

LÉKAŘSKÁ FAKULTA
MASARYKOVY UNIVERZITY
A FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO



**KLINIKA DĚTSKÉ
ANESTEZIOLOGIE
A RESUSCITACE**

Farmakologie anesteziologik

doc. MUDr. Petr Štourač, Ph.D.

**MUNI
MED**

**FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO**

Souhrn

- Úvod
 - Balancovaná (doplňovaná) anestezie, anatomie, teorie
- Farmakokinetika
 - Základní principy
- Anesteziologie
 - Inhalační anestetika
 - Intravenózní anestetika
 - Opioidy
 - Benzodiazepiny
 - Myorelaxancia

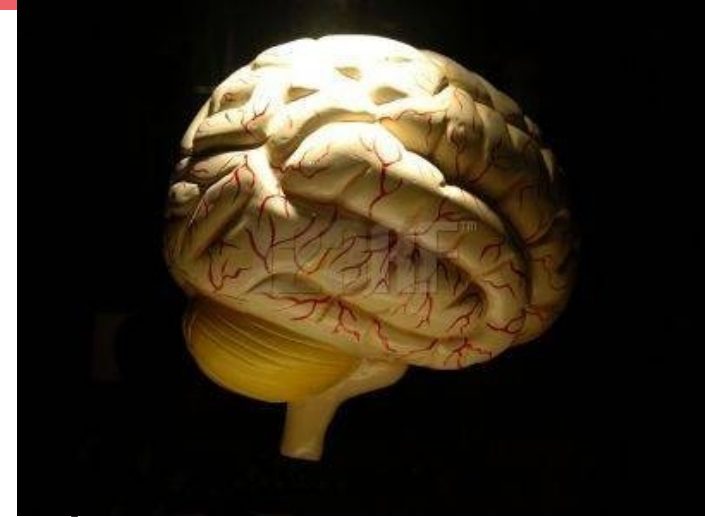
Úvod

- Cíle
 - umožnění tolerance chirurgických výkonů
- Prostředky
 - farmaka
- Metoda
 - farmakoanestezie
- Elektroanestezie, hypnóza
 - klinicky nepoužívána

Balancovaná (doplňovaná) anestezie

- Amnezie, bezvědomí
 - i.v. či inhalační anestetiky
- Analgezie
 - opioidy (neopioidní analgetika či ketamin a inhalační anestetika)
- Vyřazení somatických, viscerálních a vegetativních reakcí
 - vysoké koncentrace i.v. či inhalačních anestetik
- Svalová relaxace
 - periferní myorelaxancia

