karcinoma kot pacienti, ki prejmejo lokalno ali regionalno anestezijo. Poleg imunosupresije lahko opioidi neposredno stimulirajo proliferacijo in invazijo tumorskih celic ter zavirajo njihovo apoptozo. Za morfij je bilo ugotovljeno, da aktivira proangiogeno signaliziranje preko G-proteinskih receptorjev in s tem stimulira neovaskularizacijo tumorja. Na karcinomskih celicah so odkrili opioidne μ -receptorje,

kar bi lahko predstavljalo nove možnosti zdravljenja tumorjev, njihov natančni vpliv na rast in metastaziranje tumorja pa bo treba še raziskati.

1. Celjenje ran

Lokalno dajanje opioidov v rane privede do zavore perifernih opioidnih receptorjev na primarnih aferentnih nevronih, s čimer se zmanjša vzdražnost teh nevronov, hkrati pa se zmanjša sproščanje substance P in na kalcitoninski gen-vezanega peptida, ki imata poleg bolečine pomembno vlogo pri celjenju ran. Ugotavljali so tudi zmanjšano število miofibroblastov in makrofagov v predelu rane. Te ugotovitve močno omejujejo uporabnost opioidov kot lokalnega sredstva preprečevanja bolečine.

m. Učinki opioidov na tarče, ki niso opioidni receptorji

V srčnih miocitih morfij inhibira napetostno-odvisni tok Na^+ , buprenorfin blokira Na^+ -kanale kot lokalni anestetik, visoke koncentracije opioidov (morfij, meperidin, fentanil, kodein in nalokson) inhibirajo NMDA receptor, podoben učinek ima metadon. Morfij, hidromorfon in nalokson kompetitivno inhibirajo serotoninški tip 3A (5-HT_{3A}) receptor, ki je vezan na GIT motiliteto, visceralno bolečino, slabost in bruhanje.

Številne stranske učinke opioidov (PONV, srbečico) lahko v veliki meri izniči neprekinjena infuzija nizkega odmerka naloksona ($0,25 \mu\text{g/kg/h}$) brez vpliva na analgezijo.

Opioidna toleranca, odvisnost in z opiodi povzročena hiperalgezija

Toleranca je fiziološka prilagoditev, pri kateri je potrebna naraščajoča količina zdravila za enak farmakološki učinek po dolgotrajni uporabi zdravila. Razvije se na večino učinkov opioidov (analgezija, evforija, sedacija, respiratorna depresija, slabost), ne pa na miozo in zaprtost.

Odvisnost je stalna uporaba substance ne glede na škodljive posledice.

Na *z opiodi povzročeno hiperalgezijo* pomislimo, ko se učinek opioidov zmanjšuje ob odsotnosti napredovanja bolezni, še posebej, če ni vezana na prvotno bolečino (difuzna).

Toleranca in odvisnost od opioidov se pojavita ob dolgotrajni izpostavljenosti – stalnem jemanju ali s presledki (pacienti s kronično bolečino, odvisniki od opioidov, nekdanji odvisniki v programu zdravljenja z metadonom). Vsi ti pacienti imajo visoko toleranco na antinociceptivne učinke opioidov in ne prenašajo bolečine (nizek prag). V pooperativnem obdobju potrebujejo 2-kratne odmerke opioda (akutna toleranca), za preprečitev pojava odtegnitvenih simptomov pa se na dan operacije priporoča, da pacient prejme svoj običajni vzdrževalni odmerek opioda (tudi ob uporabi regionalne anestezije).

Mehanizmi tolerance niso popolnoma poznani, vendar spremembe v gostoti μ -receptorjev pri tem ne igrajo pomembne vloge. Poznamo tudi akutni razvoj tolerance: ob uporabi višjih odmerkov remifentanila ($\geq 0,3 \mu\text{g/kg/min}$), vendar dokazi za to niso zanesljivi. Za razvoj akutne tolerance sta odgovorna holecistokin in sistem NMDA.

Opioidno povzročena hiperalgezija in alodinija: opioidno povzročena hiperalgezija nastane kot posledica senzitivizacije hrbtenjače za glutamat in substanco P (nevrotransmitterja bolečinske poti). Opioidno-inducirano hiperalgezijo in posledično akutno toleranco lahko preprečimo s ketaminom – to nakazuje vključenost receptorja NMDA. Metadon ima pri tem posebno vlogo, saj ima μ -opioidne in NMDA-antagonistične lastnosti. Učinkovit NMDA antagonist je tudi N_2O . V hiperalgezijo po uporabi remifentanila je verjetno vključen tudi COX-2, saj jo lahko preprečimo z uporabo inhibitorjev COX-2. Pri miših je opioidno povzročeno toleranco ali hiperalgezijo preprečilo intravensko ali intratekalno dajanje ondansetrona.

Pri odvisnih od opioidov lahko pričakujemo kardiopulmonalne zaplete, ledvične težave, anemijo, hepatitis, pridobljeno imunodeficienco, osteomielitis, mišično šibkost in nevrološke zaplete. Dolgotrajno dajanje morfija povzroča hipertrofijo nadledvične žleze in okvarja izločanje kortikosteroidov. Pristop k odvisnemu od opioidov: premedikacija z opiodi, dodatni intra- in pooperativni opiodi hkrati z neopioidnimi analgetiki in regionalno anestezijo. Kot možnost zdravljenja se omenja tudi hitra detoksifikacija z visokimi odmerki naloksone / naltreksone v splošni anesteziji. Ob tem pride do močne aktivacije simpatičnega živčnega sistema, ki jo lahko zavremo z uporabo α_2 -agonistov.

Odtegnitveni simptomi: Simptomi se pojavijo ob nenadnem prenehanju jemanja opioidov, znižanju odmerka (dovolj je 10 do 15-% znižanje) ali uporabi naloksone. Vključujejo trebušne krče, anksioznost, diarejo, motnje spanja, razdražljivost, slabost in bruhanje, rinorejo, pogosto odvajanje urina, tresenje, solzenje in mišične krče. Pojavijo se glede na razpolovni čas zdravila: heroin, morfij po 6–24h (izzvenijo v 5–10 dneh), metadon 36–48h (izzvenijo v 3–6 tednih).

V primeru, da pacient predoperativno jemlje opioidni agonist/antagonist, je priporočljivo predoperativno zamenjati opioid. Če predoperativno jemlje metadon, mora nadaljevati z jemanjem v celotnem perioperativnem obdobju.

Pri uporabi PCA-črpalke se priporoča uporaba bazalne infuzije (vzdrževalnega odmerka). Intratekalno aplicirani opiodi ne nadomestijo intravenskih. Toleranco in hiperalgezijo lahko zmanjšamo z intra- in pooperativno infuzijo ketamina.

Farmakokinetika

Opiodi so šibke baze. Glede na disociacijsko konstanto (pK_a) imajo različni opiodi pri fiziološkem pH različen delež neionizirane oblike, ki je bolj lipidotopna in hitreje prehaja na mesto delovanja. 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 se veže ionizirana (protonirana) oblika opioidne molekule, zato je intenziteta delovanja odvisna od ionizirane koncentracije zdravila.

Morfij: Morfij je standardni opioidni agonist, s katerim primerjamo druge opioide. Od fentanilskih sorodnikov se loči predvsem v svoji nizki lipidotopnosti. Pri fiziološkem pH ga je

le 10–20 % neioniziranega, zato je njegov prehod preko krvno-možganske pregrade počasen. Razgrajuje se s konjugacijo v jetrih, pomembno vlogo v metabolizmu igrajo tudi ledvice. Glavna metabolita sta morfin-3-glukuronid, ki se ne veže na opioidne receptorje in nima analgetičnega učinka, in v 10 % morfin-6-glukuronid, ki je celo močnejši μ -receptorski agonist kot morfin ter tako pomembno prispeva k analgetičnemu učinku morfija tudi pri pacientih z normalno ledvično funkcijo. Pri pacientih z ledvično okvaro pa vodi v povečano pojavnost stranskih učinkov (respiratorne depresije). Delež izločanje morfija preko jeter je velik, zato je biorazpoložljivost oralno prejetega zdravila pomembno manjši (20–30 %) kot po intravenski ali subkutani aplikaciji.

Fentanil: Pri fentanilu ima pomembno vlogo učinek prvega prehod preko pljuč, kjer se zadrži do 75 % injiciranega odmerka zdravila. Približno 80 % ga je vezanega na plazemske proteine, do 40 % pa ga prevzamejo eritrociti. Zaradi tovrstne prerazporeditve je fentanil razmeroma dolgo delujoč. Razgrajuje se v jetrih z N-dealkilacijo in hidroksilacijo. Norfentanil kot primarni metabolit lahko zaznamo v urinu do 48h po intravenski aplikaciji, nima pa kliničnega učinka.

Alfentanil: Močno je vezan na plazemske proteine (90 %). Zaradi nizke pK_a (6,5) je pri fiziološkem pH večinoma v neionizirani obliki, zato deluje hitreje kot fentanil. Glavne metabolične poti so enake kot pri sufentanilu (citokrom P_{450}): oksidativna N-dealkilacija, O-demetilacija, aromatična hidroksilacija in eterska glukuronidacija, razgradni produkti pa imajo minimalno analgetično učinkovitost.

Sufentanil: Po intravenski injekciji pride do podobnega učinka prvega prehoda skozi pljuča kot pri fentanilu. Njegova pK_a je 8,0, zato je le 20 % zdravila v neionizirani obliki. V primerjavi s fentanilom je 2-krat bolj lipidotopen in močno vezan na plazemske proteine (93 %), glavne metabolne poti pa so N-dealkilacija, O-demetilacija in aromatična hidroksilacija.

Remifentanil: Čeprav je kemično vezan na fentanilske sorodnike, ga estrske vezi delajo strukturno edinstvenega in občutljivega za hidrolizo s krvnimi (v eritrocitih) in tkivnimi nespecifičnimi esterazami. Zaradi tega je metabolizem in padec koncentracije v krvi po prekinitvi infuzije hiter. Klirens remifentanila je nekajkrat hitrejši od normalnega pretoka krvi skozi jetra, kar nakazuje na izvenjetrni metabolizem. Remifentanil tudi ni metaboliziran ali sekvestriran v pljučih. Vrednost pK_a (7,1) ga uvršča med šibke baze, je močno lipidotopen in vezan na plazemske proteine (70 % – večinoma α_1 -kislil glikoprotein). Glavna metabolna pot je de-esterifikacija z razgradnim produktom, ki ima minimalno afiniteto za μ -receptor. Na razgradnjo ne vpliva jetrna ali ledvična okvara.

Drugi opioidni agonisti

1. **Kodein:** Kodein ima polovično potentnost morfija, blage do zmerne analgetične lastnosti in močan učinek proti kašlju. Razgradnja poteka preko encima citokrom P_{450} .

2. **Oksikodon:** Metabolizem poteka preko encima citokrom P₄₅₀, le 10 % se ga izloči nespremenjenega preko urina. Oksikodon je bolj potenten od morfija za zdravljenje visceralne bolečine. Obseg respiratorne depresije je odvisen od odmerka.
3. **Meperidin (petidin):** μ -opioidni receptorski agonist, kopičenje metabolita normeperidina pa lahko povzroča ekscitatorne učinke na CŽS (tremor, mišični krči). Razpolovni čas normeperidina je dolg, zato se le-ta kopiči, še posebej ob ledvični okvari. Ima lastnosti lokalnega anestetika. Privzem ob prvem prehodu skozi pljuča je 65 %, v 70 % je vezan na plazemske proteine. Metabolizem je odvisen od pretoka krvi preko jeter. Meperidin 12,5–35 mg učinkovito preprečuje pooperativno tresenje.
4. **Hidromorfon:** Strukturno podoben morfiju, a 5 do 10-krat bolj potenten, nima aktivnega metabolita, zato ga lahko dajemo tudi pacientom z okvaro ledvic. Največji učinek doseže v 20 minutah (morfij 94 min.), njegovo delovanje pa traja 4–5 ur.
5. **Metadon:** Metadon je dolgodelujoči opioidni agonist, ki deluje tudi kot NMDA antagonist. Enako potenten je kot morfij, a ima daljši čas delovanja (razpolovni čas 12–28 ur). Ena glavnih kliničnih uporabnosti je preprečevanje opioidnih odtegnitvenih simptomov in zdravljenje kronične bolečine.
6. **Piritramid:** Sintetični opioid strukturno podoben meperidinu, a brez emetičnega učinka. Ima velik volumen distribucije in počasno eliminacijo, zato se priporoča intermitentno dajanje.
7. **Tramadol:** Sintetični 4-fenil-piperidinski analog kodeina z dvojnim delovanjem. Tramadol stimulira μ -receptorje, v manjši meri tudi δ - in κ -opioidne receptorje, poleg tega zavira ponovni privzem noradrenalina in serotonina v hrbtenjači in s tem zavira prevajanje bolečinskih dražljajev (descendentna nadzorna pot). Njegova potentnost je 1/5–1/10 morfija. Analgetični odmerki povzročajo manj respiratorne depresije kot morfij, poleg tega ima minimalni učinek na motiliteto GIT. Opisani so primeri krčev ob jemanju tramadola, previdnost je potrebna predvsem pri hkratnem jemanju MAOI, nevroleptikov in drugih zdravil, ki znižujejo prag pojava krčev. Na periferne živce ima učinek kot lokalni anestetik, ob dodatku k lokalnemu anestetiku skrajša čas nastanka in pomembno podaljša senzorični blok (odmerek 200 mg). Kot dodatek k lokalnemu anestetiku za lokalno infiltracijsko analgezijo je pomembno podaljšal analgezijo. Pri posegih z zmerno do hudo bolečino ga ne moremo uporabljati kot edino zdravilo. Tramadol ima tudi od odmerka in časa odvisno baktericidno delovanje proti *E.coli*, *Stafilokoku epidermidisu*, *Stafilokoku aureusu* in *Pseudomonasu aeruginosi*.
Pozornost pri uporabi tramadola je potrebna pri pacientih, ki hkrati jemljejo selektivne zaviralce privzema serotonina (SSRI), saj lahko pride do serotoninskega sindroma. Serotoninski sindrom se kaže z aktivacijo nevromuskularnega in avtonomnega živčnega sistema ter spremenjenim mentalnim statusom. Sindrom je ob jemanju kombinacije zdravil sicer redek in večino v blagi obliki, lahko pa je življenje ogrožajoč. Poleg tega ga je lažje preprečiti kot zdraviti.
Zastavlja se tudi vprašanje hkratne uporabe tramadola in ondansetrona. V meta-analizah so ugotavljali, da ondansetron zmanjša učinkovitost tramadola in so potrebni večji odmerki le-tega. Ta učinek s časom uporabe izzveni.

- 8. Morfij-6-glukuronid:** Metabolit morfija, ki se izloča preko ledvic, delno tudi preko žolča, pri čemer pride do enterohepatičnega kroženja (ponovna reabsorpcija v črevesju in povratek v portalni krvni obtok), kar privede do kopičenja zdravila v krvi.

Opioid	pK _a	Vezava na proteine (%)	Oktanol: voda particijski koeficient	Razpolovni čas (h)	Klirens (mL/kg/min)	Volumen distribucije (L/kg)	Trajanje delovanja (h)
Morfij	7,9	30	6	1,7–3,0	15–20	3–5	3–5
Oksikodon	8,5	45		3–4	13	2–3	2–4
Kodein	8,2	20	0,6	2–4		2,5–3,5	
Meperidin	8,5	70	39	3–5	8–18	3–5	2–4
Fentanil	8,4	90	813	2–4	10–20	3–5	1–1,5
Alfentanil	6,5	91	128	1–2	4–9	0,4–1	0,25–0,4
Remifentanil	7,3	70	18	0,1–0,2	40–60	0,3–0,4	2–5 min
Sufentanil	8,0	93	1778	2–3,5	10–15	2,5–3	0,8–1,3
Metadon	8,3	90	26–57	15–20	2	5	4–8

Tabela 2. Povzetek farmakokinetičnih lastnosti opioidov.

Opioidni agonisti/antagonisti

Opioide, ki so hkrati agonisti in antagonisti, izdelujejo z alkilacijo piperidinskega dušika in dodatkom treh ogljikovih stranskih verig k molekuli morfija. Sami po sebi so analgetiki (popolni ali delni κ -receptorski agonisti), hkrati pa antagonizirajo delovanje drugih opioidov (μ -receptorski antagonisti, razen buprenorfin). Prednost uporabe agonistov/antagonistov je, da v manjši meri povzročajo zlorabo, saj povzročajo manj evforije in fizične odvisnosti. Lahko povzročajo depresijo dihanja, a imajo stropni učinek.

- 1. Buprenorfin:** Buprenorfin je μ -receptorski delni agonist s podobno strukturo kot morfij, a z zelo visoko afiniteto za receptor (1000-krat večjo od morfija), zato je 33-krat bolj potenten. 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. Uporablja se za premedikacijo, kot intra- in pooperativni analgetik. Po nenadnem prenehanju dolgotrajnega jemanja se v 5–10 dneh pojavijo odtegnitveni simptomi. Zaradi lipidotopnosti dobro prehaja živčno membrano in podaljša periferni senzorični živčni blok. Uporablja se tudi za zdravljenje odvisnosti od opioidov (sublingvalno). Ob perioperativnem jemanju

buprenorfina so potrebni višji odmerki kratkodelujočih opioidov, titriramo jih na frekvenco dihanja pacienta; želena 8–12/min.

2. **Pentazocin:** Analgezijo povzroča s stimulacijo 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. Povzroča depresijo srčne kontraktilnosti, porast arterijskega krvnega tlaka, srčne frekvence, sistemske žilne upornosti, pljučnega arterijskega tlaka in dela levega srca. Zaradi naštetih stranskih učinkov pa tudi slabosti in bruhanja je njegova uporabnost kot analgetika močno omejena.
3. **Nalbufin:** Strukturno je podoben oksimorfonu in naloksonu, deluje kot antagonist na μ in agonist na κ -receptor. Aktivacija supraspinalnih in spinalnih κ -receptorjev učinkuje analgetično, sedativno, pride tudi do respiratorne depresije. Vpliva na analgetični učinek μ -agonistov. Začetek delovanja je hiter (5–10 minut), delovanje dolgo (3–6 ur). Uporablja se za analgezijo ob sedaciji, med anestezijo, kot pooperativni analgetik in za zdravljenje kronične bolečine. Slabše pa se obnese pri zmanjšanju stresnega odgovora med operativnim posegom ali intubacijo.

Opioidni antagonisti

1. **Nalokson:** Klinično ga uporabljamo za povrnitev pacientove spontane ventilacije, kadar pacient ne diha zadostno po prekomernem odmerku opioida ali opioidni anesteziji. Poleg tega lahko nalokson izniči 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). Možni so 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 tako še posebej nevarna pri pacientih s feokromocitomom. Priporočen odmerek naloksona je 0,4–0,8 mg, 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. Na buprenorfin ima omejen učinek zaradi visoke afinitete le-tega in počasne disociacije z μ -receptorjev, učinek je odvisen od odmerka buprenorfina in časa od aplikacije. Nalokson ima svoje mesto tudi v zdravljenju vročinske kapi in srbečice zaradi holestaze.
2. **Naltrekson:** μ -, δ - in κ -opioidni receptorski antagonist. Deluje dlje kot nalokson (8–12 ur).

Klinična uporaba opioidov

1. **Analgezija:** Morfij ima počasen pričetek delovanja, zato je hitro titriranje do učinka oteženo. Običajni odmerki opioidov za analgezijo znašajo: fentanil (1–3 $\mu\text{g/kg}$, infuzija 0,01–0,05 $\mu\text{g/kg/min}$), alfentanil (10–20 $\mu\text{g/kg}$, infuzija 0,25–0,75 $\mu\text{g/kg/min}$), sufentanil

(0,1–0,3 µg/kg, infuzija 0,0015–0,01 µg/kg/min) in sufentanil (infuzija 0,05–0,25 µg/kg/min).

2. **Uravnotežena anestezija:** Opioidne dodajamo k anestetikom za zmanjšanje predoperativne bolečine in anksioznosti, zmanjšanje somatičnih in avtonomnih odgovorov na manipulacije dihalne poti, izboljšanje hemodinamske stabilnosti, manjše potrebe po inhalacijskih anestetikih in takojšnjo pooperativno analgezijo. Analgetične koncentracije opioidov imajo minimalni učinek na vrednost MAC za zbujanje inhalacijskih anestetikov. Idealni opioidni analgetik omogoča hitro titriranje, prepreči neželene odgovore na škodljive dražljaje, zahteva minimalno dodajanje, ne vpliva depresorno na kardiovaskularni sistem, omogoča pravočasno povrnitev spontanega dihanja in omogoča popolno pooperativno analgezijo brez stranskih učinkov. Zelo hitro titriranje omogočata alfentanil in remifentanil (1–2 minut do učinka), določene prednosti pred fentanilom ima tudi sufentanil (manj respiratorne depresije). Priporočeni odmerki:

- Fentanil: indukcija 2–6 µg/kg, dodatni odmerki 50 µg/15–30 minut ali infuzija 0,5–5 µg/kg/h.
- Alfentanil: hitri prehod preko krvno-možganske bariere omogoča hitro izenačenje koncentracij med plazmo in CŽS, kar privede do boljše učinkovitosti tudi majhnih odmerkov alfentanila. Odmerjanje: indukcija 10–50 µg/kg, dodatni odmerki 5–10 µg/kg ali infuzija 0,5–2,0 µg/kg/min.
- Sufentanil: 0,3 µg/kg, dodatni odmerki 0,1–0,25 µg/kg ali infuzija 0,5–1,5 µg/kg/h.
- Remifentanil: bolus 0,5–1 µg/kg, infuzija 0,1–1 µg/kg/min; sedacija s spontanim dihanjem $0,1 \pm 0,05$ µg/kg/min; predvsem je potrebno biti pozoren na dovolj zgodnjo dajanje drugih analgetikov pred zbujanjem. Svetuje se tudi hkratno intraoperativno dajanje ketamina (bolus 0,15 mg/kg, nato infuzija 2 µg/kg/min).

3. **Intratekalno:** Pri intratekalnem dajanju je manj supraspinalnih učinkov, več je srbenja in retence urina. Odmerjanje opioidov: sufentanil 2,5–10 mcg, fentanil 10–25 mcg, morfijski <200 mcg (60 minut do maksimalnega učinka; nevarnost respiratorne depresije zaradi rostralnega širjenja), meperidin (deluje kot lokalni anestetik, a ne preko Na⁺-kanalov; pogosta slabost in bruhanje ter hipotenzija).

4. **Epiduralno:** prehod zdravila preko dure je odvisen od molekulske velikosti in lipofilnosti zdravila, tako prehaja v likvor le 3–5 % morfijski, maksimalni učinek pa doseže po 60–240 minutah, medtem ko doseže fentanil maksimalni učinek po zgolj 20 minutah.

Poznamo tudi obliko morfijski s podaljšanim sproščanjem za epiduralno aplikacijo (DepoDur). Gre za multivezikularne lipidne delce, ki vsebujejo vodno komoro z aktivnim zdravilom – pri tem pride do počasnega sproščanja aktivne učinkovine z nižjimi najvišjimi koncentracijami v plazmi in dolgim delovanjem.