Anatomické působení



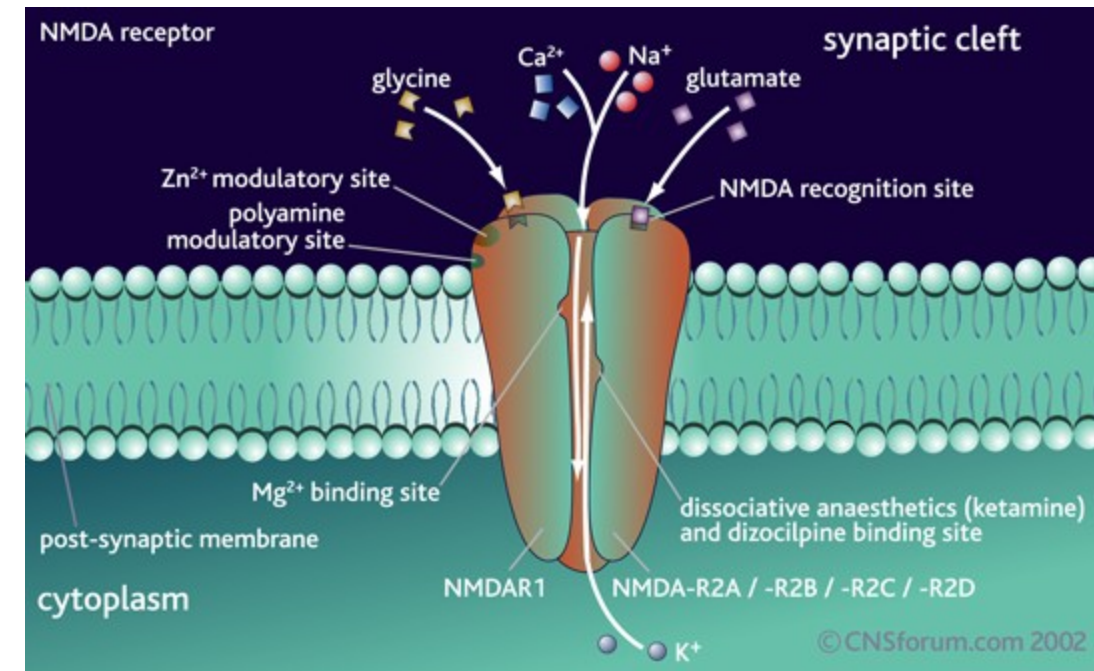
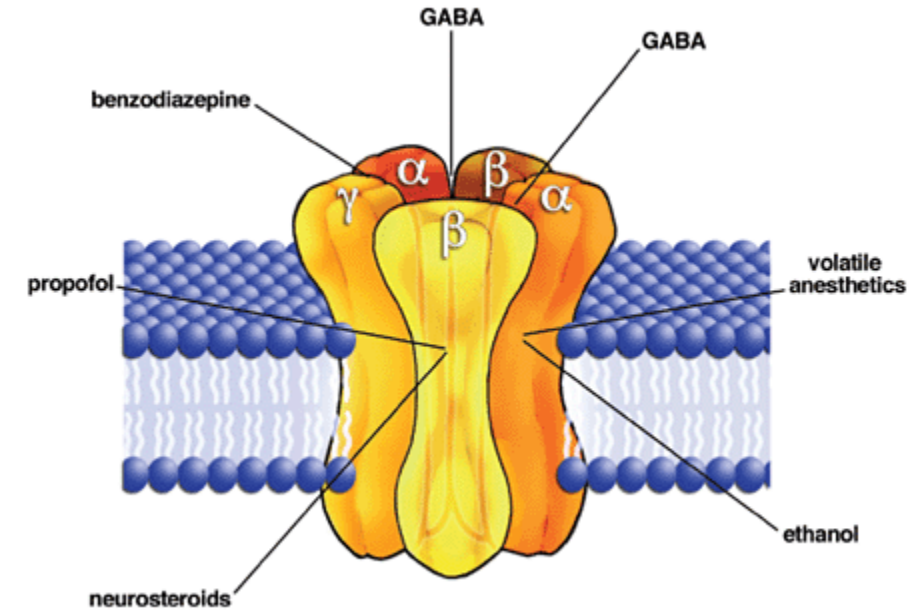
- Mozková kůra – změny EEG dle změny koncentrace anestetik
- Retikulární aktivační systém – podíl na ztrátě vědomí
- Thalamus – senzorické dráhy zadních provazců, retikulární jádra
- Mícha – lamina V, zadní kořeny míšní

Neurofyziologie CNS

- Zmenšení excitability neuronů změnou klidového potenciálu nebo ovlivnění vzniku akčního potenciálu
- Snížení aktivity excitačně působících synapsí a zvýšení aktivity inhibičních
- Útlum neuronů tvořících vzruchy a rytmické aktivity

Iontové kanály

- Napěťově řízené kanály
 - Na, K – nízká citlivost vůči anestetikům
- Závislé na ligandech – zásadní
 - Aktivované glutamátem – (kainát a AMPA – barbituráty, NMDA - ketamin
 - GABA – gama-amino máselná kyselina hlavní inhibiční transmitter – receptory A modulují – prchavá anestetika, barbituráty, steroidní anestetika, propofol, etomidát, benzodiazepiny
 - Glycinové receptory – propofol, prchavá anestetika



Molekulové účinky anestetik

- Meyerovo – Overtonovo pravidlo – lineární vztah mezi rozdělovacím koeficientem oktanol/voda, stanovuje potenci plyných a prchavých anestetik, výjimky
 - Lipidová teorie – rozpuštění látky v lipidové dvojvrstvě a interakce hydrofilní části vedoucí ke změnám iontů
 - Proteinová teorie – interakce hydrofobních částí anestetika v membráně – možné vysvětlení výjimek

Farmakokinetika

- Změny koncentrace léku v organismu v závislosti na čase
- Intravenózní vs. inhalační
- Zásady farmakokinetiky usnadní dokonalejší pochopení působení anestetik a podpoří jejich racionální užívání v denní klinické praxi

Farmakokinetika - distribuce

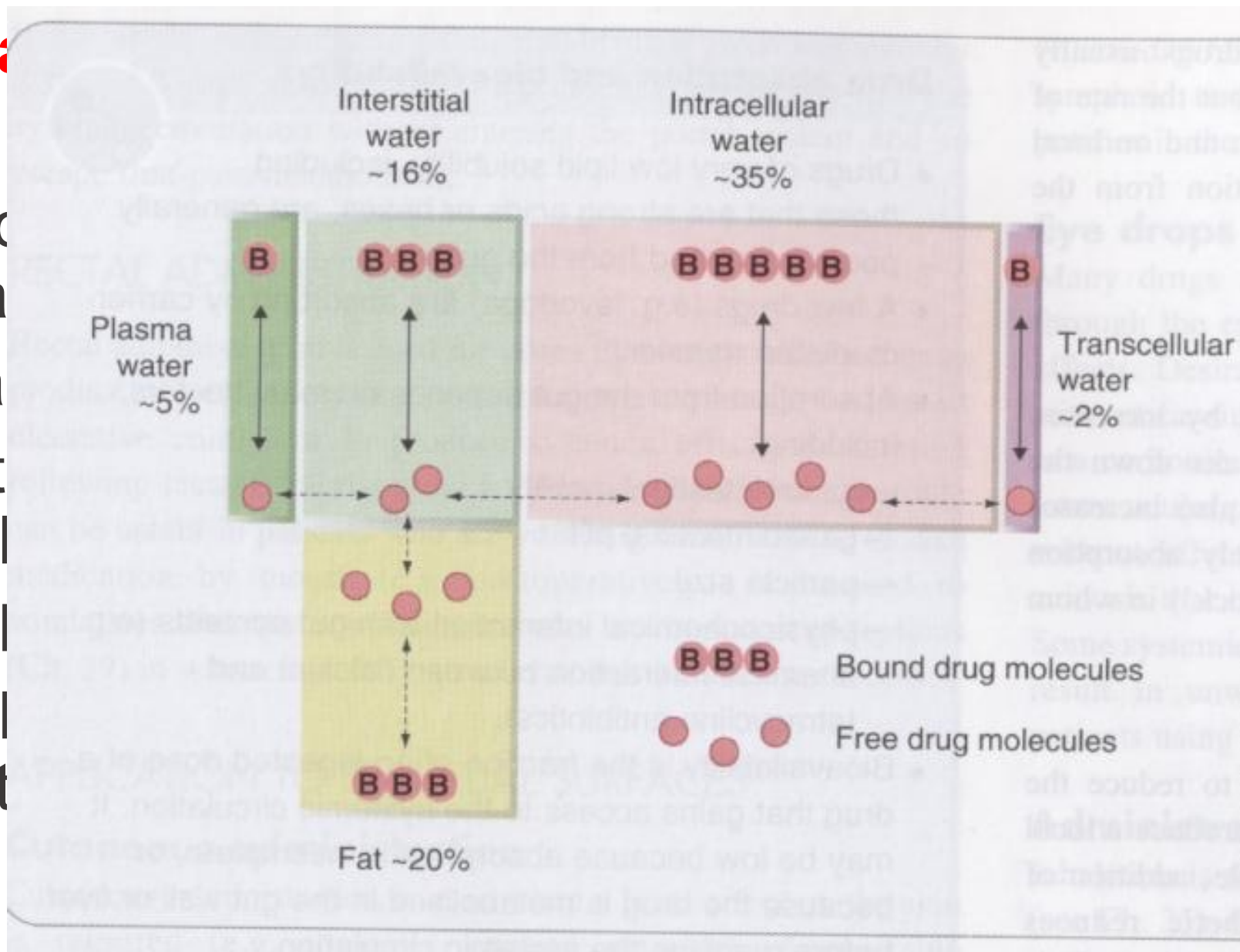
- Velikost molekuly
 - čím menší a liposolubilnější
- Ionizace a polarizace
 - při ionizaci těžko prostupné, významné pro lokální anestetika
- Rozpustnost v tucích
- Vazba na bílkoviny
 - jen volná frakce prostupuje, snížení hladiny bílkovin zvyšuje volnou frakci a účinnost