5. Drugi načini dajanja opioidov

- a. Transdermalni obliži: Za aplikacijo preko kože je potrebna dobra topnost opioida v vodi in maščobah, nizka molekulska teža, velika potentnost in minimalno draženje kože. Prednosti transdermalnega dajanja so: ni metabolizma prvega prehoda skozi jetra, boljše sodelovanje pacientov, udobje in dosledna analgezija. Fentanil lahko na ta način odmerjamo 20, 50, 75 in 100 µg/h. Obliž doseže maksimalni učinek po približno 15 urah, enako traja eliminacija zdravila, čas pa se skrajša ob povišani telesni temperaturi. Na absorpcijo vpliva mesto aplikacije, temperatura kože, poškodbe kože, etnična skupina in starost.
- b. Iontoforeza: Gre za transdermalno dajanje, pri čemer zdravilo prehaja preko kože s pomočjo zunanjega električnega toka. Tovrstni sistem se lahko uporablja za aplikacijo morfija in fentanila, uporablja se lahko za zdravljenje akutne pooperativne bolečine, tudi v načinu PCA.
- c. Transmukozno dajanje: Z dajanjem preko oro- in nazofarinksa se izognemo metabolizmu prvega prehoda skozi jetra. Prednosti tovrstnega dajanja opioida so: udobje pacienta in doslednost. Sublingvalno lahko na ta način apliciramo buprenorfin (biorazpoložljivost 50 %), delež zdravila, ki ga ob tem pogoltnemo, se v večini razgradi v jetrih ob prvem prehodu. Fentanil lahko apliciramo s pomočjo lizike, kar je predvsem uporabno za zdravljenje bolečine ali premedikacijo pri otrocih, delno pa se absorbira preko črevesne sluznice. Priporočeni odmerek te oblike je 5–20 µg/kg in doseže učinek v 15–30 min, biorazpoložljivost znaša 55 %. Transnazalno lahko apliciramo fentanil (2 µg/kg), remifentanil (4 µg/kg) in morfij. Možna je tudi transrektalna aplikacija (morfinske svečke). Pri pacientih s karcinomom, ki so razvili toleranco na opioide, lahko apliciramo fentanil preko podjezične tablete. Običajni začetni odmerek je 100 µg, maksimalni učinek pa doseže po 15–30 minutah, po potrebi se po tem času odmerek lahko ponovi; priporočajo se največ 4 odmerki dnevno.
- d. Oralna zdravila s kontroliranim sproščanjem: morfij (maksimalni učinek po 3–5h).

Z željo po izboljšanju odgovora na analgetično zdravljenje ali zmanjšanju stranskih učinkov občasno zamenjamo vrsto opioidnega analgetika. Prav tako jih menjavamo pri prehajanju iz intravenskega v druge oblike dajanja. Pri tem si za začetni odmerek novega zdravila pomagamo s tabelo (primerjava relativne potentnosti obeh zdravil in izbor ekvivalenčnega odmerka). Odmerek novega opioida prilagodimo tako, da se izognemo toksičnosti novega anestetika in odtegnitvenim simptomom ter hkrati dosežemo učinkovito zdravljenje bolečine.

Dejavniki, ki vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko opioidov

1. **Starost:** Novorojenčki imajo zaradi nezrelih metabolnih mehanizmov (citokrom P₄₅₀) zmanjšano hitrost eliminacije vseh opioidov, ki se v starosti enega leta praktično izenači z odraslo. Odmerki opioidov so zaradi večjega volumna distribucije pri otrocih do 11. leta skoraj 2-krat višji kot pri odraslih (20–60 let). Pri starejših spremembe v farmakodinamiki opioidov vplivajo na potrebo po manjših odmerkih.

2. **Telesna teža:** Pri preračunavanju odmerka hidrofilnih zdravil (morfij, remifentanil) upoštevamo pusto telesno težo (120 % idealne teže), pri lipofilnih pa celotno (realno) težo, vendar zdravilo vedno titriramo glede na učinek.
3. **Ledvična odpoved:** Ledvična odpoved ima pomemben vpliv na farmakokinetiko morfija (izločanje aktivnih metabolitov ter 40 % celotne glukuronidacije) in meperidina (metabolit normeperidin ima analgetične in ekcitatorne učinke na CŽS, izloča se preko ledvic). Pri pacientih z ledvično odpovedjo se priporoča zmanjšanje odmerkov ali še raje izbira drugega analgetika. Pri fentanilu in sorodnih učinkovinah pride zaradi spremembe v količini proteinov v plazmi do povečanja prostega deleža zdravila, koncentracija metabolitov v plazmi pa ne poraste pomembno.

Opioid	Parenteralno	Oralno
Morfij	10 mg	20–30 mg
Meperidin	100 mg	300 mg
Oksikodon	15 mg	20–30 mg
Hidrokodeon	/	30 mg
Fentanil	100 µg	/
Hidromorfon	1,5 mg	7,5 mg
Metadon	1–10 mg	20 mg
Kodein	100 mg	200 mg
Tramadol	100 mg	120 mg
Buprenorfin	0,3 mg	0,4 mg
Metadon	2,5–10 mg	5–20 mg

Tabela 3. Odmerki opioidov.

4. **Jetрна odpoved:** Jetrna odpoved (z izjemo pacientov, pri katerih se izvaja transplantacija jeter) običajno nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko opioidov. Pri okvari jeter pride do manjše metabolne kapacitete za opioide, manjšega pretoka krvi skozi jetra, hepatocelularne mase in količine plazemskih proteinov, povečane količine vode v telesu in edemov, ki vplivajo na koncentracijo zdravila v plazmi. Indukcija jetrnih encimov (npr. ob alkoholizmu) pa 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 z depresornimi učinki na CŽS. Metabolizem remifentanila je popolnoma neodvisen od delovanja jeter in je nespremenjen tudi med anhepatično fazo jetrne transplantacije.
5. **Acidobazne spremembe:** spremembe pH vplivajo na vezavo fentanila, sufentanila in alfentanila na proteine (↓ ob acidozi), prosta frakcija fentanila poraste za 52 % ob pH 7,0. Ob spremembi pH pride tudi do spremembe v količini ionizirane frakcije zdravila, s čimer se spremeni metabolizem zdravila – intraoperativna hiperventilacija lahko tako privede do podaljšanja eliminacijskega razpolovnega časa sufentanila in privede do pooperativne respiratorne depresije.

6. **Hemoragični šok:** Zmanjšanje volumna distribucije in podaljšanje razpolovnega časa privedeta do povečanja koncentracije v plazmi za vse opioide ob enakem odmerku zdravila.

Zaključki

Opioidni analgetiki so neizogibni člen zdravljenja bolečine. Preko opioidnih receptorjev delujejo na različne organske sisteme v telesu, kar vodi v številne stranske učinke, ki se jim z ustrezno izbiro zdravila, odmerjanjem in časom aplikacije lahko v veliki meri izognemo.

Literatura

1. Aitkenhead AR, Moppett IK, Thompson JP. Smith and Aitkenhead's Textbook of Anaesthesia. Sixth edition. London: Churchill Livingstone; 2013.
2. Miller RD, ed. Miller's Anesthesia. 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015.
3. 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.
4. Baldo BA. Opioid analgesic drugs and **serotonin** toxicity (syndrome): mechanisms, animal models, and links to clinical effects. *Arch Toxicol* 2018;92(8):2457-2473.
5. Wickham RJ. Cancer Pain Management: **Opioid Analgesics**, Part 2. *J Adv Pract Oncol* 2017;8(6):588-607.
6. Martínez-Navarro M, Maldonado R, Baños JE. Why mu-opioid agonists have less analgesic efficacy in neuropathic pain? *Eur J Pain* 2018 Oct 14. [Epub ahead of print]
7. Weber L, Yeomans DC, Tzabazis A. [Opioid-induced hyperalgesia in clinical anesthesia practice: what has remained from theoretical concepts and experimental studies?](#) *Curr Opin Anaesthesiol* 2017;30(4):458-465.
8. Shah S, Kapoor S, Durkin B. Analgesic management of acute pain in the opioid-tolerant patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015;28(4):398-402.
9. Rittner HL, Roewer N, Brack A. The clinical (ir)relevance of opioid-induced immune suppression. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23(5):588-92.
10. Hilliard PE, Waljee J, Moser S, Metz L, Mathis M, Goesling J, Cron D, Clauw DJ, Englesbe M, Abecasis G, Brummett CM. Prevalence of Preoperative Opioid Use and Characteristics Associated With Opioid Use Among Patients Presenting for Surgery. *JAMA Surg* 2018 Jul 11. [Epub ahead of print]

Mišični relaksanti

Dušan Mekiš

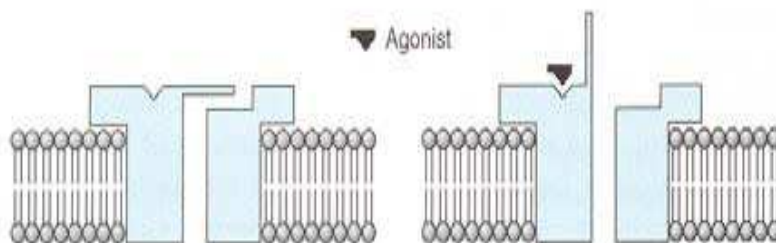
Uvod

Mišični relaksanti (MR) so kvarterne amonijeve spojine, ki blokirajo prevajanje akcijskega potenciala preko motorične ploščice, kar povzroči paralizo prečno progastih mišic. V klinični medicini se MR uporabljajo za:

- olajšanje vstavitve dihalne cevke in predihavanja,
- izboljšanje parametrov umetnega predihavanja,
- optimizacija pogojev za izvedbo operacije,
- preprečitev drgetanja,
- prekinitev z drugimi zdravili neobvladljivega epileptičnega statusa,
- zmanjšanje porabe kisika.

Mehanizem delovanja

Motorična ploščica je sinapsa med motoričnim nevronom 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. nAChR je neselektiven kationski kanal, ki je v mirovnem stanju zaprt. Ob aktivaciji skozenj tečejo kationi glede na koncentracijski gradient. Pri dolgotrajni depolarizaciji membrane t-palčka zapre nAChR in ga s tem inaktivira (1). Prihod akcijskega potenciala po motoričnem nevronu sproži eksocitozo acetilholina (ACh) iz vezikul v nevronu v sinapso. Dve molekuli ACh se vezeta na dve α -podenoti postsinaptičnega nAChR (2α , β , $\epsilon(\gamma)$, δ), kar povzroči odprtje kationskega kanala in s tem depolarizacijo prečno progaste mišične celice (slika 1). V fetalnem obdobju ima receptor nAChR γ -podenoto, ki se v razvoju spremeni v ϵ -podenoto (2).



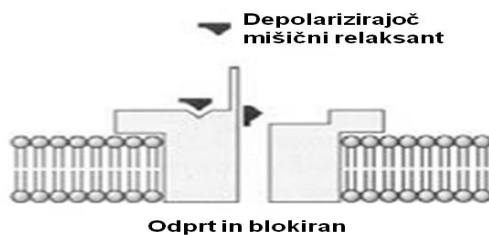
Slika 1. Vezava acetilholina na nikotinski acetilholinski receptor.

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).

Depolarizirajoči mišični relaksanti

Sukcinilholin (Leptossucin[®]) je edina učinkovina, 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 2).



Slika 2. Vezava depolarizirajočega mišičnega relaksanta na nikotinski acetilholinski receptor.

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

Sukcinilholin ima v intravenskem odmerku 0,5–1,5 mg/kg 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 1).

Sintezo plazemske holinesteraze v jetrih določa gen E1u. Do pomanjkanja aktivne plazemske holiesteraze, 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 sukciniholina 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 (antiholiesteraze, metoklopramid, bronhodilatatorji, kemoterapevtiki, esmolol, estrogeni)

Stranski neželeni učinki sukciniholina so številni in življenjsko ogrožajoči (tabela 1).

Neželeni stranski učinki sukciniholina	
➤ motnje srčnega ritma ▪ bradikardija ▪ nodalni ritem ▪ asistolija	➤ hiperkaliemija
	➤ fascikulacije
	➤ trizmus
	➤ bolečine v mišicah
➤ anafilaktična reakcija	➤ mioglobinurija
➤ maligna hipertermija	➤ porast intraokularnega pritiska
➤ podaljšana relaksacija	➤ porast intrakranialnega pritiska
➤ razvoj bloka faze II	➤ porast intraabdominalnega pritiska

Tabela 1. Neželeni stranski učinki sukciniholina (3).

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

Nedepolarizirajoči mišični relaksanti

NDMR so kompetitivni antagonist nAChR. Zaradi kvarterne amonijeve skupine so močno ionizirani pri fiziološkem pH, 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 2). Na klinično izbiro ustreznega NDMR vpliva farmakokinetika vsakega NDMR in možnost antagonizacije njihovega učinka (tabela 2).

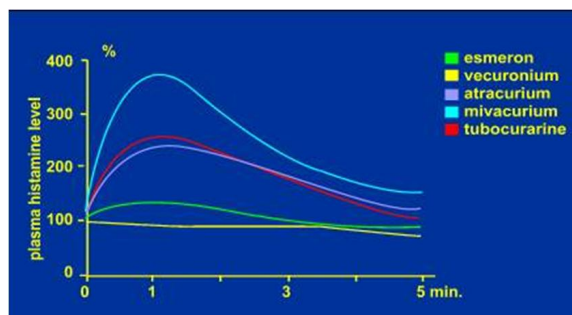
Farmakokinetični parametri	Sukcinilholin	Rokuronij	Vekuronij	Pankuronij	Mivakurij	Atrakurij	Cisatrakurij
	DMR	NDMR aminosteroid	NDMR aminosteroid	NDMR aminosteroid	NDMR izokinolin	NDMR izokinolin	NDMR izokinolin
Nastop učinka (min)	0,5–1	1–2	3–5	3–5	2–3	3–5	3–5
Trajanje učinka (min)	5–10	20–35	20–35	60–90	12–20	20–35	20–35
ED ₉₅ (mg/kg)	0,5	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)		140–220	210–280	100–280	120–410	100–140	110–180
Plazemski očistek (ml/kg/min)		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)		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 2. Farmakokinetika depolarizirajočih mišičnih relaksantov (DMR) in nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov (1).

Učinek NDMR potencirajo bolezenska stanja in učinkovine, vplivajo na delovanje motorične ploščice in na njihovo farmakokinetiko:

- Bolezenska stanja:
 - hipotermija,
 - acidoza,
 - živčno-mišične bolezni,
 - elektrolitska disbalanca (↑Mg, ↓Ca, ↓Na, ↓K),
 - bolezni, ki zmanjšujejo delovanje jeter in ledvic,
 - starost.
- Učinkovine:
 - inhalacijski in intravenski anestetiki,
 - antibiotiki,
 - antiepileptiki,
 - antidepresivi,
 - furosemid,
 - magnezij,
 - kortikosteroidi.

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 hipotenzijo in tahikardijo (slika 3).



Slika 3. Vezava depolarizirajočega mišičnega relaksanta na nikotinski acetilholinski receptor.

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 10 do 15-% porast frekvenca srca, krvnega tlaka in minutnega srčnega pretoka. Samo 10 % se metabolizira v jetrih, kar 85 % se nespremenjen izloči preko ledvic, zato okvarjena ledvična funkcija močno podaljša trajanje učinka pankuronija. Sugamadeks ga nevtralizira (tabela 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 2).
- Rokuronij (Esmeron)[®] je aminosteroid z zelo hitrim nastopom učinka v 1 do 2 minut, 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 funkcije podaljša njegov učinek. Sugamadeks ga hitro in v celoti nevtralizira (tabela 2). V odmerku 3 do 4-kratne ED₉₅ se rokuronij uporablja za hitro sekvenčno intubacijo (angl. rapid sequence intubation – RSI).
- Atrakurij (Tracrium)[®] je izokinolin z nastopom učinka v 3 do 5 minutah, ki traja 20 do 35 minut. ED₉₅ je 0,2 mg/kg. Atrakurij pri fiziološki temperaturi in pH zapade spontani razgradnji – Hofmannova reakcija, delno pa se razgradi z estrsko hidrolizo z nespecifičnimi plazemskimi esterazami. Po obeh poteh razgradnje nastaja metabolit laudanozin, ki lahko ekscitira delovanje centralnega živčnega sistema. V odvisnosti od odmerka atrakurij sprošča histamin, kar povzroča tahikardijo in hipotenzijo.
- Cisatrakurij (Nimbex)[®] izokinolin z nastopom učinka v 3 do 5 minutah, ki traja 20 do 35 minut. ED₉₅ je 0,05 mg/kg. Cisatrakurij pri fiziološki temperaturi in pH v celoti razgradi s Hofmannovo reakcijo. Ne sprošča histamina,

➤ **kratkodelujoče 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 nespecifičnimi plazemskimi esterazami.

Klinična uporaba

V uvodu v splošno anestezijo se za elektiven operativen poseg uporabi 2 do 3-kratni odmerek ED₉₅, zatem se z nadzorom globine živčno-mišične blokade lažje optimalno odmerja enkratni in ponavljajoči se odmerki, kakor tudi prilagaja odmerek v obliki neprekinjene infuzije.

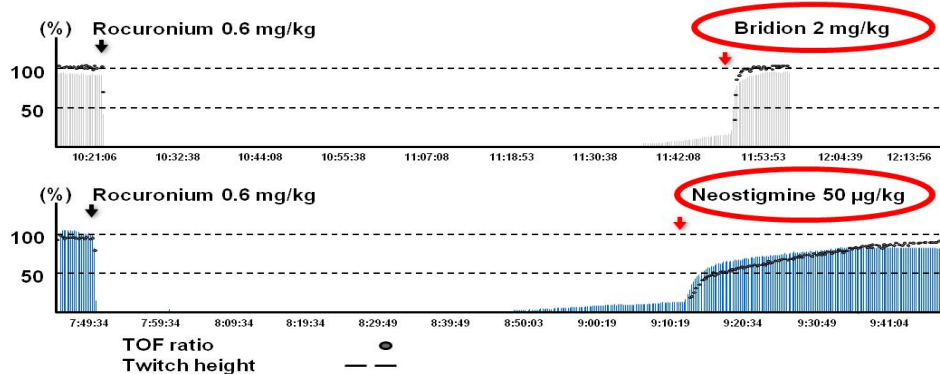
Ob prebujanju bolnika moramo MR nevtralizirati ne glede na dolžino operativnega posega. Nevtralizacija ni potrebna le v primeru, ko nadziramo globino živčno-mišičnega bloka in pred odstranitvijo dihalne cevke izmerimo TOF > 0,9. Nevtralizacija živčno-mišičnega bloka, povzročenega s sukcinilholinom ni mogoča, treba je počakati na njegovo razgradnjo v organizmu. Za nevtralizacijo 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 glikopirolata. 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 ni možno antagonizirati globokega živčno-mišičnega bloka, temveč je treba počakati, da blok začne izginevati zaradi metabolizma MR.

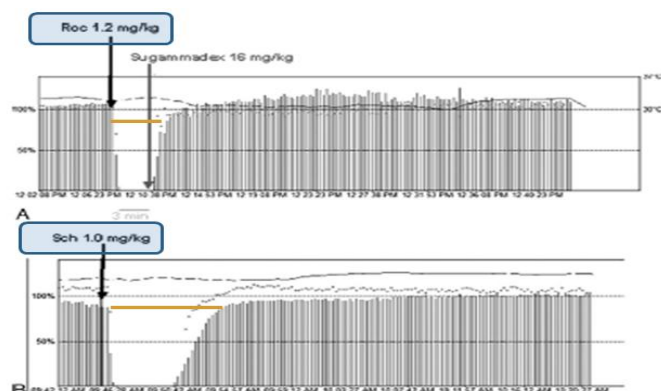
- sugamadeks (Bridion)[®]

Sugamadeks je selektivni ireverzibilni vezalec steroidnih NDMR v neaktivni kompleks, ki se izloča z glomerularno filtracijo. Sugamadeks v ustreznem odmerku hitro (v 2–3 minutah) in popolno antagonizira živčno-mišično blokado (slika 3).



Slika 3. Primerjava nevtralizacije živčno-mišičnega bloka med neostigminom in sugamadeksom.

Vstavitev dihalne cevke po protokolu RSI zahteva MR s hitrim nastopom učinka. Temu kriteriju ustrezata sukciniholin in rokuronij v 3 do 4-kratnem odmerku ED₉₅. Sukciniholin ima v primerjavi z rokuronijem bistveno več nevarnih možnih neželenih učinkov, njegova uporaba pa po kliničnih ocenah bistveno ne izboljša prikaza glasilk in uspešne vstavitve dihalne cevke (4). Ob težavni vstavitvi dihalne cevke in težavnem predihavanju tudi trajanje učinka sukciniholina izzveneva počasneje, v primerjavi s hitro antagonizacijo rokuronija s sugamadeksom v odmerku 16 mg/kg (slika 4, 5).



Slika 4. Primerjava trajanja učinka sukciniholina in rokuronija, ki ga antagoniziramo s sugamadeksom.

Zapleti zdravljenja z mišičnimi relaksanti

1. Alergična reakcija

Med anestezijo je incidenca alergične reakcije 0,5–1/10000 anestezij (

6). MR so za antibiotiki drugi najpogostejši povzročitelji alergičnih reakcij z 11 do 35-% deležem (7). Leptosukcin in rokuronij sta najpogostejša povzročitelja alergičnih reakcij med MR ter med antagonisti MR sugamadeks.

2. Rezidualna živčno-mišična blokada

Incidenca rezidualne živčno-mišične blokade se giblje med 0,8 % do 6,9 % (8). 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,
- antagoniziranjem živčno-mišičnega bloka ($\text{TOF} \leq 0,9$);
 - neostigmin
 - sugamadeks
- dobrim nadzorom bolnika v pooperativnem obdobju.

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.

Literatura

1. Ronald D. Miller RD. Neuromuscular blocking drugs. In. Miller RD et al. Miller's Anesthesia. 8 ed. Philadelphia Elsevier/Saunders. 2015; 156-75.
2. Brull SJ. Physiology of Neuromuscular Transmission. In. Murray MJ et al. Faust's anesthesiology review. 4 ed. Philadelphia Elsevier/Saunders. 2015; 98-100.
3. C. Claudius, L. H. Garvey, J. Viby-Mogensen. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. Anaesthesia, 2009; 64:10–21.

4. 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
5. Girard T. Pro: rocuronium should replace succinylcholine for rapid sequence induction. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30:585-9.
6. McNeill O, Kerridge RK, Boyle MJ. Re-view of procedures for investigation of anaesthesia-associated anaphylaxis in Newcastle, Australia. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36:201–207.
7. Gurrieri C, Weingarten TN, Martin DP. Allergic reactions during anesthesia at a large United States referral center. *Anesth Analg.* 2011;113:1202–1212.
8. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, et al. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg.* 2008;107:130–137.

NADZOR GLOBINE IN IZNIČENJE ŽIVČNOMIŠIČNEGA BLOKA

Katja Režonja, Maja Šoštarč

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.

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).

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.