Farmakokinetika – distribuce

- Úvodní distribuční objem
 - V_{ss}
- Redistribuce
 - lipofilní farmaka rychle přecházejí do dobře perfundovaných tkání (srdce, mozek) a stejně rychle je opouštějí
- Redistribuce je principem účinku ultrakrátce působících anestetik

Farma

- Vylučo
- inhala
- Biotra
- Spont
- hydro
- Kineti
- Kineti
- na akt



ami –

zy,

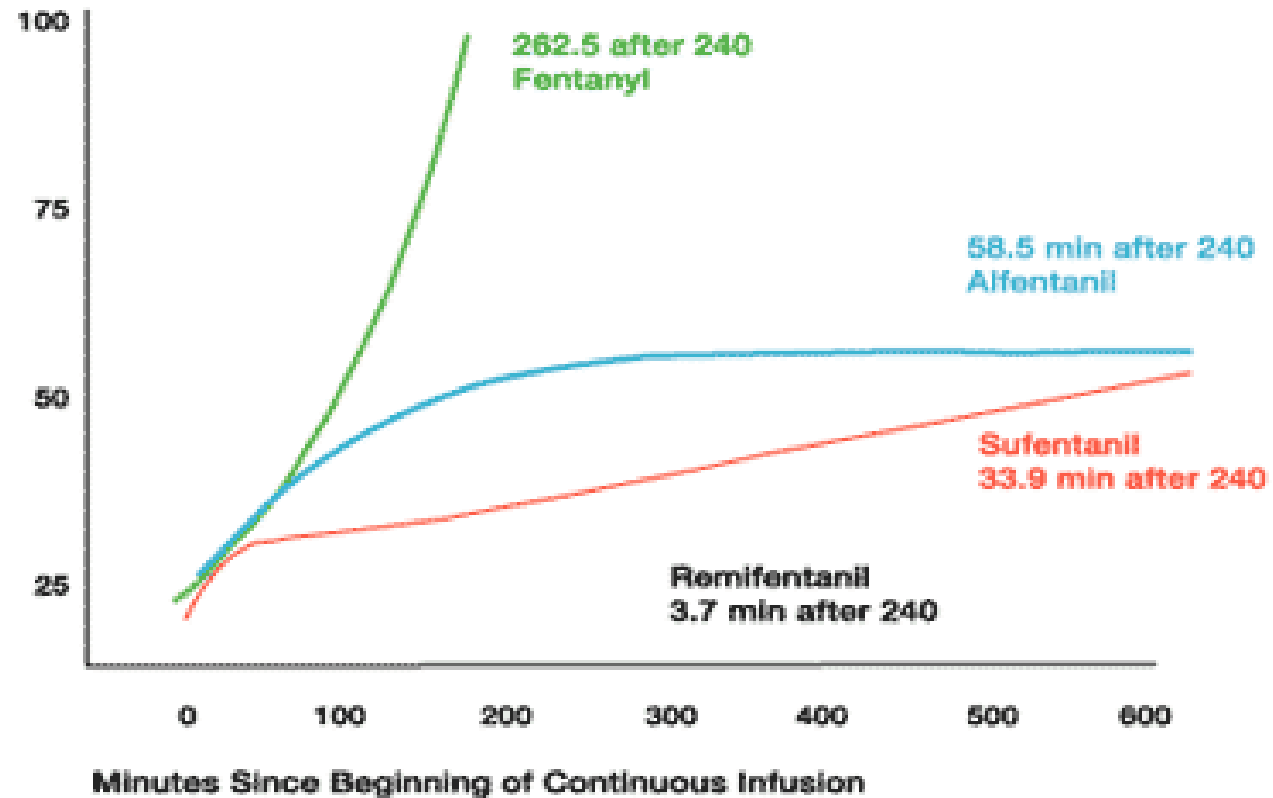
závisí

Farm

- Jedno
- Dvou
- Multik
- Konte
- remife
- thiop
- farma

CONTEXT - SENSITIVE HALF-TIME

Time to 50% Decrease
in blood concentration (minutes)



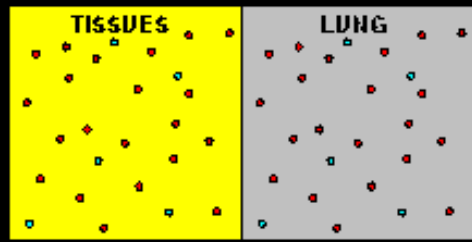
Adapted from Egan TD, et al *Anesthesiology*. 1993, 79 88 1-892

trace

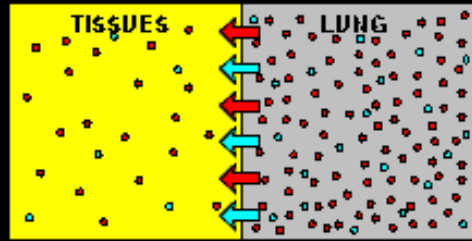
Farmakokinetika – inhalační anestetika

- Hloubka anestezie dobře říditelná
- Nástup účinku vyjma desflurane a sevoflurane dlouhá a doprovázená excitačním stádiem
- K dostatečnému plnému anestetickému účinku je mnohdy třeba koncentrací, jež vedou k nežádoucím účinkům
- Proto vhodné kombinace s jinými látkami

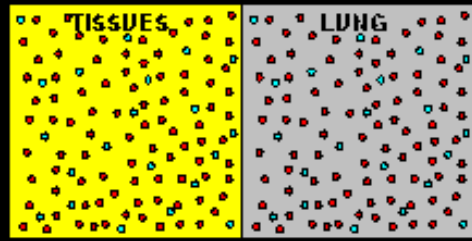
Fyzikální chemie



1



2



3

- Plyšavina (plyšavina)
- Kapalina (kapalina)
- Krev (krev)
- Tělo (tělo)
- Nádoba (nádobice) – k...
- Individuální tlak par...
- Daltonův zákon – jednoduše sčítají
- Henryho rovnice – množství úměrné parciálnímu tlaku