Mehanomiografija (MMG) temelji na meritvi sile mišične kontrakcije v odgovor na draženje živca. Najpogosteje naravnomo palec v držalo, ki je povezano s pretvornikom in na ta način merimo silo addukcije po draženju ulnarnega 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.

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.

Kinemiografija uporablja mehanosenzor v obliki traku, ki poteka od baze palca do baze kazalca in vsebuje piezoelektrični polimer. V odgovor na draženje ulnarnega 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.

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.

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 premo sorazmerna 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 njegovo 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 zdravlil za izničenje ŽMB (povratna zanka).

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.

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.

Obrazne mišice: draženje obraznega živca (n. 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 pogosteje do rezidualne relaksacije.

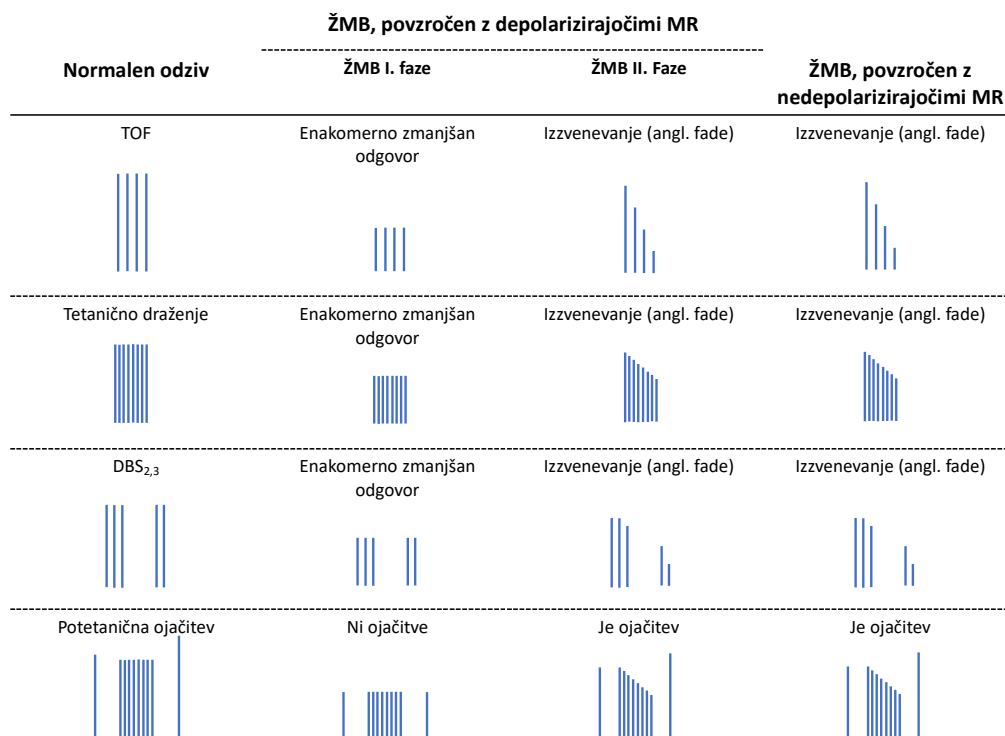
Periferne mišice: najugodnejše (in najpogostejše) mesto za nadzor ŽMB je mišica adductor pollicis brevis v odgovor na draženje ularnega živca. Ta živec sicer poleg mišice adductor pollicis brevis oživčuje tudi mišico abductor digiti quinti in prve dorzalne intraosalne mišice. Meritve se lahko opravljajo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

Vzorci draženja perifernih živcev

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

- enkratno dražljaj,
- zaporedje štirih dražljajev (TOF),
- tetanično draženje,
- draženje po tetaničnem draženju (potetanično število, angl. posttetanic twitch count, PTC),

- dvojno tetanično draženje (angl. double burst stimulation, DBS).



Slika 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. Povzeto po spletnem viru: <https://aneskey.com/neuromuscular-blocking-agents-2/>

Enkratni dražljaj (angl. single twitch, ST)

Gre za nadaksonalne 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 najpogosteje uporablja za ugotavljanje jakosti delovanja MR, ne moremo pa razlikovati med depolarizirajočimi in nedepolarizirajočimi MR. Več enkratnih dražljajev skupaj tvori vzorec tetaničnega draženja.

Zaporedje štirih dražljajev (TOF)

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.

Spremljanje TOFr je pomembno predvsem pri nadzoru 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 nadzoru ŽMB, povzročenega z depolarizirajočim MR, ker v tem primeru ni izzvenenja, 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 izzvenenja.

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.

Potetanično draženje (angl. posttetanic count, PTC)

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, povzročenem 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 $\geq$ 1). Načeloma velja, da se prvi odgovor na draženje TOF pojavi, ko je PTC $\geq$ 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.

Dvojno tetanično draženje (angl. double burst stimulation, DBS)

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 živec 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.

Izničenje živčnomiščnega bloka

Po uporabi MR se po določenem času mišična moč spontano povrne zaradi difuzije MR iz živčnomiščnega 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, kalabadion).

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 esterazni (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 nevralne K⁺ kanale in imajo neposreden agonističen učinek. Aktivnost encima AChE se postopoma povrne, ko koncentracija zaviralcev AChE v krvi in za tem tudi v živčnomiščnem stiku pade, kar je posledica njihove prerazporeditve, presnavljanja in izločanja.

Inhibicija AChE ni omejena le na živčnomiščni 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, glikopirolat), 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 pojava 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.

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 urinu 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 poviševanjem 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.

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.

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 holinergično krizo (t.i. Tensilonski test), a ga je v zadnjem času v veliki meri zamenjal test za zaznavanje avtoproteles proti AchR.

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.

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.

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 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 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.

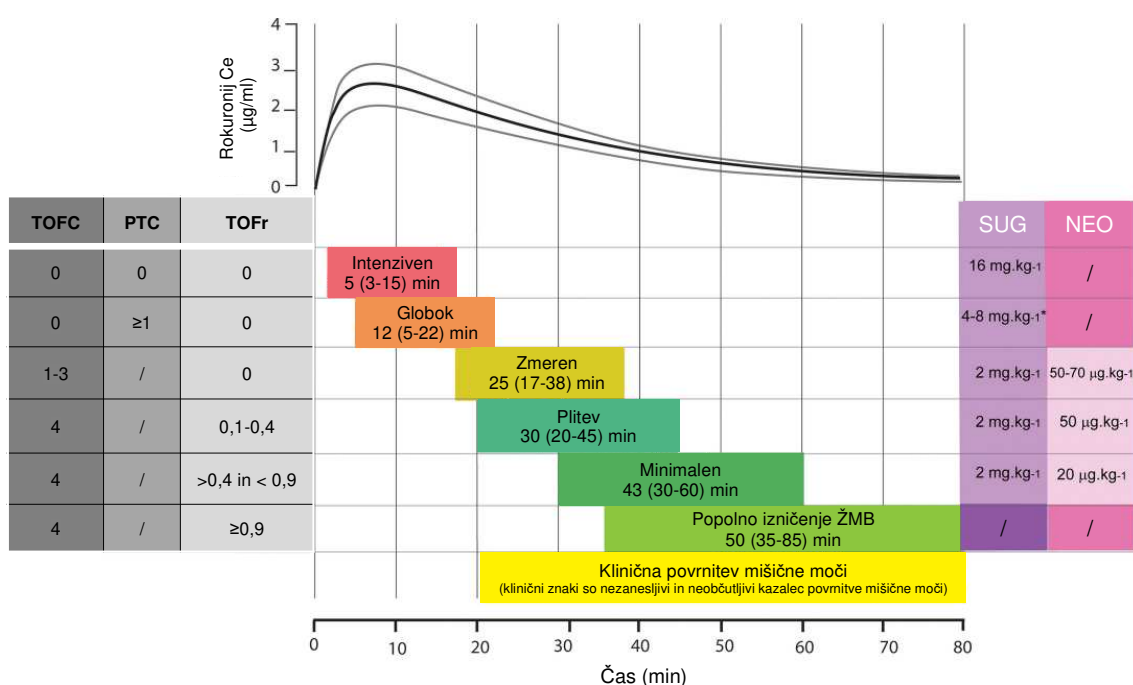
b) Interakcije, ki bi lahko vplivale na učinkovitost sugamadeksa (izpodrivanje) – nekatere učinkovine bi lahko teoretično izrinile rokuronij ali vekuronij iz kompleksa s sugamadeksom, kar bi posledično lahko vodilo v ponoven pojav ŽMB in klinično pomembne zaplete.

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 2. Prikaz globine živčnomišičnega bloka (ŽMB; intenziven, globok, zmeren, plitev, minimalne, 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.

Kalabadion

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

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 cisatrankurija, 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, povzročenega z gantakurijem, lahko glede na globino ŽMB dodamo ustrezní 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.

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.

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, Zwijs 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

NEVROFIZIOLOGIJA IN NADZOR MOŽGANSKE OKSIGENACIJE

Vesna Novak Jankovič

1. NEVROFIZIOLOGIJA

Uvod

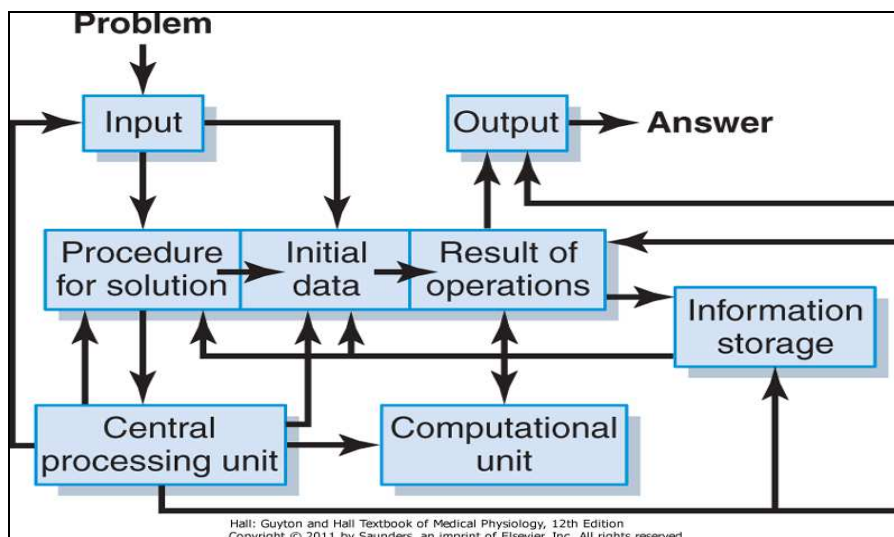
Osnovna naloga anesteziologa je, da v perioperativnem obdobju zagotavlja anestezijo. Beseda anestezija izhaja iz dveh grških besed: *an* = brez in *aisthesis* = senzacija, zaznava. Anestezija je torej stanje brez zaznave, oziroma prekinitev čutne zaznavnosti. Splošna anestezija zagotavlja spanje, amnezijo, 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.

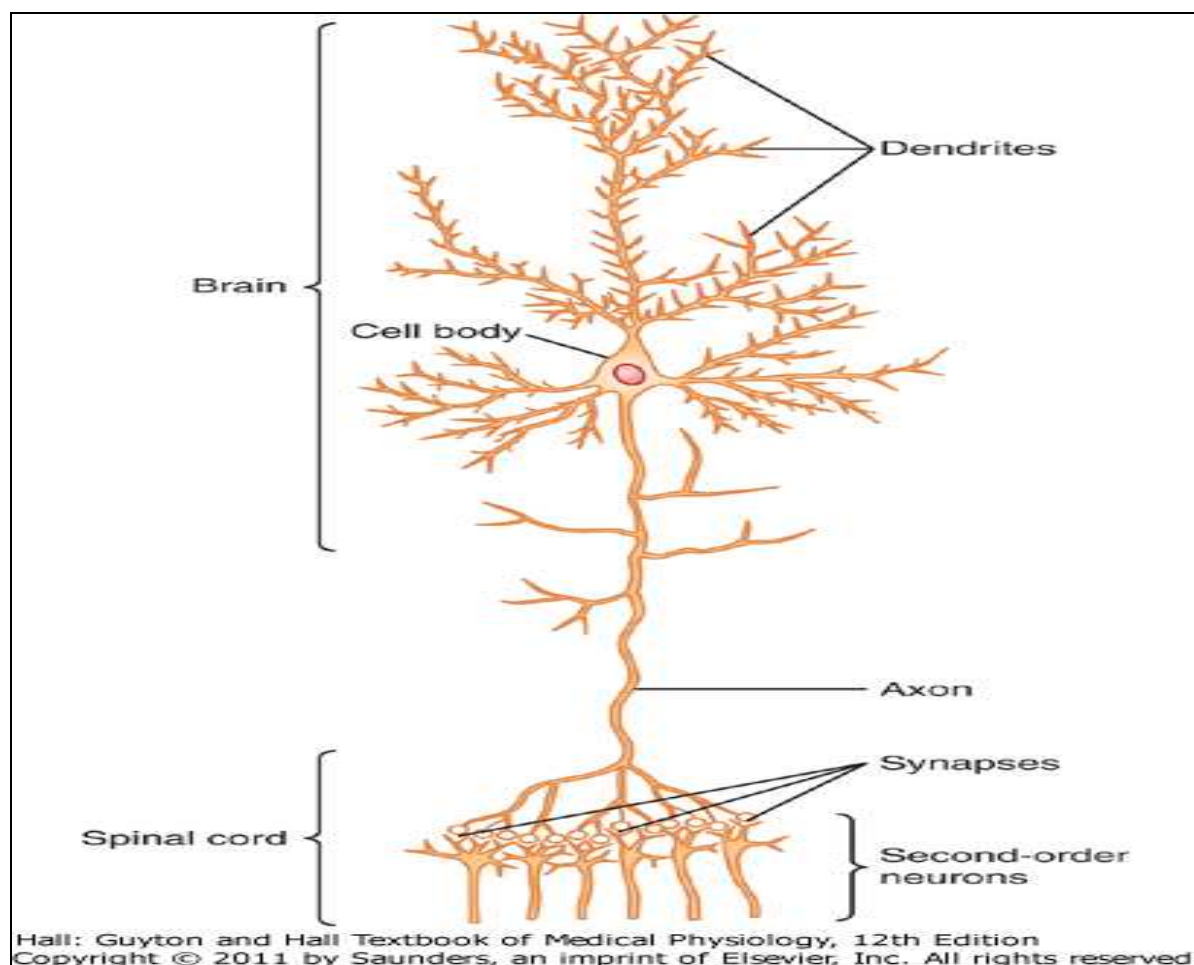
Zgradba in delovanje živčnega sistema

Naši možgani delujejo podobno kot računalnik (slika 1). Vhodni del lahko primerjamo s senzornim oziroma aferentnim delom živčnega sistema, izhodni del pa z motornim, eferentnim delom živčnega sistema.



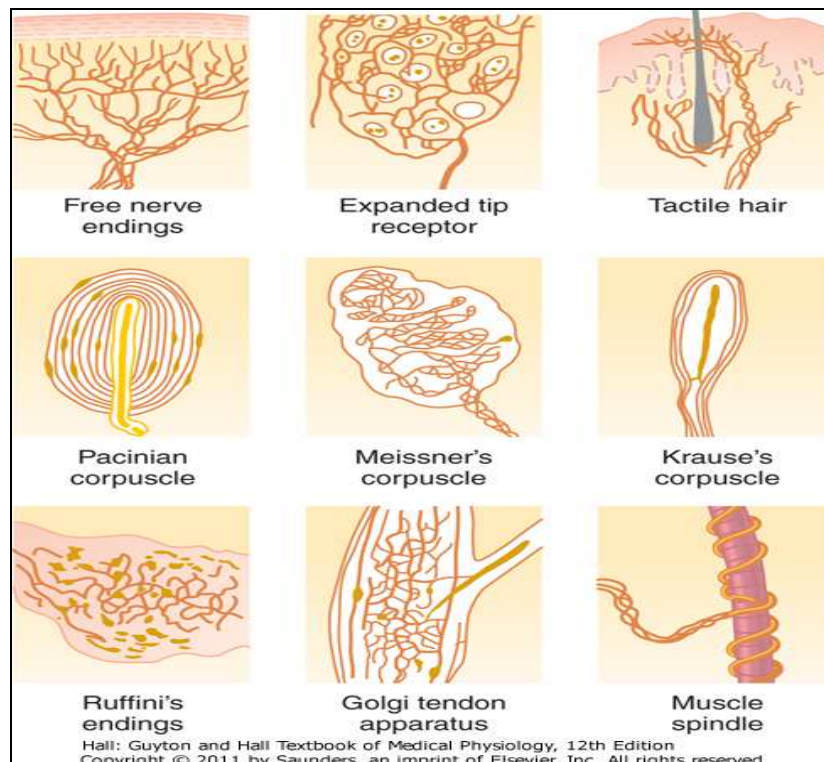
Slika 1. Osnovne komponente in delovanje računalnika.

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 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.



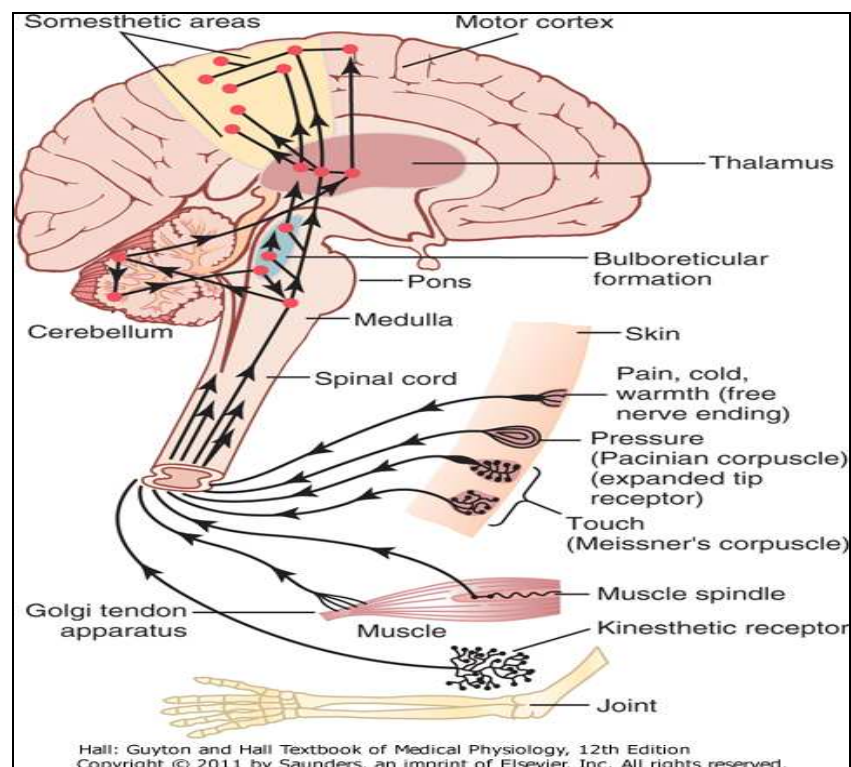
Slika 2. Zgradba velikega nevrona.

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 O_2 in CO_2) (slika 3).



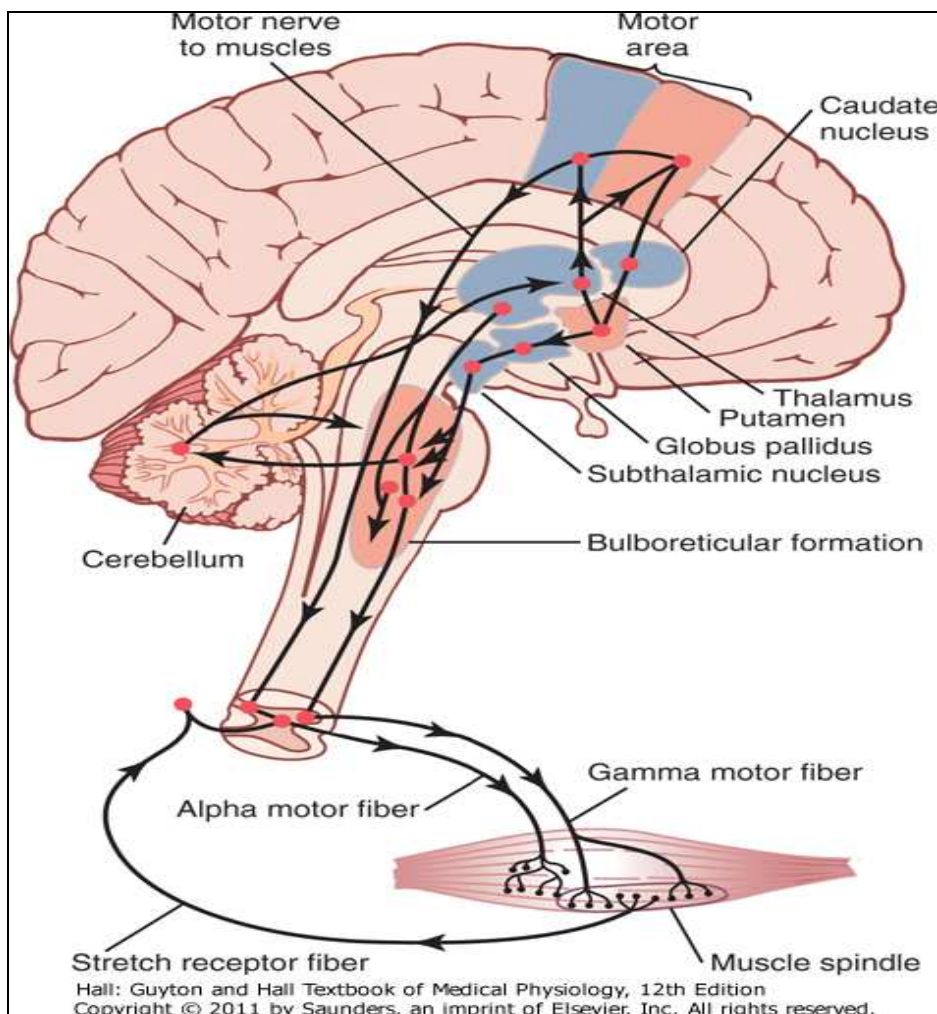
Slika 3. Prikaz različnih receptorjev.

Aferentni nevroni vodijo vzburjenje iz perifernih receptorjev v centralno živčevje (slika 4).



Slika 4. Somatosenzorna os živčnega sistema.

Eferentni nevroni pošiljajo signale iz CŽS proti periferiji v efektorne celice (somatsko živčevje za skeletne mišice) (slika 5).