Chemie

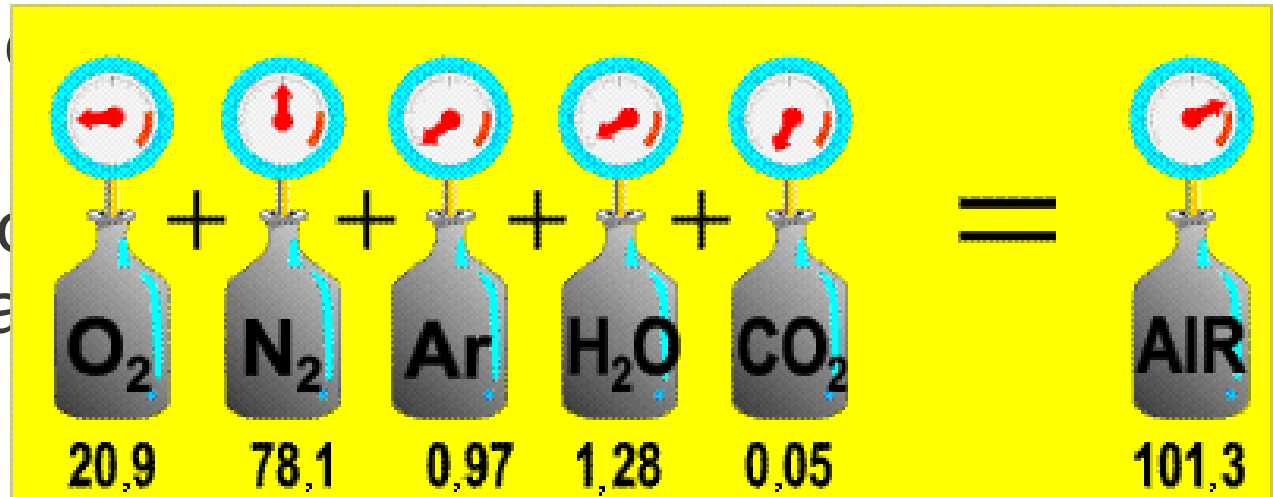


Penlon



Drager

formy



Příjem a distribuce

- Čím vyšší rozpustnost, tím delší úvod do CA
- Inspirační a alveolární koncentrace
 - totožná po dosažení nasycení tkání
- Při setrvalé koncentraci anestetika a volném dýchání se brzy vyrovná
- Změnou ventilace či inspirační koncentrace lze měnit promptně