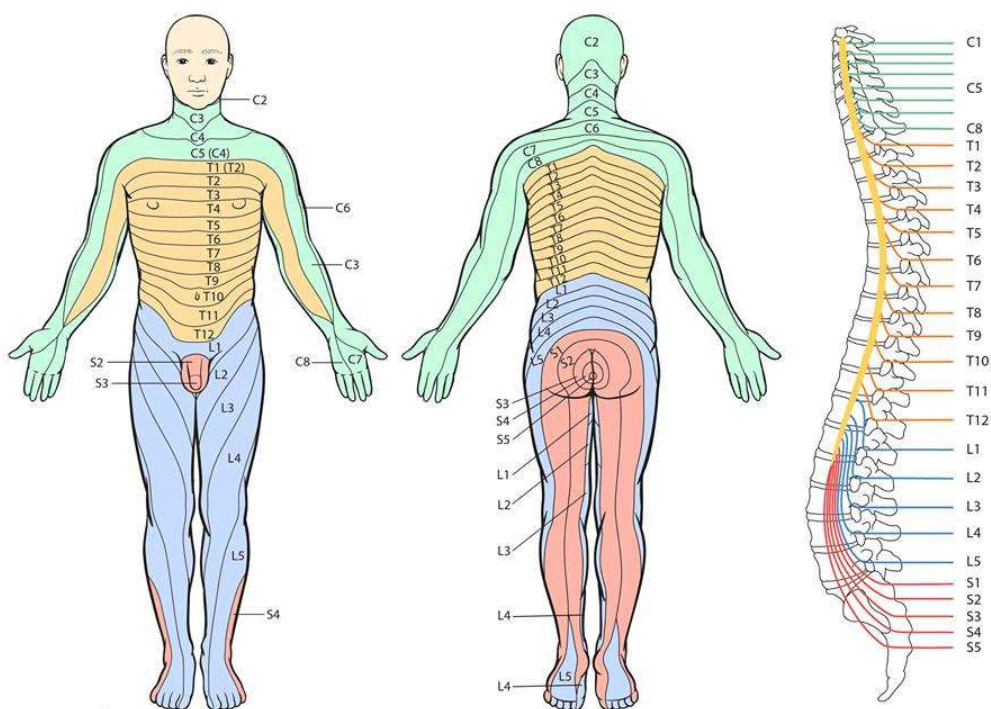
Slika 5. Motorna os živčnega sistema.

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

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 senzoriki. 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 hrbtnege predela telesa. Vsak segment hrbtenjače oskrbuje del kože s senzoričnim nitjem (dermatom) in del skeletnega mišičja z motoričnim nitjem (miotom) (slika 6).



Slika 6. Prikaz dermatomov.

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.

Somatosenzorične poti

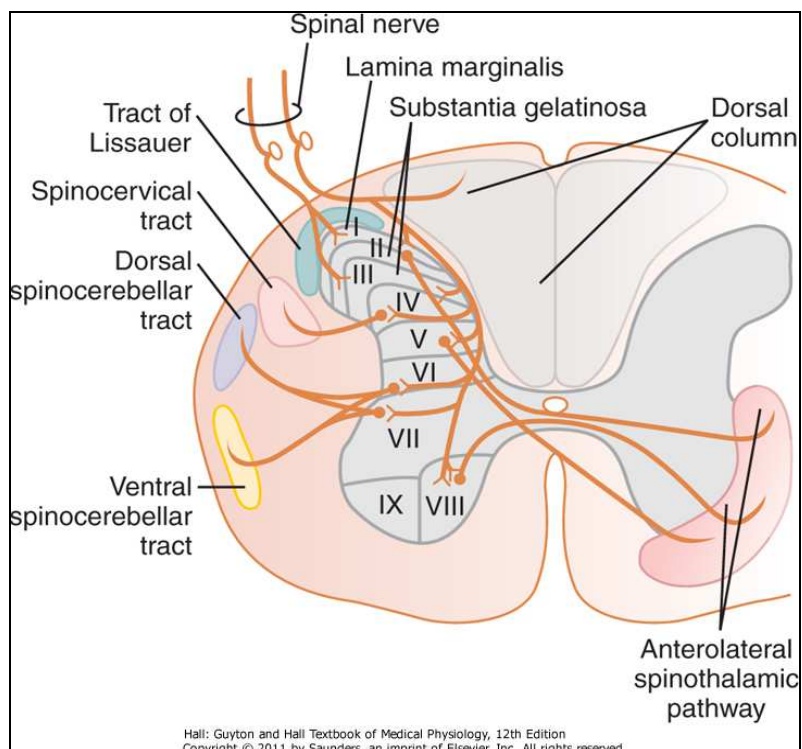
Živčno pot od receptorja do možganske skorje sestavljajo tipično trije členi: periferni nevron, centralni nevron hrbtenjače, možgansko deblo – talamični nevron.

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.

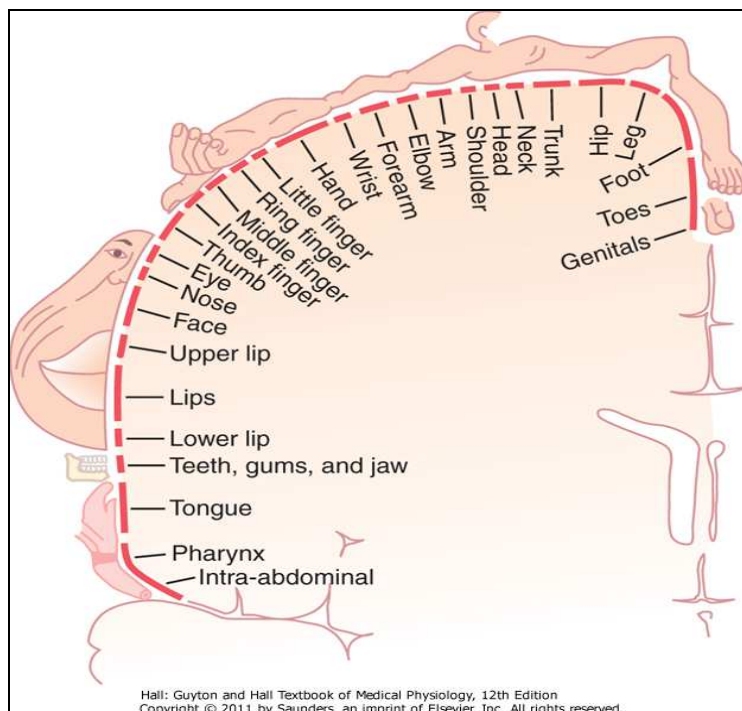
Spinotalamična (anterolateralna) pot

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 7).



Slika 7. Prečni prerez hrbtenjače, ki prikazuje anatomijo sivine in progovne nevrone.

Tretji člen te proge vodi v gyrus postcentralis. Gyrus postcentralis je razčlenjen somatotopično na homunculus (slika 8).



Slika 8. Prikaz različnih področij telesa v somatosenzornem gyrus postcentralis.

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 rogovih hrbtenjačne sivine in v motoričnih jedrih.

Piramidna pot

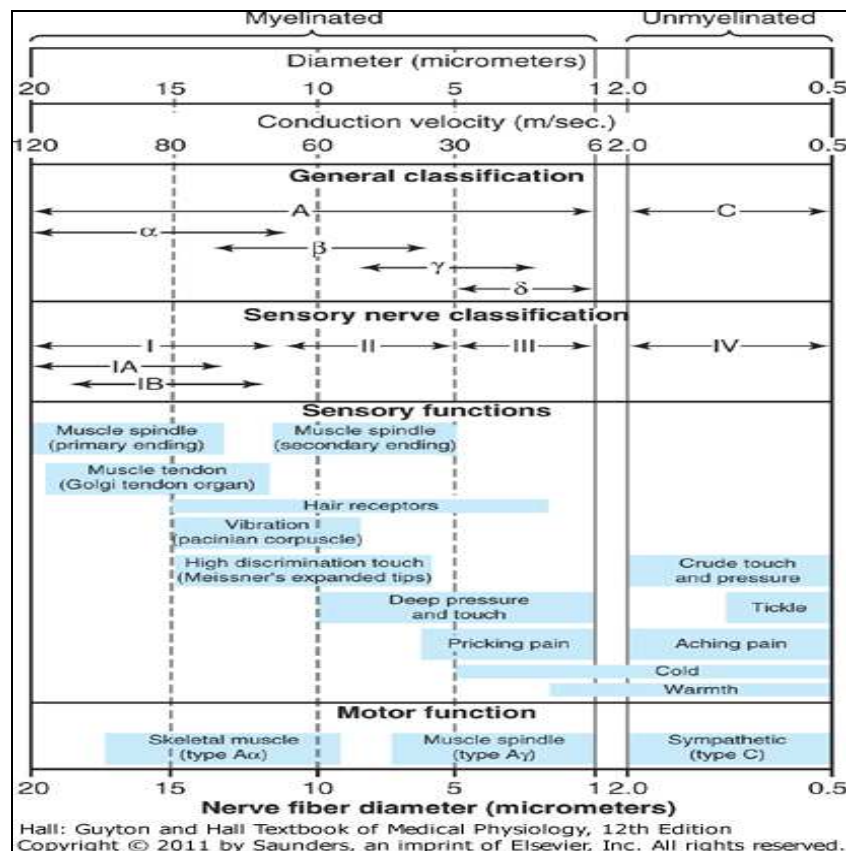
Direktna piramidna pot poteka iz možganske skorje brez prekinitve do motoričnih nevronov možganskih in spinalnih živcev (tractus corticospinalis). Piramidno nitje poteka iz možganske skorje skozi belo substanco, najprej skozi colono radiato, nato pa skozi capsulo interno. Nato vstopa v crus cerebri in 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.

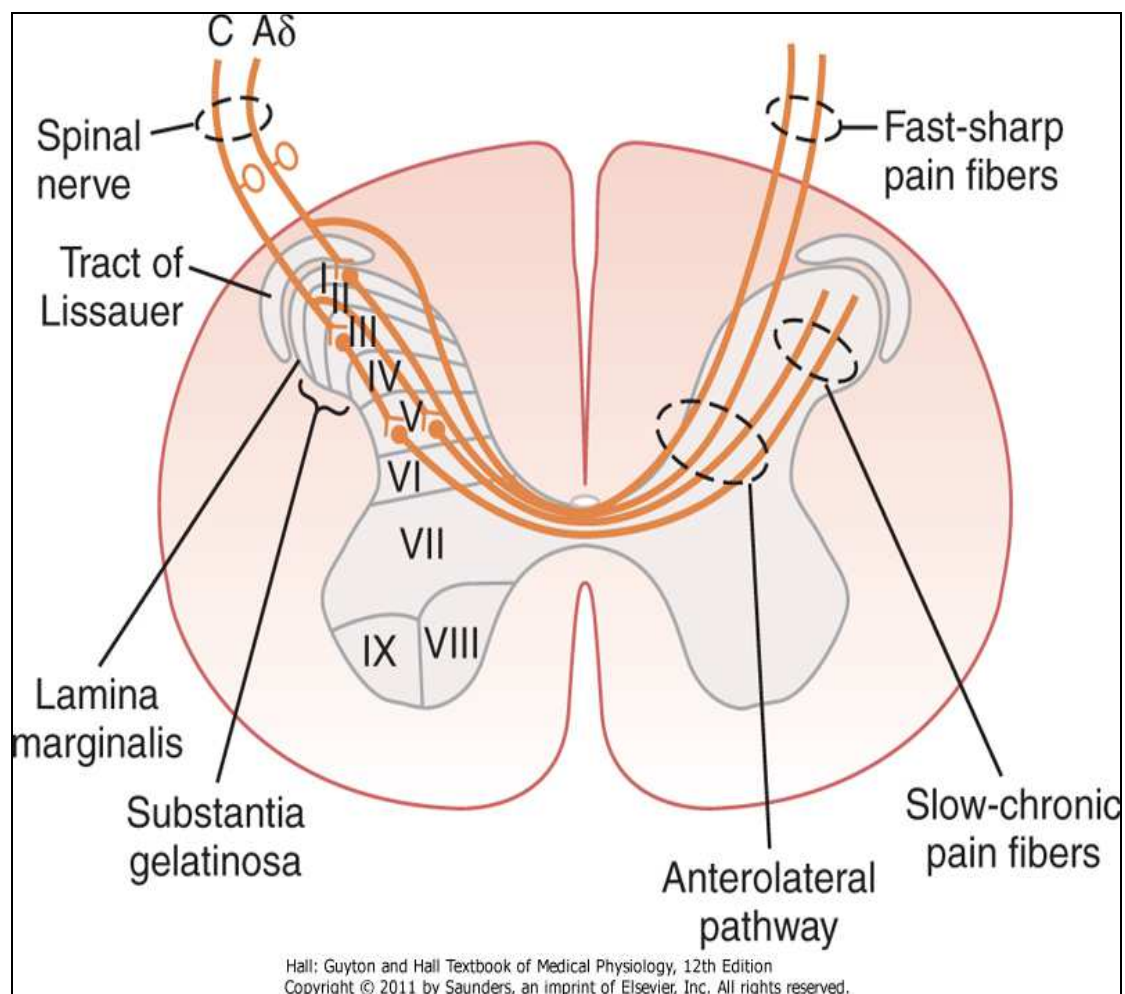
Bolečina

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 CZS 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 9).



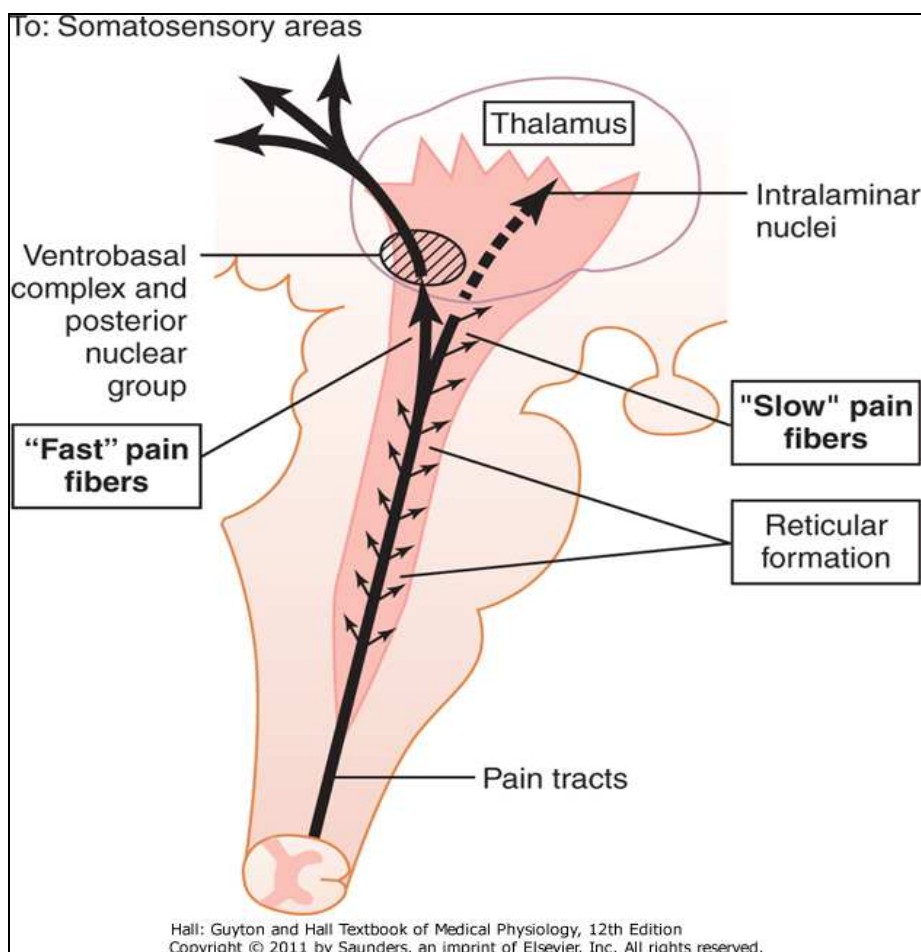
Slika 9. Fiziološko funkcionalni prikaz živčnih vlaken.

Potem ko te niti vstopijo v hrbtenjačo skozi zadnje spinalne korenine, se bolečinska vlakna preklapljajo 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. 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 10, 11).



Slika 10. Prenos akutne bolečine in kronične bolečine na poti skozi hrbtenjačo.

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

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 transmieterji (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.

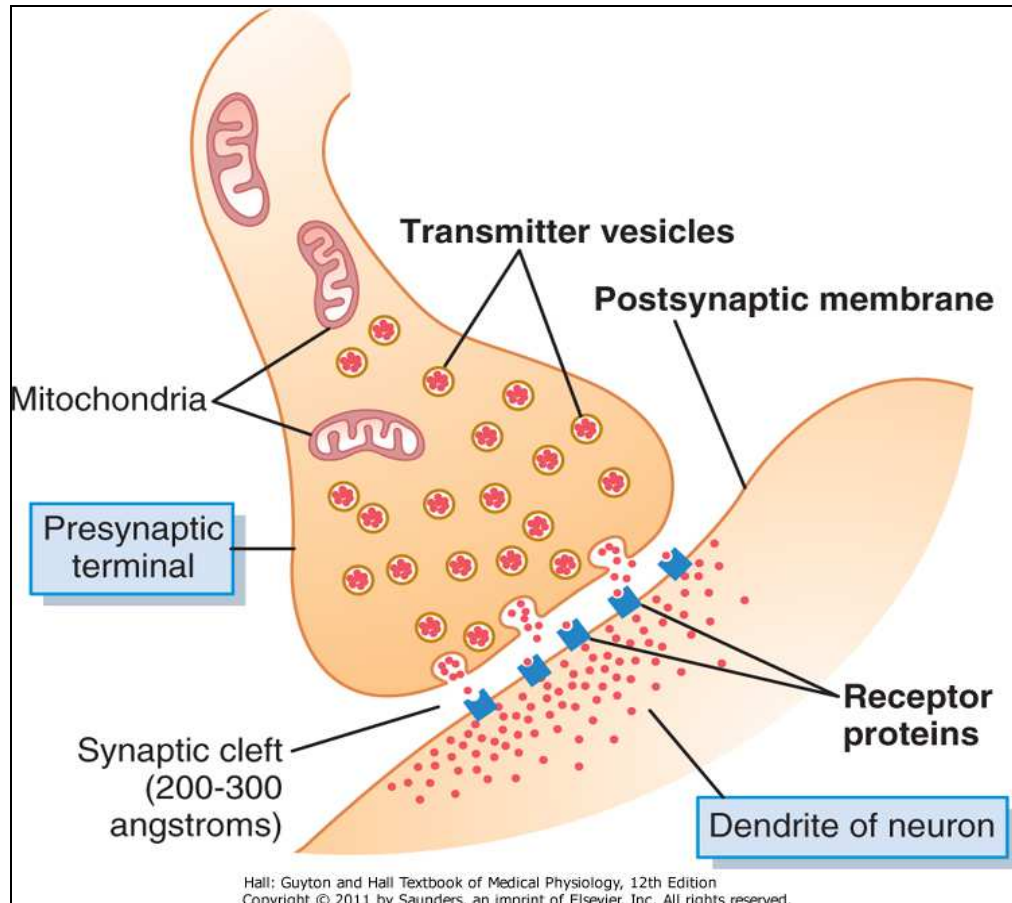
Noradrenalin obstaja v hipotalamusu, možganskem deblu, v locusu ceruleusu in v postganglijskih simpatičnih nevronih.

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.

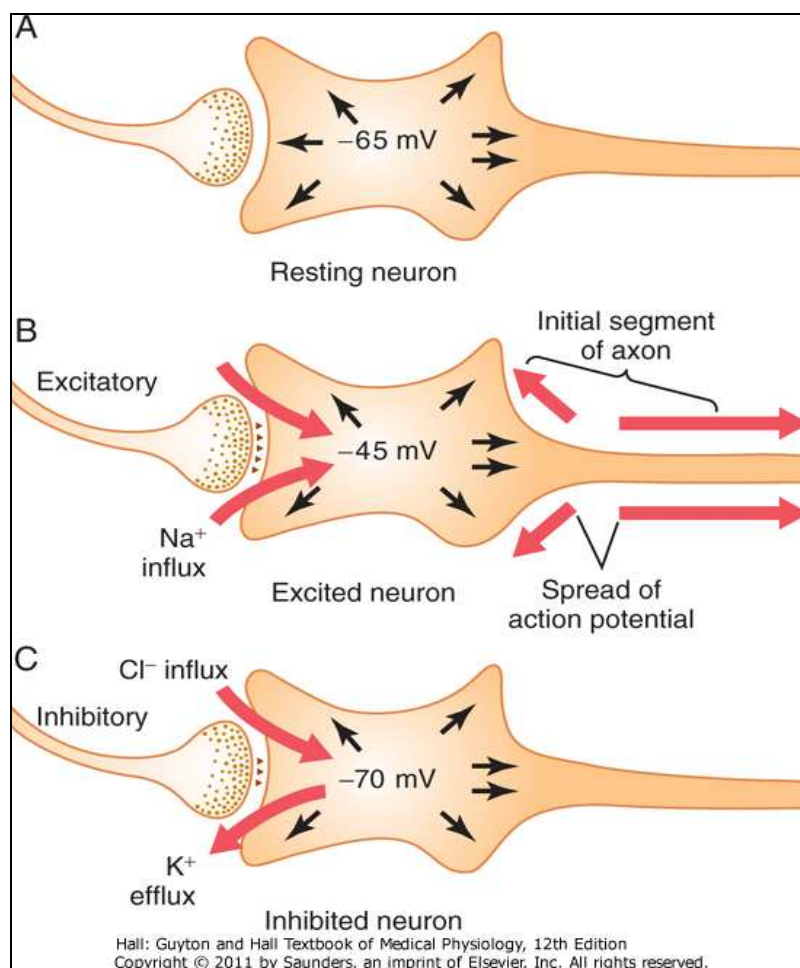
Glutamat se nahaja v senzoričnih poteh in povzroča vzbujenje.

Serotonin se nahaja v možganskem deblu in regulira spanje ter zavira bolečino (slika 12).



Slika 12. Fiziološka anatomija sinapse.

2. Električne sinapse: zanje je značilno, da se električni impulz prenaša neposredno preko ionskih kanalčkov (slika 13).



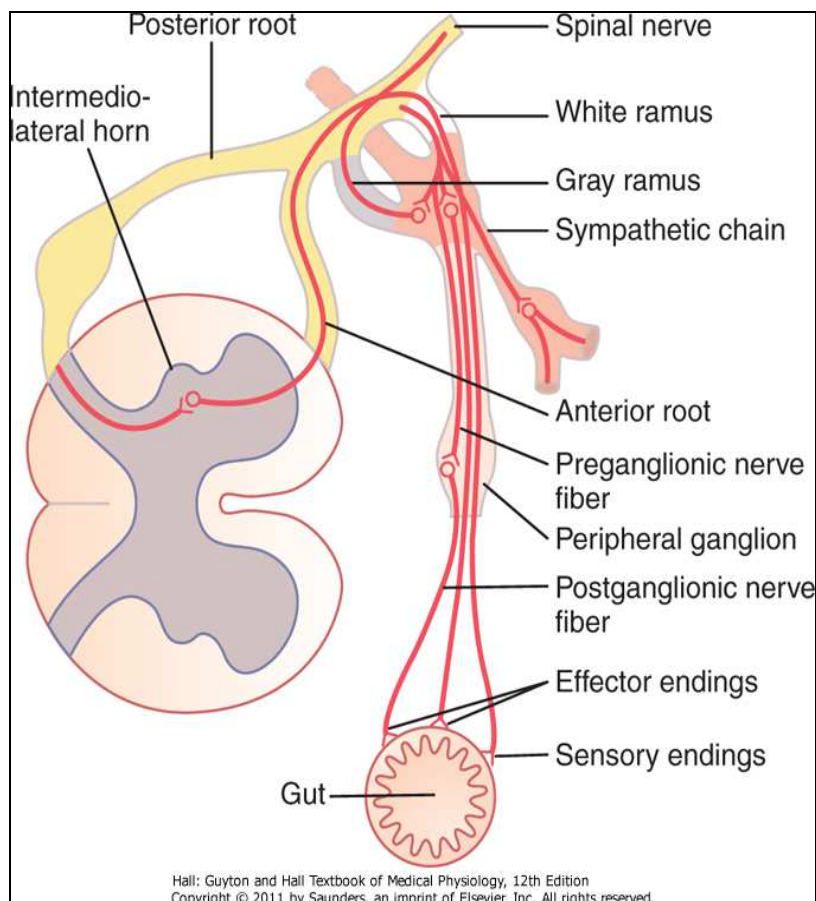
Slika 13. Nevroni v fazi mirovanja, v fazi prenosa impulza in v fazi zaviranja električnega impulza.

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 T_1 do L_2 kot preganglijski nevroni, se preklapljajo v prevertebralnih simpatičnih ganglijah in se kot postganglijski nevron nadaljujejo v spinalnem živcu. Telesa preganglijskih nevronov se nahajajo v lateralnih rogih hrbtenjače. Simpatično nitje so vlakna C. Preganglijsko simpatično nitje po izstopu iz hrbtenjačnega kanala zapusti spinalne

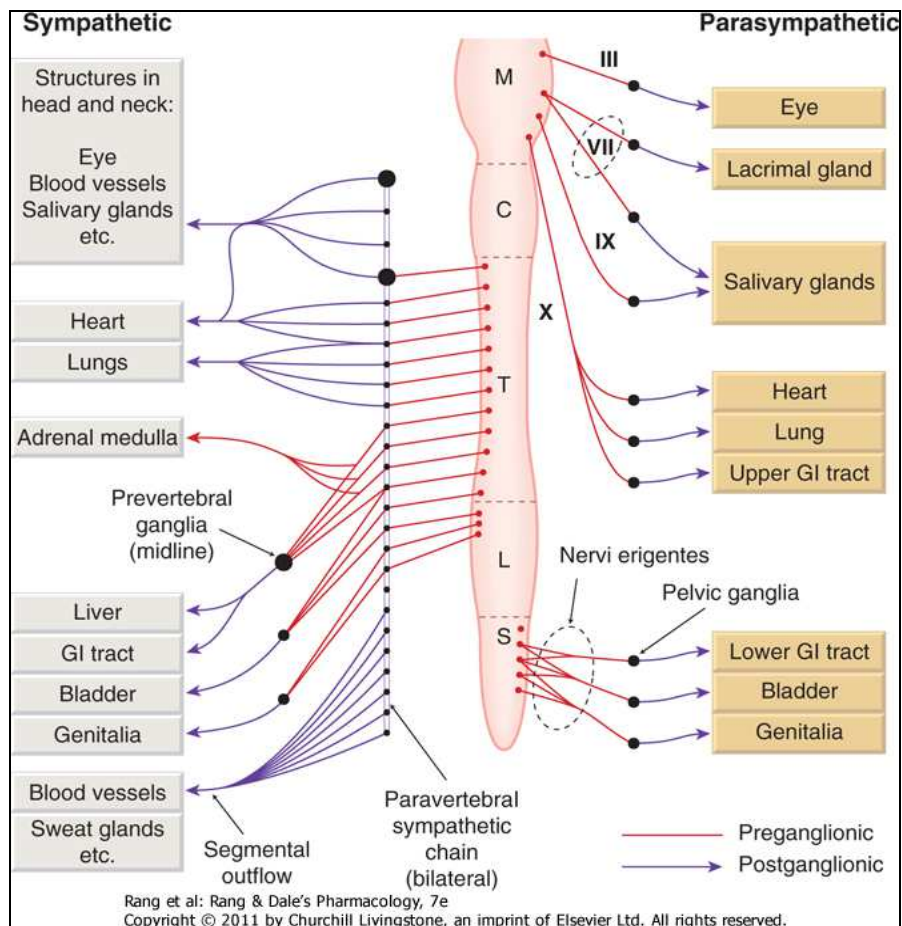
živce preko rami communicantes albi, ki se končujejo v paravertebralnih ganglijih, ki so povezani v truncus sympathicus. Nitje, ki se preklopi v gangliju, zapušča ganglij kot ramus communicans griseus in se spet pridruži spinalnemu živcu. Na ta način vsi spinalni živci vsebujejo postganglionarno simpatično nitje za kožo in krvne žile okončin in trupa (slika 14).



Slika 14. Živčne povezave med hrbtenjačo, spinalnim živcem, simpatičnimi gangliji in postganglijskimi simpatičnimi vlakni.

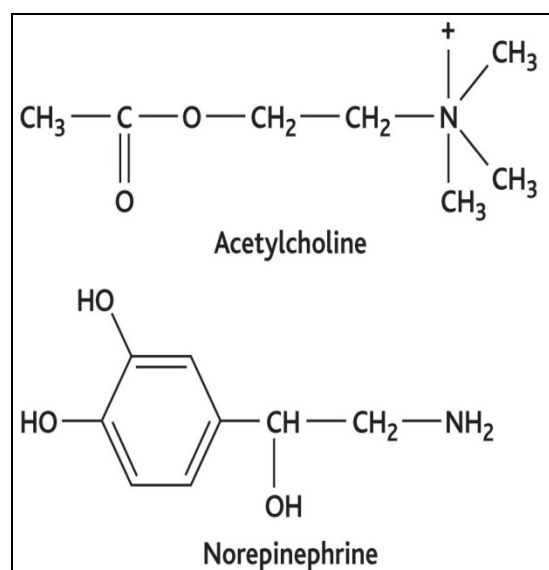
Postganglionarno nitje potuje z veliki arterijami: aorta, a. carotis, a. subclavia in a. iliaca. Postganglionarno nitje lahko samostojno potuje v visceralne organe. Tak način prenosa je značilen za srce, bronhije in požiralnik.

Parasimpatični živčni sistem zapušča CZS 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 pleksusa inervira spodnji del debelega črevesja, danko, sečni mehur, maternico in spolovila (slika 15).

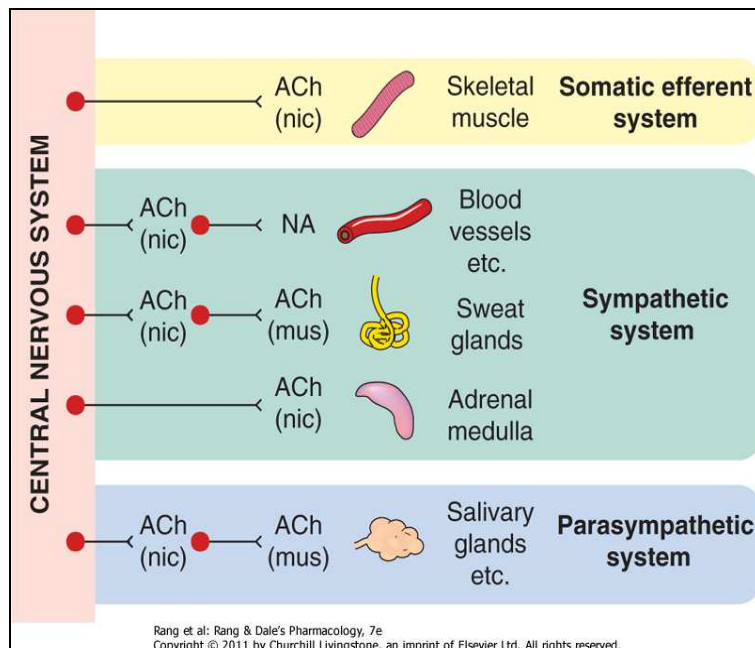


Slika 15. Delovanje avtonomnega živčnega sistema.

Simpatično in parasimpatično živčevje izloča dva glavna živčna transmiterja: acetilholin in noradrenalin (sliki 16,17).

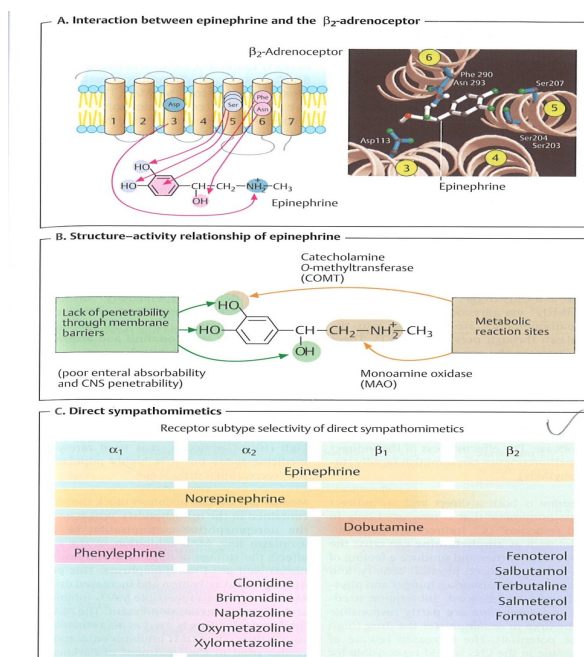


Slika 16. Molekularna struktura acetilholina in noradrenalina.



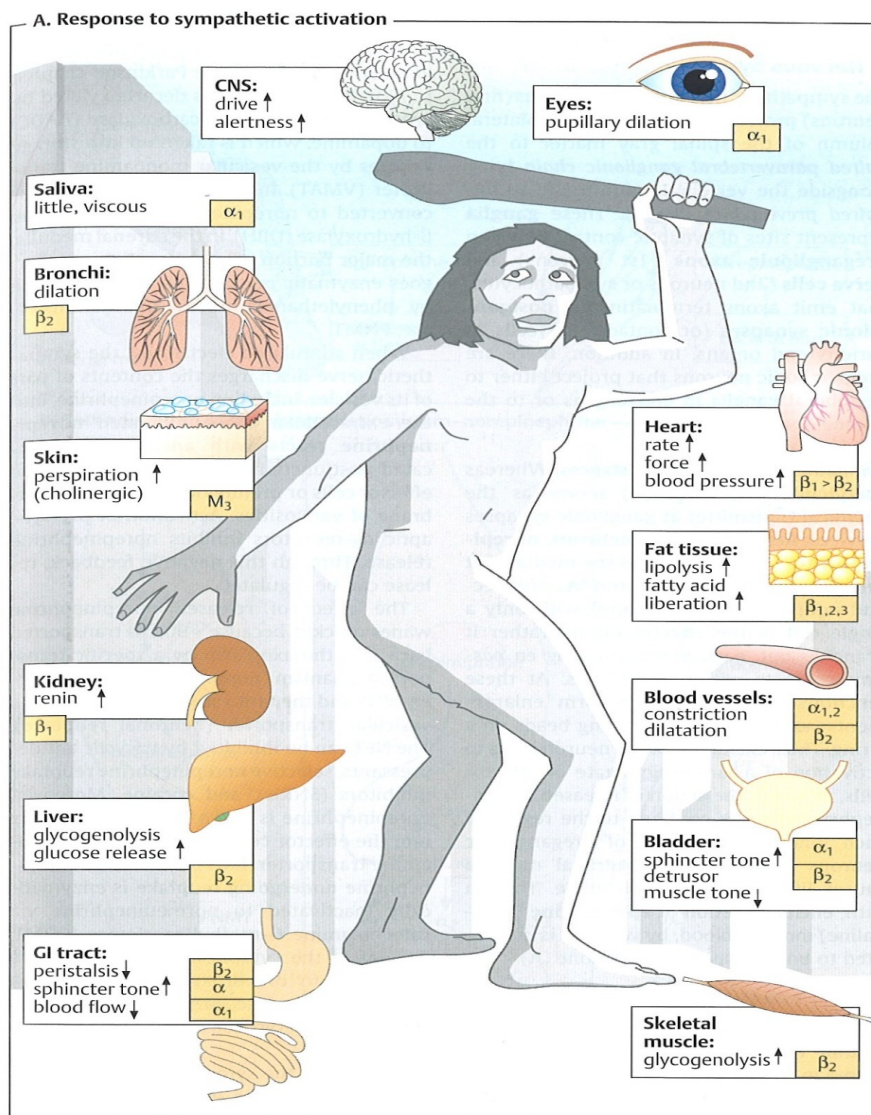
Slika 17. Mesta izločanja acetilholina in noradrenalina.

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 in 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 18).



Slika 18. Delovanje simpatikomimetikov.

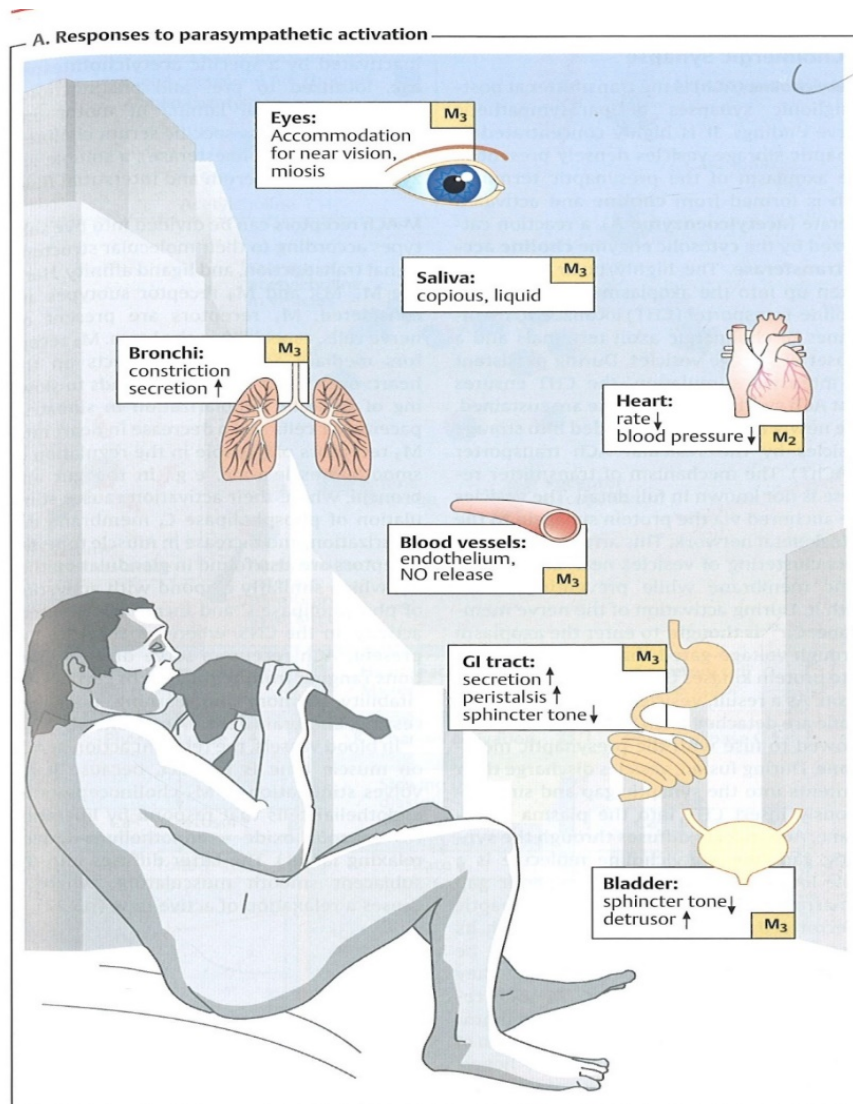
Simpatikomimetiki dražijo adrenergične receptorje. Simpatični sistem se aktivira v stanju stresa in povečuje funkcijo organov s povečano porabo energije (slika 19).



Slika 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 20).



Slika 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 1 in 2).

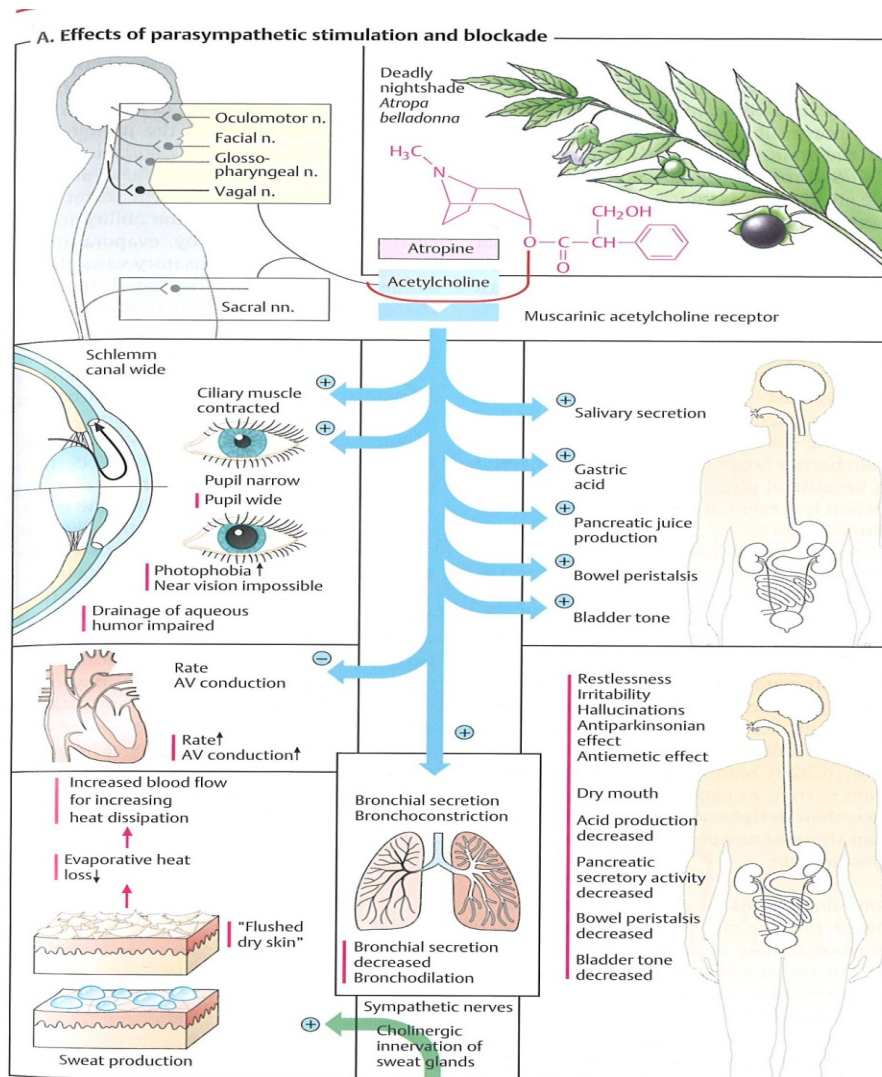
Nikotinski	Muskarinski
Živčnomišična ploščica	Srce
Gangliji	Pljuča
CŽS	Prebavni sistem
Agonist: acetilholin, sukcinilholin	Sečni mehur
Antagonist: nedepolarizantni mišični relaksant; trimetafan	Žleze z zunanjim izločanjem
	CŽS
	Agonist: acetilholin, metaholin
	Antagonist: atropin, skopolamin, ipratropium

Tabela 1. Holinergični receptorji

Simpatični	Parasimpatični
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 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 21).



Slika 21. Učinki parasimpatične stimulacije in blokade.

2. 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.

Near-infrared spectroscopy (NIRS)

Near-infrared spectroscopy (NIRS) temelji na merjenju koncentracije oksigeniranega in deoksigeniranega hemoglobina v mešani krvi v frontalnih režnjih velikih možganov (slika 1).



Slika 1. 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 2).



Slika 2. Bolnik med merjenjem cerebralne oksimetrije.

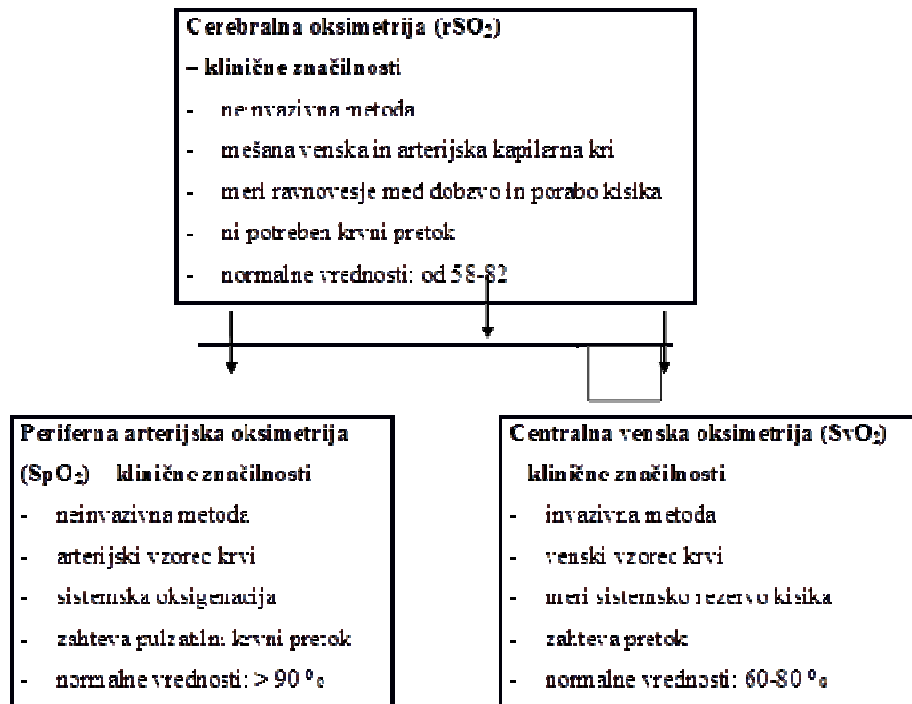
Klinična uporaba

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 3).



Slika 3. 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 SpO_2 (5) (slika 4).



Slika 4. Primerjava cerebralne oksimetrije s periferno arterijsko oksimetrijjo in centralno vensko oksimetrijjo (povzeto po 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.

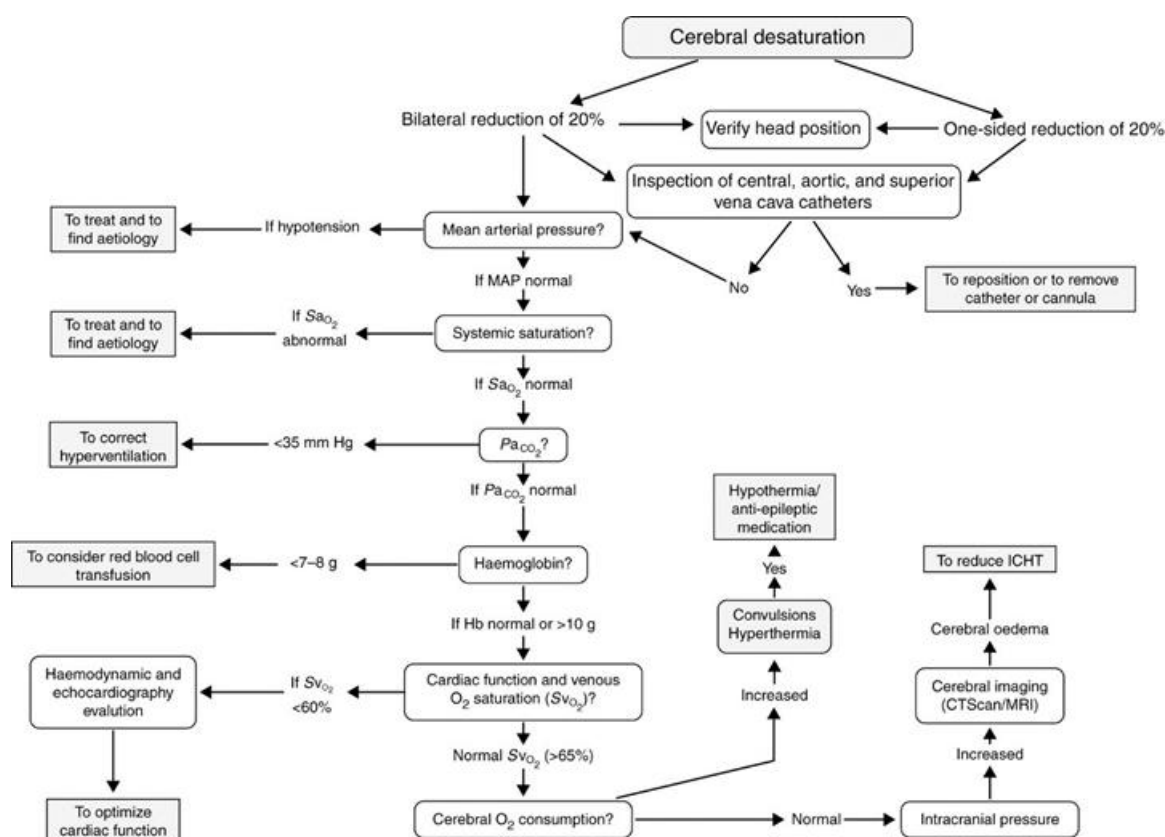
Vzroki neadekvatne možganske saturacije

Najbolj pogosti vzroki so hipotenzija, znižanje minutnega volumna srca, naraščanje koncentracije CO_2 v krvi, poslabšanje pljučne funkcije, povišanje metabolizma in temperature možganov, motnje v lokalnem pretoku krvi, znižanje koncentracije hemoglobina, motnje v autoregulaciji, 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 Willisii) lahko pride tudi do cerebralne desaturacije.

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 5. Predlagani algoritem za popravilo nizkega rSO₂ (povzeto po Denault et al, 2007).

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.

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, New York: 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.

NADZOR GLOBINE ANESTEZIJE

Andreja Möller Petrun

Uvod

Med predoperativnim anesteziološkim pregledom se pogosto srečujemo z bolniki, ki jih v zvezi z anestezijo najbolj zanima, kako hude bolečine jih čakajo. Nekaterih pa je najbolj strah, da bodo vse slišali in dojeli. Morda se nam zdi tak strah odveč, saj pravilna uporaba sodobnih splošnih anestetikov omogoča varno in za bolnika prijetno splošno anestezijo. Dejstvo je, da zavedanje med splošno anestezijo ni samo dobra tema za kak triler ali grozljivko, ampak se na žalost pojavlja tudi v resničnem življenju. Postane lahko prava nočna mora tako za bolnika kot anesteziologa kljub vsej moderni tehnologiji, ki je na voljo.

Opredelitev splošne anestezije

Beseda anestezija izhaja iz grščine in pomeni v dobesednem pomenu »brez občutenja« (»an« pomeni brez, »aesthesia« pomeni občutenje). Gre za skupek pojavov, ki se med ustrezno anestezijo ne bi smeli pojaviti. Tako naj se bolnik ne bi zavedal (nezavest), spominjal posega (amnezija), občutil bolečine (analgezija), pa tudi premikal naj se ne bi. Po definiciji Ameriškega anesteziološkega združenja je splošna anestezija reverzibilna, z zdravili povzročena odsotnost zavesti, ki se ne povrne niti ob prisotnosti bolečih ali kakih drugih dražljajev (1). Kako torej meriti nekaj, česar naj ne bi bilo? S tem problemom so se srečevali anesteziologi vse od prve splošne anestezije 1846.

Vrednotenje globine (kvalitete) anestezije je dodatno oteženo še zaradi dejstva, da splošni anestetiki ne vplivajo le na možgansko skorjo, subkortikalne strukture ter zavedni del živčevja, ampak tudi na avtonomno živčevje. Tako pride med splošno anestezijo do številnih nevrofizioloških in hemodinamskih sprememb (2). Kljub številnim raziskavam, predvsem pri inhalacijskih anestetikih ter ketaminu še vedno ne poznamo natančnega mehanizma delovanja.

Čeprav zavest (angl. »consciousness«) in zavedanje (angl. »awareness«) nista zamenljiva pojma, v slovenskem jeziku nimamo najboljših besed, s katerimi bi obe stanji ustrezno opisali. Veliko stvari se človek pri polni zavesti vseeno ne zaveda (implicitno zavedanje). Primer iz vsakdanjega življenja je hoja ali žvečenje hrane, med katerim smo praviloma pri zavesti, pa se samega izvajanja gibov, ki so za to potrebni, večinoma sploh ne zavedamo.

Marsikateri dogodek se nam implicitno zapiše v spomin in ga lahko prikličemo npr. s pomočjo hipnoze, klub temu, da se ga eksplicitno sploh ne spomnimo. Predvsem neprijetni implicitno shranjeni dogodki lahko pogojujejo nočne more, posttravmatski stresni sindrom itd. Po drugi strani je možno, da si človek dogodka, ki se ga je eksplicitno zavedal (bil buden v ožjem pomenu besede), kasneje ne more eksplicitno priklicati v spomin (3).

Po podatkih iz literature se budnost in zavedanje med splošno anestezijo pojavljata od 1 na 600 do 1 na 19.000 splošnih anestezij. Pojavnost je odvisna od tega, kako je budnost definirana in ugotovljena (eksplicitno in implicitno zavedanje) (4). Zavedanje je vedno posledica nezadostne anestezije. Vzrok je lahko tehnične narave, kot je nepravilno delovanje infuzijske črpalke, anestezijskega aparata, dislokacija intravenske kanile, napačno odmerjanje anestetika... Lahko je posledica zmanjšane dovzetnosti za delovanje splošnih anestetikov, ki je lahko genetsko pogojeno, lahko pa posledica indukcije metabolnih poti z drugimi zdravili, alkoholom ali nedovoljenimi poživili. Večjo možnost za zavedanje med splošno anestezijo imajo bolniki, ki potrebujejo 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. Torej v času, ko je spreminjanje koncentracije anestetika v možganih največje. Tveganje za zavedanje med splošno anestezijo poveča uporaba mišičnih relaksantov ali totalne intravenske anestezije.

Klinično ocenjevanje globine anestezije

Globina splošne anestezije je stopnja 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 pojavile različne tehnike določanja globine anestezije.

Že leta 1847 sta John Snow in Francis Plomley poskušala opredeliti globino anestezije, razdelila sta jo na 5 stopenj (5,6). Prvo in vse do devetdesetih let dvajsetega stoletja veljavno klasifikacijo je postavil Arthur Ernest Guedel 1937 (7). Temeljila je na čisti etrski anesteziji. Poznavanje omenjene lestvice nam pomaga pri boljšem razumevanju učinkov inhlacijskih anestetikov, saj določeni pojavi veljajo tudi za moderne inhalacijske anestetike. Guedel je opisal štiri stopnje anestezije:

- I. stopnja analgezije in dezorientacije
- II. stopnja vznemirjenosti (ekscitacije) ali delirija
- 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 (8). 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.

Ker je določitev stopnje globine anestezije po Guedelu vsaj delno odvisna od mišične aktivnosti, se je njegov koncept podrl že, ko so v klinično uporabo prišli prvi mišični relaksanti. Omenjena klasifikacija je neuporabna pri modernih inhalacijskih anestetikih, čeprav se tudi pri teh pojavi npr. stopnja ekscitacije, med katero zunanji dražljaji lahko povzročijo predvsem zaplete s strani zgornjih dihalnih poti (laringospazem, bronhospazem). Pri intravenskih anestetikih je Guedelova klasifikacija neuporabna. Anesteziologi so tako desetletja globino splošne anestezije ocenjevali na podlagi fizioloških spremenljivk kot so srčni utrip, krvni tlak, solzenje, potenje, širina zenic, izguba palpebralnega refleksa...

Glavni problem opazovanja fizioloških spremenljivk je, da so odvisne od številnih dejavnikov, ne le od globine anestezije. Dodatno lahko nanje vplivamo z različnimi zdravili. Tako npr. 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 in ob upoštevanju zdravil, ki smo jih uporabili.

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 budnosti med splošno anestezijo (9). Uporabna je v raziskovalne namene, v vsakdanje praksi pa ne. Na bolnikovo zgornjo okončino napihnemo pnevmatsko manšeto nad vrednost sistolnega tlaka. S tem se prepreči krvni obtok in dotok mišičnega relaksanta. Bolnik mora nato premakniti roko na anesteziologovo povelje, če je buden. Z omenjeno tehniko ne moremo zagotovo izključiti ali gre za refleksne gibe ali bolnik dejansko hoče sporočiti svojo budnost (10,11). Tehnika ni le neprijetna za bolnika, ampak zahteva tudi precej anesteziologovskega časa in pozornosti za izvajanje.

Zgodovinskega pomena je merjenje prevodnosti kože ter merjenje krčljivosti spodnjega dela požiralnika.

Monitorji, ki temeljijo na zajemanju EEG signala

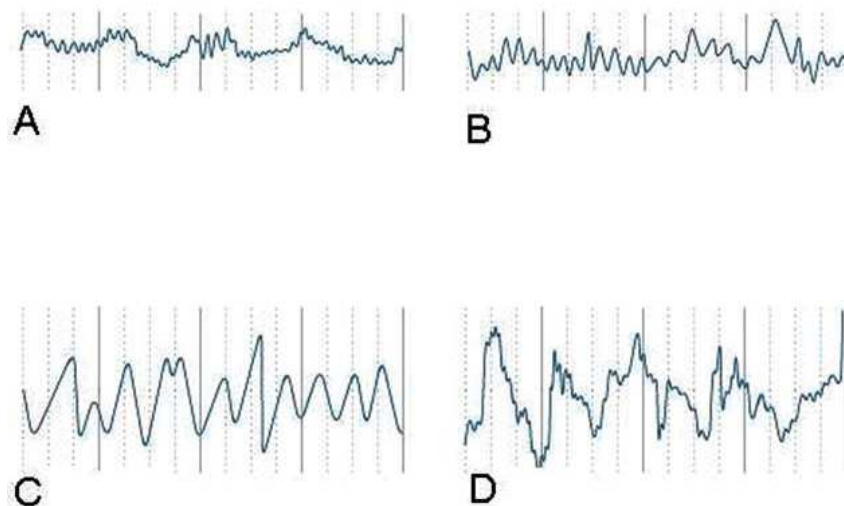
V devetdesetih letih prejšnjega stoletja so se na tržišču pojavili prvi monitorji, ki temeljijo na zajemanju in procesiranju EEG valov nad čelnima režnjema možganske skorje. Na zajemanju EEG signala temeljijo beleženje in tolmačenje surovega EEG-ja, monitor BIS (bispektralni indeks), merilci evociranih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

Točen algoritem procesiranja zajetih EEG signalov je poslovna skrivnost posameznega proizvajalca. Znano je, da je princip različnih monitorjev podoben. Primerjava vseh obstoječih monitorjev presega obseg tega prispevka in je natančneje opisana drugje (12). V raziskavah in klinični praksi se najpogosteje uporablja monitor BIS, ki je v tem prispevku podrobneje opisan.

Za boljše razumevanje delovanja monitorjev, ki temeljijo na zajemanju in procesiranju EEG-ja je potrebno poznati osnovne značilnosti EEG-ja. Poznamo štiri tipe valov (Slika 1). Pri budnem človeku z zaprtimi očmi prevladujejo valovi alfa, v plitvi anesteziji valovi beta, ki jih je s poglobljanjem anestezije vse manj. V globoki anesteziji prevladujejo valovi delta in theta. Pri odsotnosti možganske aktivnosti se pojavi električna izolinija (izbruh tišine). Že v 40. letih prejšnjega stoletja je Gibbs s sodelavci ugotovil, da pride pri splošni anesteziji do sprememb v EEG-ju (13). Klasično snemanje večkanalnega EEG-ja ima v operacijski dvorani dve pomembni praktični omejitvi. Prva je velik vpliv različnih motečih dejavnikov iz okolja, ki jih v operacijski dvorani ne manjka. Druga omejitev je, da le peščica anesteziologov poseduje ustrezno znanje za pravilno razlago klasičnega EEG-posnetka.

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 (14). Bispektralna analiza je statistična tehnika, ki omogoča študij pojavov z nelinearnim značajem, npr. EEG (10). Z njo ovrednotimo povezave med sinusoidnimi (harmoničnimi) komponentami EEG-ja. Večina monitorjev za nadzor globine anestezije zajema le nekaj EEG kanalov nad frontalnima režnjema možganov.



Slika 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

Pri monitorju BIS so združene procesirane časovne in frekvenčne spremenljivke EEG-ja v en sam indeks hipnotičnega stanja (bispektralni indeks). Omenjene komponente so združene tako, da dobimo optimalno povezavo med EEG in kliničnimi učinki hipnotikov (15). Bispektralni indeks je številčno procesiran in klinično ovrednoteni parameter (16). 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 (11). Algoritem BIS je kompleksen sistem z naprednimi tehnikami odpravljanja motnjav in definira vrednost BIS, ki nima merske enote (17). 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, ko se lahko vrednost zmanjša celo do 30.

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...). 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 (13).

Klinična uporaba monitorja BIS

Razvoj algoritma BIS je šel skozi več faz in revizij. V klinični uporabi je na voljo več razvojnih različic monitorja. 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 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 namestitev elektrod preko nosnega korena (18). Pri novejših različicah se je izboljšala verodostojnost izmerjene globine anestezije ter možnost prepoznavanja in odpravljanja motenj v primerjavi s starejšimi različicami.



Slika 2: Grafični prikaz merjenih vrednosti na starejši različici monitorja BIS. Zgornja polovica monitorja: BIS – bispektralni indeks SQI – indeks kakovosti signala, EMG – aktivnost EMG, SR – supresion ratio. Spodnja polovica monitorja kaže meritve vrednosti BIS v časovnem poteku.

Ne glede na število elektrod monitor grafično prikaže merjene vrednosti (Slika 2). Način grafičnega prikaza je odvisen od različice monitorja.

Vrednost BIS bolj ali manj dobro sovпада z vrednostmi različnih lestvic sedacije ter s koncentracijo posameznega anestetika v plazmi (19). 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 (20). 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, dokler pri vrednosti 0 ne dobimo izolinije na EEG (21). 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 podatkovia kliničnih raziskav se za sedacijo priporoča vzdrževanje vrednosti BIS med 65 in 85, za splošno anestezijo pa med 45 in 60.

Vrednost BIS po podatkih iz literature relativno dobro sovпада z odmerkom intravenskih hipnotikov, ki vplivajo na GABA receptorje v možganih. Pri ostalih hipnotikih korelacije ni ali pa je nejasna.

Podatki o vplivu opioidnih analgetikov na BIS si precej nasprotujejo. Znano je, da remifentanil v kombinaciji s stalnim odmerkom propofola ne glede na odmerek remifentanila naj ne bi imel vpliva na vrednost BIS (22). 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. To 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 znak slabe analgezije (23).

Veliko anesteziologov odmerja hipnotike 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 eni strani preprečimo možnost budnosti med

kirurškim posegom, na 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 % (24). 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) (25). 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 (15). Drugi avtorji so podobno ugotovili za etomidat (26).

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 (27). Na podlagi omenjenih izsledkov bi monitor BIS morali pravzaprav poimenovati monitor za preprečevanje eksplicitnega zavedanja, torej pomnenja dogodkov med splošno anestezijo, in ne monitor za nadzor budnosti v širšem pomenu besede.

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 (15).

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 % (28). 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) (29).

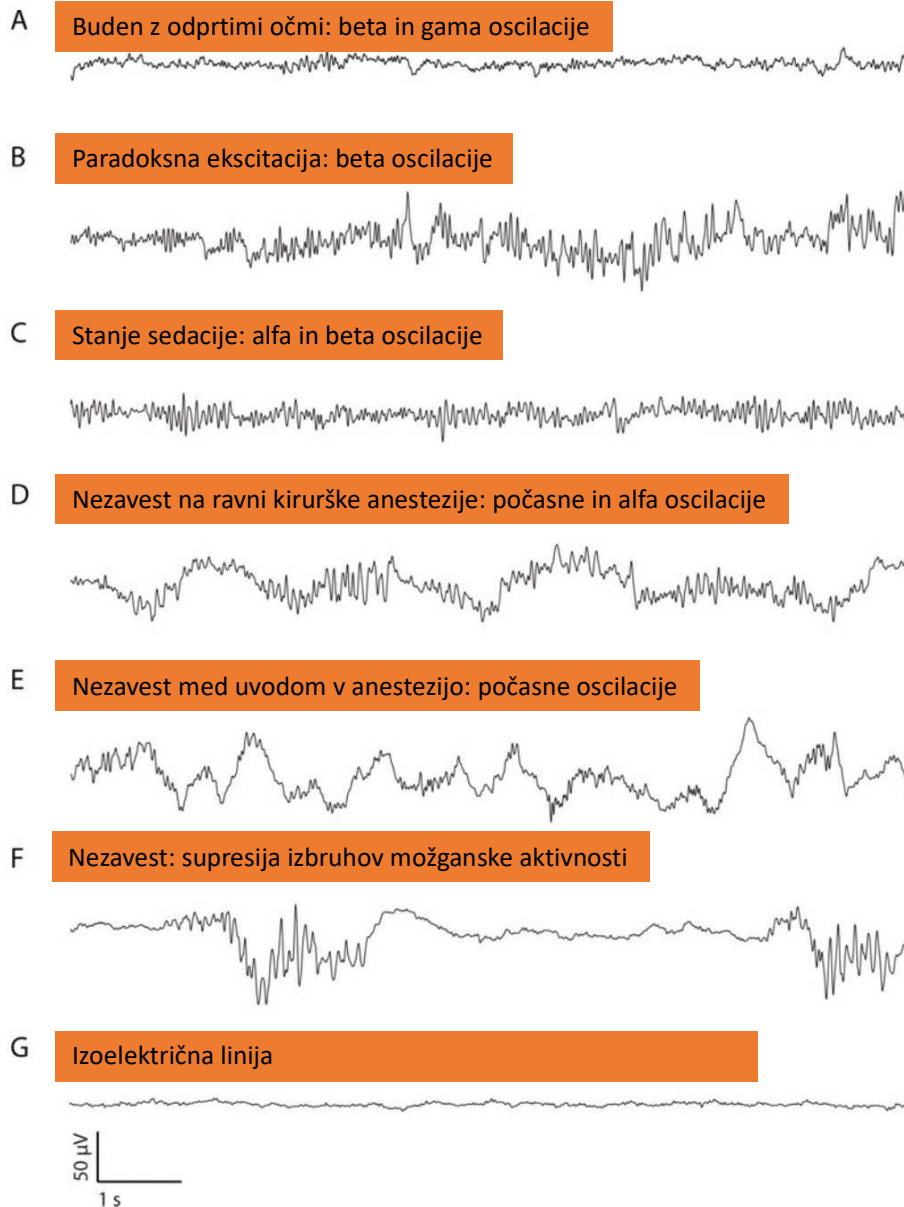
Tolmačenje surovega EEG-ja in njegovega spektrograma

Nov koncept nadziranja globine anestezije je učenje sprememb EEG-ja in njegovega spektrograma, ki je značilen za posamezne anestetike, saj le-ti delujejo preko različnih receptorjev v različnih področjih možganov in podaljšane hrbtenjače ali celo na nivoju

hrbtenjače (30). Spekter je del encefalograma, razčlenjen na vse prisotne frekvence v določenem območju s pomočjo Fourjejevih metod. Spektrogram je sestavljen iz frekvenc na x osi in njihove moči v decibelih na z osi. Natančna razlaga presega obseg tega prispevka in je opisana v članku Purdon in sod.

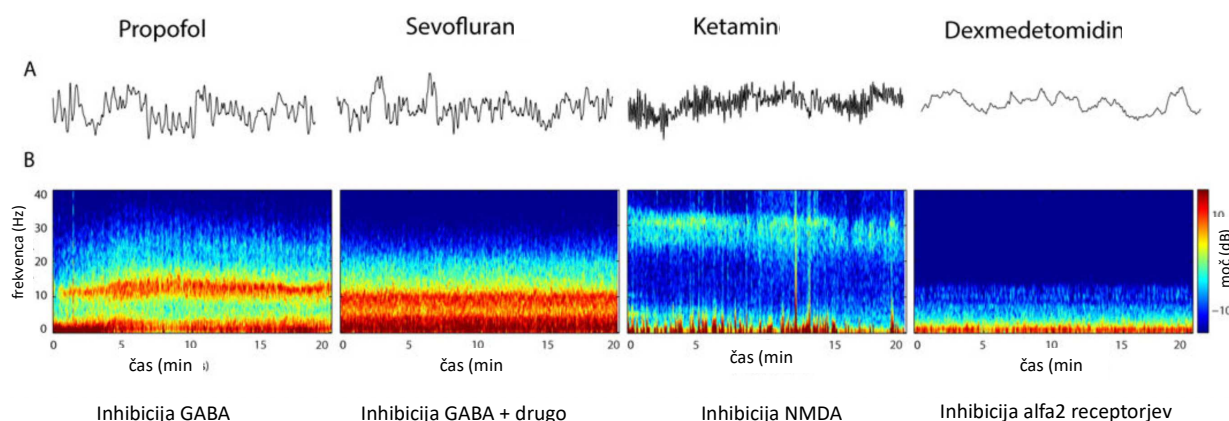
Nove različice monitorjev omogočajo prikaz surovega EEG-ja in njegovega spektrograma.

Na Sliki 3 je prikazan surov EEG, ki je značilen za različne stopnje sedacije in nezvesti sprožene s propofolom.



Slika 3: Spremembe EEG pri različnih stopnjah sedacije/anestezije s propofolom. Vir: Purdon et al. *Anesthesiology*. 2015 October ; 123(4): 937-60.

Na Sliki 4 so prikazani surovi EEG signali v primerjavi s spektrogrami najpogosteje uporabljanih 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 (30).



Slika 4: Spektrogrami za propofol, sevofluran, ketamin in deksmedetomidin. . Vir: Purdon et al. Anesthesiology. 2015 October ; 123(4): 937-60.

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 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 (31). 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 (26).

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 (32). Ketamin, ki kot svojevrsten anestetik z disociativnim učinkom celo poveča aktivnost EEG, 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 (27).

Do nižjih vrednosti indeksa BIS pride pri raznih nevroloških boleznih, kot so npr. Alzheimerjeva bolezen, huda hipoglikemija ter ishemija možganov (15,27). 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 (15,27). Prav tako ni jasno, kako interpretirati BIS vrednosti pri otorcih različnih starosti.

Zaključek

Kljub številnim komercialnim monitorjem za nadzor globine anestezije, ki so na tržišču, zaenkrat nimamo metode, s katero bi lahko z veliko zanesljivostjo nadzirali globino splošne anestezije.

Za ustrezno vodenje splošne anestezije je poleg uporabe monitorja za nadzor globine anestezije potrebno je upoštevati tudi klinične znake, fiziološke spremenljivke, odmerjanje anestetikov. Ključnega pomena je dobro znanje o delovanju anestetikov, analgetikov in mišičnih relasantov ter njihov vpliv na fiziološke procese v telesu. Zavedati se je potrebno omejitev posameznega monitorja. 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 ter pri čisti intravenski anesteziji. Vendar naj bo spremljanje številke na monitorju, kateremkoli že, le del celostne ocene bolnikovega stanja.

Literatura

1. <http://www.asahq.org/quality-and-practice-management/standards-guidelines-and-related-resources/continuum-of-depth-of-sedation-definition-of-general-anesthesia-and-levels-of-sedation-analgesia>
2. Huang HH, Lee YH, Chan HL, Wang YP, Huang CH. Using a short-term parameter of heart rate variability to distinguish awake from isoflurane anesthetic states. *Med Biol Eng Comput* 2008;46:977–984
3. Mashour GA. Integrating the science of consciousness and anesthesia. *Anesth Analg*. 2006; 103: 975–982
4. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, et al. 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Anaesthesia* 2014; 69: 1089–101
5. John Snow and Meyer Joubert. Five stages of narcotism; On the inhalation of ether in surgical operation, London, 1847
6. Plomley F. *Lancet* 1847, p. 134 (reprinted in classical file, *Survey of Anesthesiology* 1970, 14, 88)
7. Guedel AE. *Inhalation anesthesia*, Ed 2, New York, 1951, Macmillan
8. Artusio JF. Di-ethyl ether analgesia: a detailed description of the first stage of ether analgesia in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1954, 111, 343-334
9. R.D. Sanders, G. Tononi, S. Laureys, J.W. Sleight. Unresponsiveness $\neq$ unconsciousness *Anesthesiology*, 116 (2012), pp. 946-959
10. J. Jessop, J.G. Jones Conscious awareness during anesthesia—what are we attempting to monitor? *Br J Anaesth*, 66 (1991), pp. 635-637
11. 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
12. Musizza B, Ribaric S. Monitoring the depth of Anaesthesia. *Sensors (Basel)* 2010;10(12):10896-935
13. Gibbs FA, Gibbs LE, Lennox WG. Effects on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med*. 1937;60:154–66
14. Mashour GA. Monitoring consciousness: EEG-based measures of anesthetic depth. *Semin Anesth, Perioperat Med Pain* 2006; 25: 205-10
15. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Clin Res Anesthesiol* 2006; 20(1): 81-99
16. Fatovich MN, Jacobs IG, Celenza A, Paech MJ. An observational study of bispectral index monitoring for out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2006; 69: 207-12.
17. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*. 1998; 89:980–1002
18. Nelson P, Nelson JA, Chen AJ. An alternative position for the BIS-Vista montage in frontal approach neurosurgical cases. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 2013
19. Myles PS. Prevention on awareness during anesthesia. *Best Pract Clin Res Anesthesiol* 2007; 21(3): 345-55
20. Flaishon R1, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology* 1997 Mar;86(3):613-9
21. Ekman A, Lindholm ML, Lenmarken C, Sandin L. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anesth Scand* 2004 Jan;48(1):20-6
22. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F and Tassanyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 86 (4): 523±7 (2001)

23. Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Clin Res Anesthesiol* 2006; 20(1): 161-80
24. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC: Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 100:4–10
25. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, 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 anesthesia. *Anesthesiology* 2012;116: 1195–203
26. Lallemand MA, Lentschener C, Mazoit JX, Bonnichon P, Manceau I, Ozier Y. Bispectral index changes following etomidate induction of general anesthesia and orotracheal intubation. *Br J Anesth* 2003; 91(3): 341-6
27. Hajat Z, Ahmat 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
28. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anesthesia: the b-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1757-63
29. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anesthesia aware-ness and the bispectral index. *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 1097–108
30. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology*. 2015 Oct;123(4):937-60..
31. Schuller PJ, Newell S, Strickland PA, et al. Response of bispectral index to neuromuscular block in awake volunteers. *British Journal of Anaesthesia* 2015; 115: i95–103
32. Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg* 2005; 101: 765-73

SISTEMI ZA APLIKACIJO ZDRAVIL MED SPLOŠNO ANESTEZIJO

Miljenko Križmarić, Peter Poredoš

Povzetek

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.

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 obodom (angl. variable bypass vaporizer) in hlapilnike z merjenim obtokom (z dvojnimi obtoki – »Dual Circuit« in injekcijske hlapilnike – hlapilniki »Injection«).

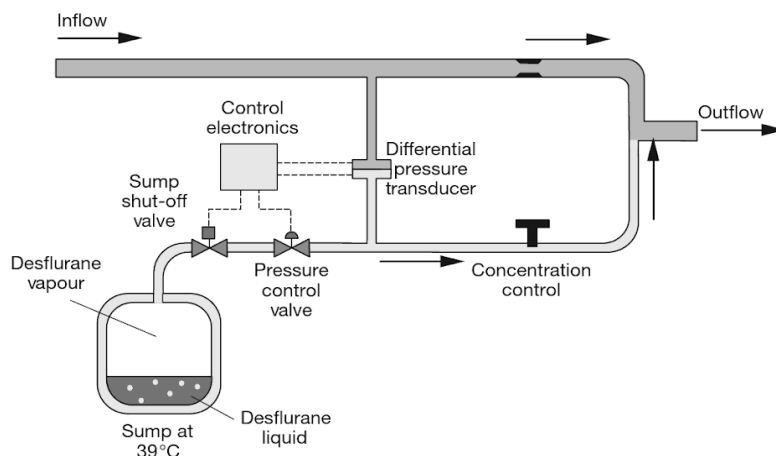
V tem prispevku bomo namenoma izpustili v zgodovino zapisane hlapilnike »draw-over«, ki so bili neposredno vključeni v ADS in so se uporabljali za aplikacijo etra in kloroforma.

Pri hlapilnikih z variabilnim obodom 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.

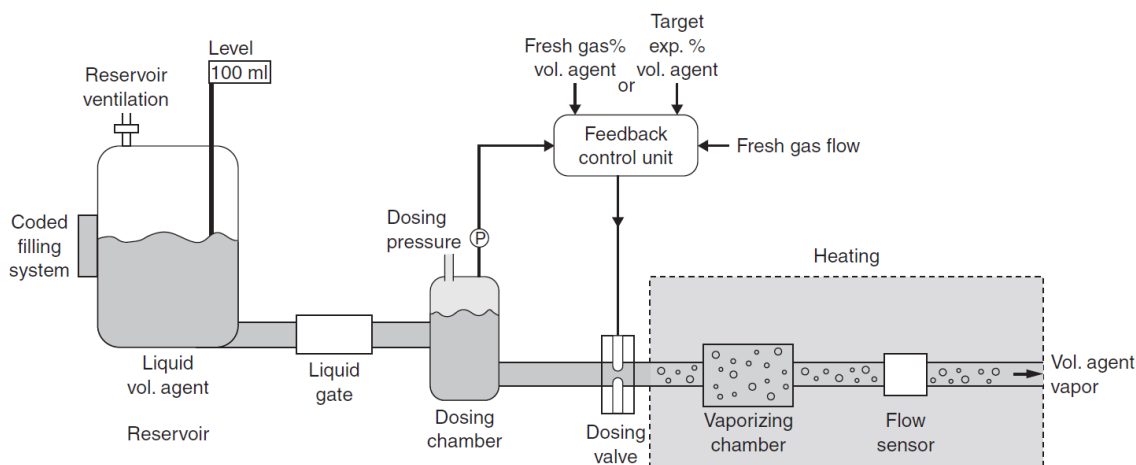
V skupino hlapilnikov z variabilnim obtokom uvrščamo tudi t. i. kasetne (angl. cassette) hlapilnike. Gre za elektronsko nadzorovan hlapilnik, ki lahko dovaja 5 različnih hlapnih anestetikov (halotan, izofluran, sevofluran, enfluran, desfluran) sestavljen iz 1 v anestezijski aparat integrirane enote in 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 dvojnim 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 1. Hlapilnik za desfluran.

Podoben sistem z neposrednim merjenjem pretoka anesthetika se uporablja tudi za druge inhalacijske anesthetike. Poznamo sisteme z neposrednim vbrizgavanjem inhalacijskega anesthetika 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 2).

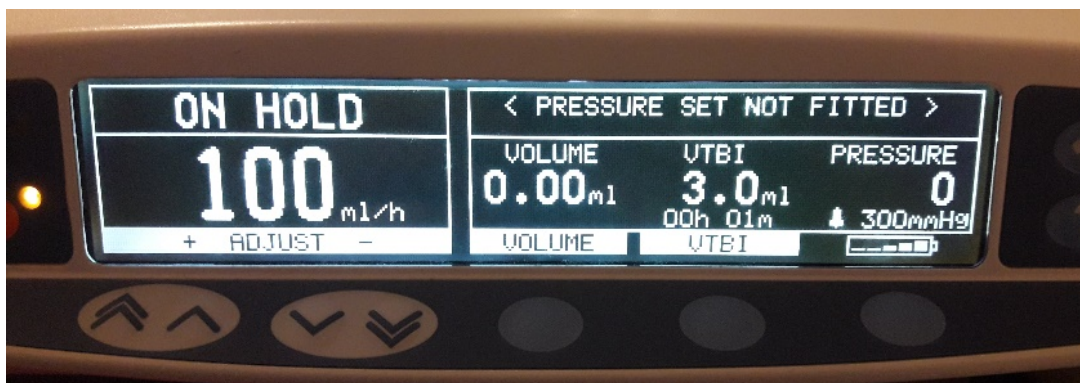


Slika 2. Hlapilnik DIVA Dräger z vbrizgavanjem anesthetika.

Hlapilnik DIVA je sestavljen iz več funkcionalnih enot. Zbiralnik (angl. »reservoir«) napolnimo z anesthetikom preko posebnih polnilnih sistemov (angl. coded filling system), ki onemogočajo polnjenje napačnega anesthetika. Anesthetik 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 anesthetika. V komori se izvaja fazni prehod iz tekočine v paro. V tem delu pride do uparjanja anesthetika zaradi segrevanja (angl. heating) (segreje se cevka v kateri je anesthetik). Preko kontrolnega senzorja pretoka (angl. flow sensor) dodajamo anesthetik svežim plinom. Ti hlapilniki z neposrednim brizganjem anesthetika zaradi visoke natančnosti omogočajo uporabo zaprtih regulacijskih zank (kvantitativna anestezija), saj se inhalacijski anesthetik odmerja elektronsko. Odmerjanje je hitro in poraba anesthetika 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.

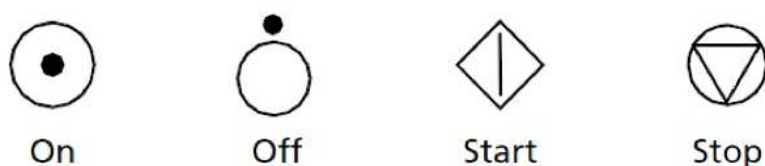
Infuzijske črpalke z brizgalko

Osnovni mehanizem delovanja infuzijskih črpalk z brizgalko (angl. syringe infusion pump) (slika 3) je vrtenje vijaka, ki pomika bat brizgalko. Hitrost infuzije je odvisna od hitrosti vrtenja motorja, povezanega z vijakom, ki pomika bat brizgalko. Natančnost teh črpalk je v območju med 2 in 5 %. Natančnost je odvisna od trenja, statičnega trenja in podajnosti bata.



Slika 3. Infuzijska črpalka z brizgalko.

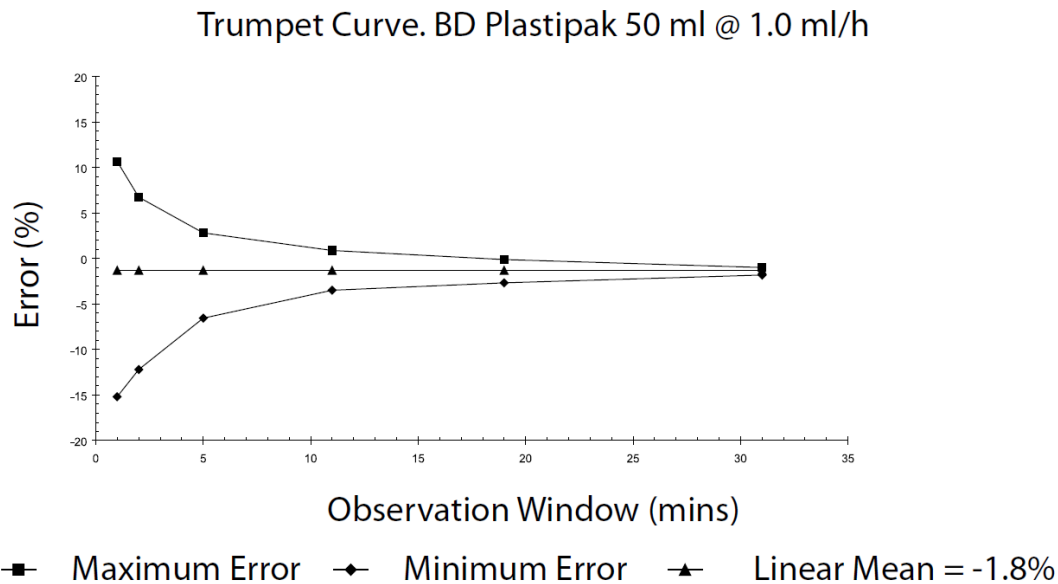
Črpalke so navadno vedno priključene na električno omrežje. Pri tem se polnijo akumulatorji, potrebni za delovanje v primeru izpada električne energije. Črpalko vklopimo z gumbom, prikazanim na sliki 4. Standardizirani so tudi gumbi za začetek (Start) in konec (Stop) infuzije (slika 4).



Slika 3. 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 %.



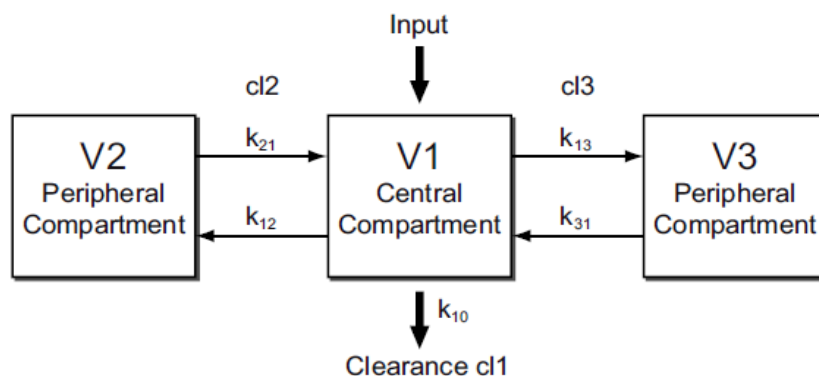
Slika 4. Krivulje napak infuzijske črpalke (pretok 1 ml/min).

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.

Črpalke TCI

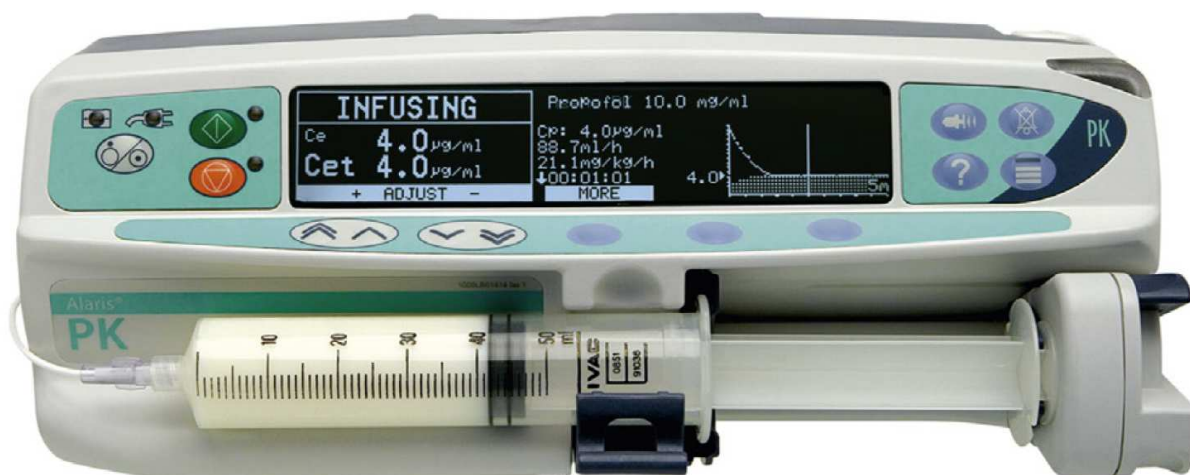
Črpalke TCI so posebna vrsta črpalk, ki delujejo v načinu »tarčno/ciljno krmiljene infuzije« (angl. Target-Controlled Infusions – TCI). V črpalco se vnese želena (tarčna) vrednost koncentracije zdravila v plazmi (C_p , Plasma Site) ali na mestu učinkovanja (C_e , Effect Site). Črpalka nato skuša doseči 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 črpalco 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. Črpalca TCI ves čas preračunava potreben pretok zdravila in ga spreminja, da vzpostavi ciljno vrednost. Na sliki 5 vidimo primer modeliranja zdravila s triprostorskim modelom. Prvi prostor (V_1) (angl. central compartment) predstavlja centralni prostor (plazmo), drugi prostor (angl. V_2 peripheral compartment) so dobro prekrvavljena tkiva, in tretji prostor (angl. V_3 , 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 očistke (cl , clearances).



Slika 5. 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. Ravnovesje 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 remifentanil 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 $88,7 \text{ ml/h}$; v desnem delu slike je ta vrednost označena na diagramu z navpično črto.

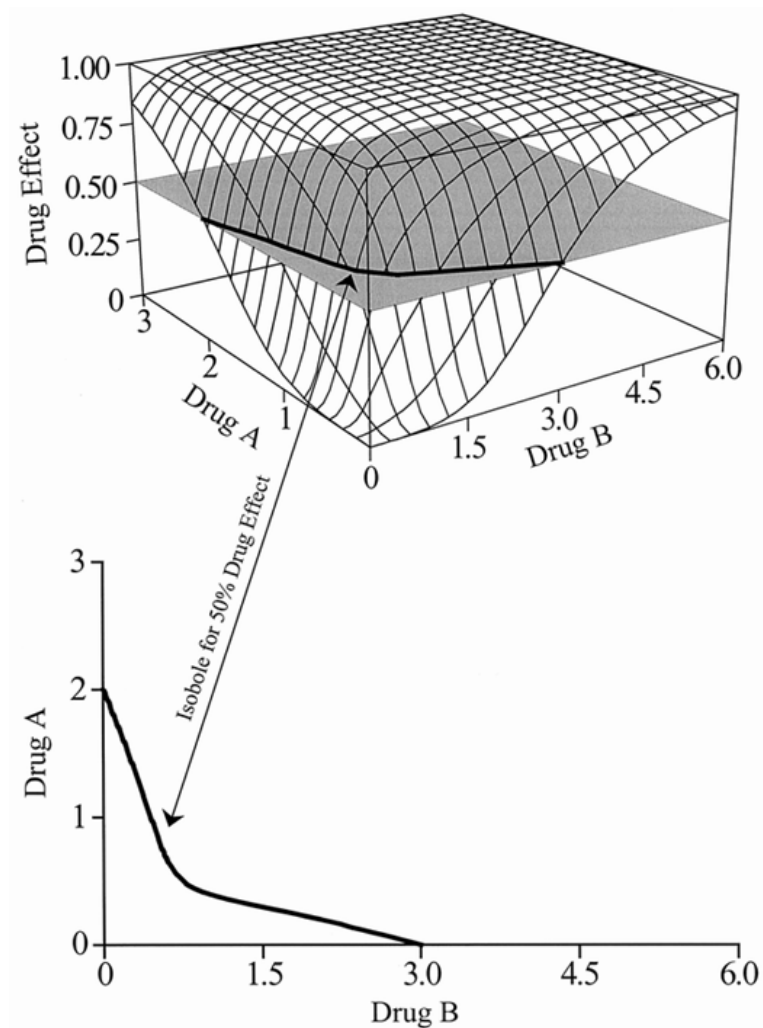


Slika 6. Črpalka TCI (Carefusion).

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.

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 7 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 7.



Slika 7. 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 dvoranh. Na sliki 8 prikazujemo primer sistema *SmartPilot View* proizvajalca Dräger.



Slika 8. 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 remifentaniolom 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 izdih ali na mestu učinkovanja), (2) učinek zdravila (individualno zdravilo ali kombinacija zdravil) in (3) tridimenzionalni ali topografski diagram za različne učinke zdravil.

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.

POPOLNA INTRAVENSKA ANESTEZIJA – con

Iztok Potočnik

Uvod

Ko se sprašujemo, ali smo proti intravenski anesteziji, se je bolje vprašati, zakaj ima inhalacijska anestezija še vedno svoje mesto v sodobni anesteziji.

Ali je nespecifično delovanje inhalacijskih anestetikov njihova prednost?

Danes uporabljani intravenski anestetiki, kot sta propofol in etomidat, večji del delujejo preko receptorjev GABA. Relativno visoka selektivnost teh učinkovin se pokaže s tem, da že zamenjava ene aminokisline v receptorju GABA prepreči delovanje intravenskih anestetikov. Zaradi te visoke selektivnosti imajo intravenski anestetiki manj stranskih učinkov od inhalacijskih. Obstaja tudi možnost razvoja selektivnega antagonista kot pri benzodiazepinih. Visoka selektivnost ni samo prednost. Že manjša mutacija pri bolniku lahko zmanjša učinkovitost intravenskih anestetikov. Takšne mutacije so že bile dokazane. Tudi sprememba ekspresije receptorja GABA, kot na primer zaradi učinka alkohola ali nevrološke bolezni, lahko spremeni senzibiliteto intravenskega anestetika za receptor. Pri hlapnih anestetikih tega fenomena ne zasledimo. Le-ti namreč prav tako delujejo na receptorje GABA, vendar anestezijo povzroči delovanje na različna ciljna mesta. Če se pokaže, da je propofol pri bolniku neučinkovit, predstavljajo inhalacijski anestetiki odlično alternativo in zagotovijo zadostno globino anestezije (1).

Razlika med intravenskimi in hlapnimi anestetiki je tudi njihov učinek na bolečinske in druge živčne poti v hrbtenjači. Intravenski anestetiki zagotovijo dobro anestezijo in amnezijo, ne delujejo pa na strukture v hrbtenjači. Če zvišamo vnos propofola, tako ne povečamo stopnje mišične relaksacije kot v primeru inhalacijskih anestetikov. Tako je premikanje in napenjanje med anestezijo s propofolom pogostejše, kot pri uporabi inhalacijskih anestetikov. Intravenski anestetiki najverjetneje zavirajo spinalne nevrone, ki izločajo GABA-o. To poveča večjo vzdražnost spinalnih mrež. Študije so pokazale, da inhalacijski anestetiki preko glicinskih receptorjev zmanjšajo motorični odgovor na bolečinski dražljaj. Glicin igra namreč osrednjo vlogo pri predelavi bolečinskega dražljaja v hrbtenjači. Inhalacijski anestetiki so edine substance, ki v klinično pomembnih odmerkih delujejo modulatorno na glicinske receptorje (1).

Zelo zaželeno je, da moderni anestetik deluje tudi na zaviranje bolečine v hrbtenjači in ne le anestetično in amnestično. S tem se namreč zmanjša razvoj hipersenzibilizacije in kronične bolečine (1).

Zaradi teh lastnosti bi lahko bili inhalacijski anestetiki modelne učinkovine za razvoj novih intravenskih anestetikov. Moderni intravenski anestetiki bi namreč poleg tega, da delujejo na GABA receptorje, morali delovati tudi na glicinske receptorje. V laboratorijih že razvijajo takšne anestetične učinkovine.

Razvoj intravenskih substanc, ki bi delovale manj specifično in na več različnih receptorjev, trči ob dogmo, da morajo biti anestetične učinkovine čim bolj specifično delujoče (2). V preteklosti so bile namreč sintetizirane visoko selektivne substance, ki so vodile v številne nepričakovane posledice (3, 4). Možen vzrok je ta, da biološki organizmi zaradi stabilnosti proizvajajo signalne poti v več kopijah ali pa razvijejo kompenzatorne mehanizme, da bi se uprli zunanji motnji. Novejši pogled pri razvoju zdravil ni več tako osredotočen na razvoj visoko selektivnih učinkovin, ki bi delovale na točno določeni receptor (4). Zdaj poskušajo razviti učinkovine, ki sprožijo molekularni mehanizem in delujejo na interakcije signalnih poti – »mrežna farmakologija« (5).

Imunomodulatorno delovanje hlapnih anestetikov

Drugi razlog, zakaj uporabljati inhalacijske anestetike, je njihov ugoden imunomodulatorni in protivnetni učinek.

Da imajo hlapni anestetiki protektivni učinek na celice, so najprej dokazali pri srčni kirurgiji. Hlapni anestetiki imajo dokazan kardioprotektivni učinek in so se pri operacijah na odprtem srcu z zunajtelesnim krvnim obtokom uveljavili za pre- in postkondicioniranje (6).

Kasneje so koristne učinke hlapnih anestetikov dokazali tudi na drugih kirurških področjih. V UKCL je Jerin s svojo ekipo pokazal, da uporaba hlapnih anestetikov zmanjša perioperativno vnetje pri kirurških operacijah na jetrih (7).

Na perioperativni vnetni odziv vpliva predvsem izbira anestetičnih učinkovin. Lahat in McBride sta v svojih študijah pokazala porast citokinov v krvi takoj po indukciji in še pred začetkom kirurškega posega (8,9). Študije na celičnih kulturah so pokazale, da intravenski anestetiki spodbujajo vnetne celice k tvorbi citokinov (10). Intravenski anestetiki v večji meri kot hlapni zavirajo polarizacijo nevtrofilcev in kemotakso (11). Anestetiki ne vplivajo samo na nespecifični imunski odziv, ampak tudi na specifičnega, tako da vplivajo na proliferacijo, število limfocitov in na raven perioperativnih imunoglobulinov v krvi (12).

Anestetiki in vnetni odziv

Anestetiki na splošno spodbujajo tvorbo in povečajo število levkocitov v krvi (13). Vsak anestetik vpliva na drugo vrsto imunskih celic (tabela 1) (13).

Imunska celica	Učinek
Levkociti	sevofluran ↑ število celic, desfluran ↑ število celic, propofol ↑ število celic, izofluran ↑ število celic
Nevtrofilci	tiopental ↓ fagocitozo, propofol ↓ fagocitozo ↑ število celic, izofluran ↓ fagocitozo, desfluran ↑ število celic
Mononuklearni fagociti	sevofluran ↓ število monocitov, halothan ↑ fagocitozo ↓ število celic, propofol ↓ fagocitozo, midazolam ↓ fagocitozo, tiopental ↓ fagocitozo
Limfociti	propofol ↓ število celic, sevofluran ↓ število celic, izofluran ↓ število celic, ketamin ↓ proliferacijo
Celice ubijalke	propofol ↑ število celic, ↓ citotoksično aktivnost, sevofluran ↑ število celic, desfluran ↑ število celic, izofluran ↓ število celic, halotan ↓ citotoksično aktivnost
CD4 T-celice pomagalke	halotan ↓ število celic, sevofluran ↓ število celic, izofluran ↓ število celic, propofol ↑ število celic
CD8 citotoksični T-limfociti	propofol ↓ število celic, sevofluran ↓ število celic, halotan ↓ število celic, izofluran ↑ število celic, desfluran ↑ število celic, izofluran ↑ apoptozo
CD19 B-limfociti	izofluran ↑ število celic, desfluran ↑ število celic, halotan ↑ titre protiteles, sevofluran ↑ primarni in sekundarni imunski odziv

Tabela 1. Splošni anestetiki in njihov vpliv na imunske celice.

Anestetiki vplivajo tudi na sintezo in izločanje citokinov (tabela 1) in glukokortikoidov ter s tem na perioperativni imunski odziv (tabela 2) (13).

Citokin	Vpliv na plazemski nivo
IL-1	propofol ↓, ketamin ↓, tiopental ↓, izofluran ↑, sevofluran ↓, desfluran ↓
IL-6	propofol ↑, ketamin ↓, tiopental ↓, remifentanil ↑, sevofluran ↑, izofluran ↑
IL-8	ketamin ↓, propofol ↑, tiopental ↓, midazolam ↓, izofluran ↑, propofol in vitro ↓ izločanje iz nevtrofilcev
IL-10	ketamin ↑, propofol ↑, tiopental ↑, izofluran ↑, sevofluran ↑
TNF- α	ketamin ↓, propofol ↓, tiopental ↓, izofluran ↑, sevofluran ↓, enfluran ↓

Tabela 2. Vpliv splošnih anestetikov na sintezo citokinov.

Splošni anestetiki in vnetje

Že dolgo se raziskovalci ukvarjajo z provnetnim učinkom propofola, vendar doslej ni objavljene študije, ki bi to potrdila. Vnetno dogajanje naj bi nastalo zaradi modulacije apolipoproteina A-1. Nazadnje je Ricou prijavil študijo, ki bi to raziskala, vendar še ni objavljenih rezultatov (14-16).

Hlapni anestetiki imajo poleg anestetičnih še druge učinke, od katerih je zaviralni vpliv na vnetni odziv še posebej pomemben in koristen (17). To so sprva pokazale raziskave *in vitro* na živalih (18). Kasnejše klinične študije so to potrdile najprej na področju srčne kirurgije. Dokazali so, da sevofluran pri zunajtelesnem krvnem obtoku zmanjša ekspresijo receptorja za antigen na granulocitih in PMN. Kasnejše študije so pokazale nižje vrednosti proinflammatoryh citokinov (predvsem TNF- α , IL-6 in IL-8) v krvi po zunajtelesnem krvnem obtoku (19). Tudi v Sloveniji je bila izvedena študija s tega področja in potrdila ugoden učinek hlapnih anestetikov pri srčnih operacijah (21). Kasneje so začeli raziskovati protivnetni učinek tudi na drugih področjih kirurgije. V Sloveniji sta Jerin in Požarjeva s sodelavci dokazala ugoden imunski učinek sevoflurana pri jetrni kirurgiji (22).

Za protivnetni učinek hlapnih anestetikov so se v prejšnjem desetletju začeli zanimati tudi na področju torakalne kirurgije, kjer je prav pooperativna vnetna okvara pljuč glavni vzrok perioperativne obolevnosti in smrtnosti. Študije so pokazale ugoden učinek uporabe inhalacijskih anestetikov v smislu zmanjšanja pooperativnega vnetja in tudi pooperativnih zapletov (23).

Zaključek

Seveda so moderni intravenski anestetiki učinkovine, ki se zelo približajo idealnemu anestetiku, vendar imajo hlapni anestetiki še vedno svoje mesto v moderni anesteziji. Le-ti poleg anestezije in amnezije delujejo namreč tudi analgetično in relaksirajo prečnoprogasto mišičje.

Poleg tega imajo ugoden imunomodulatorni učinek. Delujejo namreč protivnetno, kar je zaželeno predvsem pri večjih operacijah, povezanih z velikim sistemskim vnetnim odgovorom v pooperativnem obdobju.

Ne nazadnje pa lahko obe anestezijski tehniki (intravensko in inhalacijsko anestezijo) kombiniramo. Tako pridobimo pri zaželenih učinkih anestetikov, zmanjšajo pa se njihovi stranski učinki.

Literatura:

1. Antkowiak B, Grasshoff Ch. Volatile Anästhetika: Modellsubstanzen für Medikamente von morgen?. V: Antkowiak B, Grasshoff Ch. Allgemeinanästhetika 5.Band. Ludwigshafen 2013: 41-51.
2. Kaiser MJ, Setola V, Irwin JJ, et al. Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature* 2009 (462): 175-81.
3. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov* 2010 (9): 203-14.
4. Pujol A, Mosca R, Farres J, et al. Unveiling the role of network and systems biology in drug discovery. *Trends Pharmacol Sci* 2010 (31): 115-23.

5. Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. *Nat Chem Biol* 2008 (4): 682-90.
6. Jakobsen CJ, Berg H, Hindsholm KB, et al. The influence of propofol versus sevoflurane anesthesia on outcome in 10 535 cardiac surgical procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:664-71.
7. Jerin A, Požar-Lukanovič N, Sojar V, et al. Balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in liver surgery. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:899-903.
8. Lahat N, Zlotnick AY, Shtiller R, et al. Serum levels of IL-1, IL-6 and TNF in patients undergoing coronary artery bypass grafts on cholecystectomy. *Clin Exp Immunol* 1992;89:255-60.
9. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, et al. Selective reduction in leukocyte antigen expression following high dose fentanyl administration at cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1994;73:717-8.
10. Rosanno F, Tufano R, Cipollaro DLEG, et al. Anaesthetic agents induce human mononuclear leukocytes to release cytokines. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992;14:439-50.
11. Straub RH, Herrmann M, Berkmler G, et al. Neuronal regulation of interleukin-6 secretion in murine spleen: adrenergic and opioidergic control. *J Neurochem* 1997; 68: 1633-9.
12. Morgan EL. Regulation of human B-lymphocyte activation by opioids peptide hormones. Inhibition of IgG production by opioids receptor class (mu, kappa, and delta) selective agonists. *J Neuroimmunol* 1996; 65: 21-30.
13. Colucci DG, Puig NR, Hernandez-Pand R. Influence of anaesthetic drugs on immune response: from inflammation to immunosuppression. *OA Anaesthetics* 2013;30(3):21.
14. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, et al. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003;29(9):1417-25.
15. Diprivan (internet). US food and drug administration 1989. Dosegljivo na: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>
16. Ricou B, Bandschap O. Propofol and perioperative inflammation. *ClinicalTrials.gov* 2010. Dosegljivo na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01115179>
17. Blum FE, Zuo Z. Volatile anesthetics-induced neuroinflammatory and anti-inflammatory responses. *Med Gas Res* 2013;3:16.
18. Xu X, Feng J, Zuo Z. Isoflurane preconditioning reduces the rat NR8383 macrophage injury induced by lipopolysaccharide and interferon gamma. *Anesthesiology* 2008;108(4):643-50.
19. Fuentes JM, Talamini MA, Fulton WB, et al. General anesthesia delays the inflammatory response and increases survival for mice with endotoxic shock. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13(2):281-8.
20. Chiang N, Schwab JM, Fredman G, et al. Anesthetics impact the resolution of inflammation. *PLoS One* 2008;(3/4):1879.

21. Kosmač N, Kneževič I, Osredkar J, et al. Primerjava delovanja sevoflurana in propofola na srčno mišico in ledvica pri operacijah premostitve zožitev venčnih arterij brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka. In: Novak-Jankovič V ed. 5. slovenski kongres anesteziologov. Portorož, 8.-10. maj 2009. Zbornik predavanj. Ljubljana: Slovensko združenje za anesteziologijo in intenzivno medicino, Slovensko zdravniško društvo, 2009: 253-62.
22. Jerin A, Požar-Lukanovič N, Sojar V, et al. Balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in liver surgery. Clin Chem Lab Med 2003;41:899-903.
23. Potočnik I, Novak-Jankovič V, Šoštarič M, et al. Antiinflammatory effect of sevoflurane in open lung surgery with one-lung ventilation. Croatian medical journal, ISSN 0353-9504, 2014, vol. 55, iss. 6, str. 628-637.



AbbVie SEVOrane®
Vsestranskost, izkušnje, zanesljivost

več kot
20 let izkušenj

- ✓ Skrb za bolnike
- ✓ Inovacije za varnost osebja
- ✓ Konstantna dobava zdravila

AbbVie SEVOrane®

več kot
20 let izkušenj

Leta 1995 je podjetje Abbott na tržišče pripeljalo zdravilo SEVOrane®

Inovacije
za varnost osebja



AbbVie SEVOrane®
več kot
1.000.000.000
operacij po svetu



Skrb za



bolnike

- Zdravilo SEVOrane® je indicirano za indukcijo in vzdrževanje splošne anestezije pri odraslih in otrocih, za bolnišnične in ambulantne operacije¹
- Deluje hitro in ne draži²
- Omogoča gladko in hitro izgubo zavesti med inhalacijsko indukcijo ter hitro okrevanje po prekinitvi anestezije²

Konstantna dobava zdravila



Omogočamo nemoteno oskrbo s sevofluranom

v več kot **120**
držav posvetu¹

Plastenka iz polietilen naftalata (PEN)

- Nelomljiva
- Transparentna
- Lahka

Quik-Fil® sistem

- Omogoča takojšnjo uporabo zdravila, brez dodatne uporabe adapterjev za polnjenje hlapičkov
- Minimalizira izpostavljenost osebja anestetiku

Vsebnost vode > 300ppm

- Zaščita pred potencialnimi reakcijami z Lewisovimi kislinami in nastankom fluorovodikove kisline

Holografski varnostni trak

- Ščiti pred ponarejanjem iz delka in potrjuje, da plastenka še ni bila odprta

Hlapilniki

AbbVie nudi bolnišnicam hlapilnike s Quik-Fil® sistemom v brezplačno uporabo

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Sevorane 250ml para za inhaliranje, tekočina. Sestava: 250 ml tekočine vsebuje 250 ml sevoflurana. Terapevtska indikacija: indukcija in vzdrževanje splošne anestezije pri odraslih in otrocih, za bolnišnične in ambulantne operacije. Odmerjanje in način uporabe: Premedikacija: Premedikacija je treba izbrati glede na potrebe posameznega bolnika in po anesteziologovi presoji. Kirurška anestezija: Sevofluran je treba aplicirati z uparjevalnikom, posebej umerjenim za uporabo s sevofluranom, tako da je mogoče uporabljeno koncentracijo natančno nadzorovati. MAK sevoflurana se zmanjšuje s starostjo in dodajanjem dušikovega oksida. Indukcija: Odmerjanje mora biti individualno, prilagojeno želenemu učinku glede na bolnikovo starost in klinično stanje. Vzdrževanje: Kirurško raven anestezije je mogoče ohranjati s koncentracijo od 0,5 do 3% sevoflurana, s sočasno uporabo dušikovega oksida ali brez nje. Starejši: za vzdrževanje kirurške anestezije so ponavadi potrebne manjše koncentracije. Bolnik iz okvaro jeten: Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je sevofluran učinkovit in ga bolniki dobro prenašajo. Bolniki z okvaro ledvic: Glede na pogostost in velikost sprememb koncentracije kreatinina v serumu sevofluran ni dodatno poslabšal delovanja ledvic. Prebujanje: Časi prebujanja po anesteziji s sevofluranom so praviloma kratki. Pediatrična populacija: Odmerjanje glede na starost. Kontraindikacije: Znana preobčutljivost ali sum na preobčutljivost za sevofluran ali za druge halogenirane inhalacijske anestetike. Znana ali možna genetska dovzetnost za maligno hipertenzijo. Kontraindiciran pri bolnikih, pri katerih je kontraindicirana splošna anestezija. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Zdravilo Sevorane lahko povzroči depresijo dihanja, ki je še spodbujena z narkotičnimi predzdravili ali drugimi zdravili, ki povzročajo depresijo dihanja. Dihanje mora biti nadzorovano in, če je potrebno, podpirano. Zdravilo Sevorane smejo aplicirati samo osebe, usposobljene za dajanje splošne anestezije. Na voljo mora biti oprema za vzdrževanje proste dihalne poti, umetno ventiliranje in dodatno oksigenacijo ter za cirkulacijsko reanimacijo. Koncentracija sevoflurana, ki se dovaja iz uparjevalnika, mora biti natančno znana. Lahko se uporablja le uparjevalnik, posebej umerjen za sevofluran. Odmerjanje splošnega anestetika mora biti individualno glede na odziv bolnika. Hipotenzija in respiratorna depresija postajata s poglabljanjem anestezije izrazitejši. Posamično so poročali o podaljšanju QT intervala, zelo redko povezanim s "torsade de pointes" in ventrikularni aritmiji pri pediatričnih bolnikih s Pompejevo boleznijo. Previdnost je potrebna pri bolnikih z boleznimi mitohondrijev. Med vzdrževanjem anestezije lahko povečanje koncentracije sevoflurana povzroči odstop od odkrivanja znižanje krvnega tlaka. Posebna pozornost je potrebna pri izbiri odmerka za bolnike s hipovolemijo, hipotenzijo ali drugače hemodinamsko nestabilnih. Vzdrževanje hemodinamske stabilnosti je pomembno za preprečitev miokardne ishemije pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo. Jetra: Poročali so o zelo redkih primerih blage, zmene ali hude okvare jetel ali hepatitisa ali brez zlatenice v post-operativnem obdobju. Maligna hipertenzija: Pri dovedenih posameznikih lahko močni inhalacijski anestetiki sprožijo hipermetabolično stanje skeletnega mišičja, kar vodi do velikih zahtev po kisiku in do klinične sindroma, ki je znan kot maligna hipertenzija. Perioperativna hiperkalemija: Uporaba inhalacijskih anestetikov je povezana z redkimi povečanju serumskih nivojev kalija, ki so vodila do srčnih aritmij in smrti pri pediatričnih bolnikih v obdobju po operaciji. Ledvična okvara: Zaradi majhnega števila proučenih bolnikov z ledvično insuficienco o varnosti uporabe sevoflurana v tej skupini ni povsem ugotovljena. Nevrokirurgija: Pri bolnikih, ki jih ogroža zvišanje intrakranialnega tlaka, je treba sevofluran uporabljati previdno. Epileptični napadi: Poročali so o redkih primerih epileptičnih napadov. Pediatrični uporaba: Uporaba sevoflurana je bila povezana z epileptičnimi napadi. Zamenjava izsušenega absorbenta CO₂: Absorbente CO₂ morate redno menjati, ne glede na stanje barvnega indikatorja. Če se absorbent CO₂ izsuši, npr. po dolgotrajnem pretoku suhega plina skozi vsebnik z absorbentom CO₂, se lahko pojavijo ekscitatorna reakcija, večja razgradnja sevoflurana in nastajanje razgradnih produktov. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: Agonisti adrenergičnih receptorjev in agonisti adrenergičnih receptorjev alfa in beta potrebno uporabljati previdno zaradi potencialnega tveganja za ventrikularno aritmijo. Neselektivni zaviralci MAO: tveganje za krizo med operacijo. Priporočena prekinitev zdravljenja 2 tedna pred posegom. Kalijevi antagonisti: sočasna uporaba lahko vodi v znatno hipotenzijo. Potrebna previdnost zaradi tveganja za aditiven negativni inotropni učinek. Sukinilholin: sočasna uporaba je bila povezana z redkim povišanjem nivoja natrija v serumu, kar je vodilo v srčne aritmije in smrt pri pediatričnih bolnikih v obdobju po operaciji. Sevofluran je dokazano varen in učinkovit ob souporabi z različnimi učinkovinami, pogostimi v kirurgiji. Adrenalin: Sevofluran je podoben izofluranu v senzibilizaciji miokarda na aritmogeni učinek eksogeno apliciranega adrenalina. Indirektno delujoči simpatomimetiki: tveganje za akutne hipertenzivne dogodke. Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta: Povečan negativni inotropni, kronotropni in dromotropni učinek zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta. Verapamil: Motnje v atrioventrikularnem prevajanju. Barbiturati: Uporaba zdravila Benzodiazepini in opiodi: Uporaba zdušljiva. Lahko sinergistično zmanjšanje srčne frekvence, krvnega tlaka in hitrosti dihanja. Induktorski CYP2E1: Lahko pospešijo metabolizem sevoflurana in vodijo do znatnega povečanja plazemske koncentracije fluorida. Sočasna uporaba sevoflurana in izonazida lahko potencialno hepatotoksične učinke izonazida. Šentjanževka: Poročali so o hudi hipotenziji in zakasneni povrnitvi zavesti po anesteziji s halogeniranimi inhalacijskimi anestetiki pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili s šentjanževko. Dušikov oksid: Ekvivalent MAK se zmanjša za približno 50% pri odraslih in približno 25% pri pediatričnih bolnikih. Zdravstveni blokatorji: Sevofluran vpliva na izrazitost in trajanje živčnomišične blokade z nedepolarizirajočimi mišičnimi relaksanti. Najpogostejši neželeni učinki: Psihiatrične motnje: agitiranost. Bolezni živčevja: zaspanost, omotica, glavobol. Srčne bolezni: bradikardija, tahikardija. Žilne bolezni: hipertenzija, hipotenzija. Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: kašelj, laringospazem, dihalne motnje. Bolezni prebavil: bruhanje, navzea, močnejše slinjenje. Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: piroksija, mraženje. Preiskave: nenormalni testi jetrnih funkcij, nenormalne vrednosti koncentracije glukoze v krvi, nenormalno število belih krvnih celic, povišane vrednosti fluorida. Poškodbe, zaprtitve in medoperativni zapleti: hipotermija. Nosačnost: Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja. Način in razini izdajanja: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, uporablja pa se samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost (ZZ). Imenik dovoljenja za promet: AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o., Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana, Slovenija. Datum revizije besedila: 25.3.2019

SI-SEVO-22-0001

Samo za strokovno javnost. Datum priprave informacije: september 2022
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.,
Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana; T: 01 320 80 60

LITERATURA

1. Data OnFile,
2. SEVOrane Povzetek glavnih značilnosti zdravila, 25. 03. 2019



abbvie

+PHARMAMED



**Monitoring
hemoglobina
neinvazivno in
kontinuirano.**

MASIMO