Příjem a distribuce

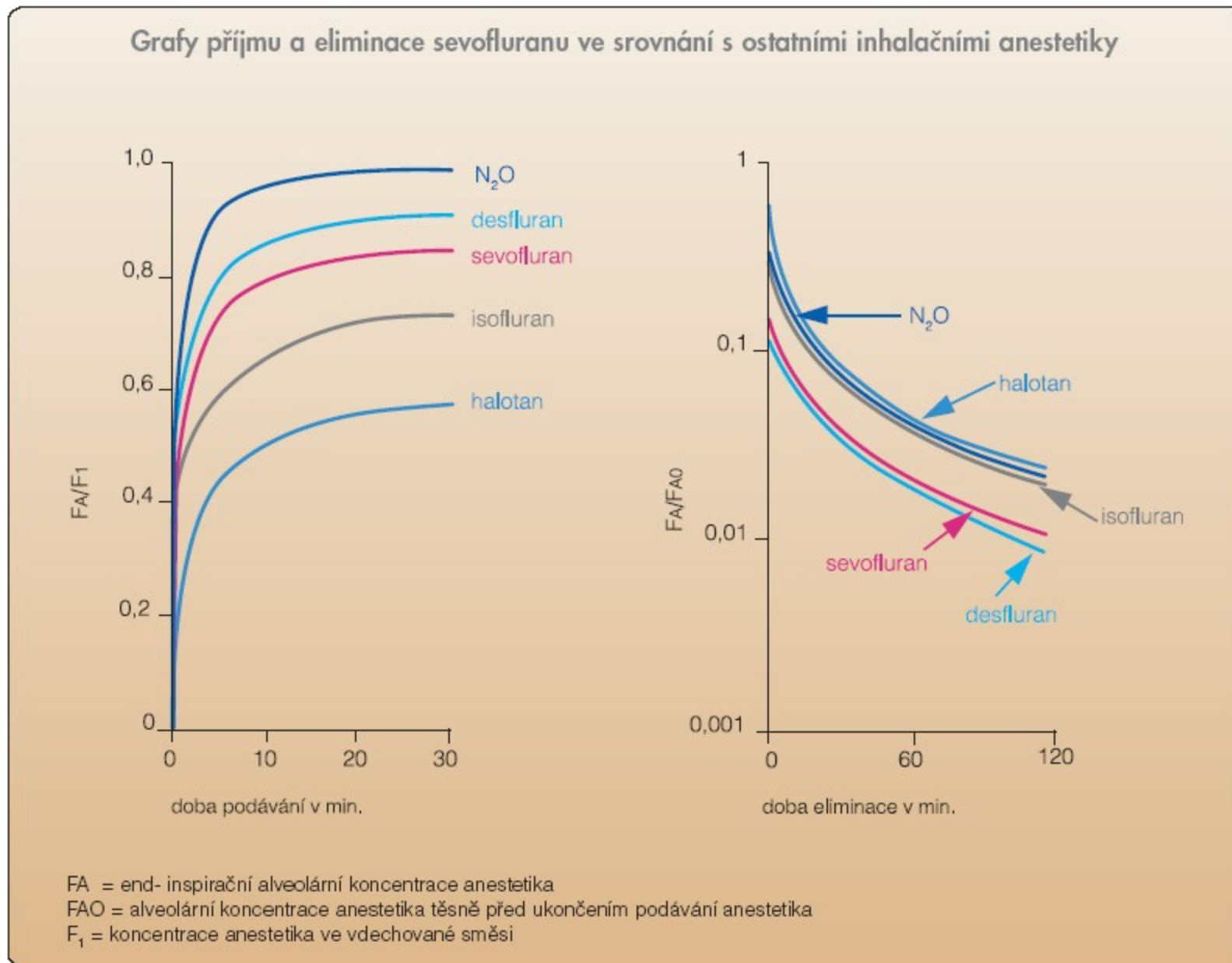
- Rozpouštělnost
- V úvahu
- Konzervační látky

Tab. 1 FYZIKÁLNÍ A CHEMICKÉ VLASTNOSTI INHALAČNÍCH ANESTETIK					
	sevofluran	isofluran	enfluran	halotan	desfluran
molekulární hmotnost (Da)	200	184	184	197	168
bod varu (°C)	58,5	48,5	56,5	50,2	23,5
tlak par při 20 °C (kPa)	21,3	31,9	22,9	32,5	88,5
koefficient rozpustnosti krev : plyn	0,6	1,4	1,9	2,3	0,4
koefficient rozpustnosti olivový olej : plyn	53	91	96	224	19
konzervační látky	žádné	žádné	žádné	thymol	žádné

šší

Příjem

- Rozdíl
- Perfúze
- konce
- Po nasycení
- vysoké
- koste
- Redistribuce
- dlouh



Graf 3 podle [16] – Yasuda, 1991

í k
e,
o há

Eliminace

- Plícemi – hlavní eliminační cesta, závislost na délce anestezie, rozdílné parciální tlaky v tkáních
- Metabolismus – primárně v játrech, jen malý podíl
- Halotan 10-20%, sevofluran 3-5%, izofluran 0,2%, desfluran 0,02%

Mohutnost účinku - MAC

- Založená na vztahu alveolární koncentrace a koncentrace anestetika v mozku – v rovnovážném stavu identická
- Alveolární koncentrace, při níž 50% pacientů nereaguje obrannou reakcí na kožní řez
- Halotan 0,75, izofluran 1,28, sevofluran 2,05, desfluran 6-7 při 100% kyslíku

MAC

- Faktory snižující
 - věk, tělesná teplota, těhotenství, opioidy, sedativa, anestetika, těžká hypoxie, těžká hypotenze, anemie, akutní intoxikace alkoholem
- Faktory zvyšující
 - abusus alkoholu, hypertermie, hypertyreóza

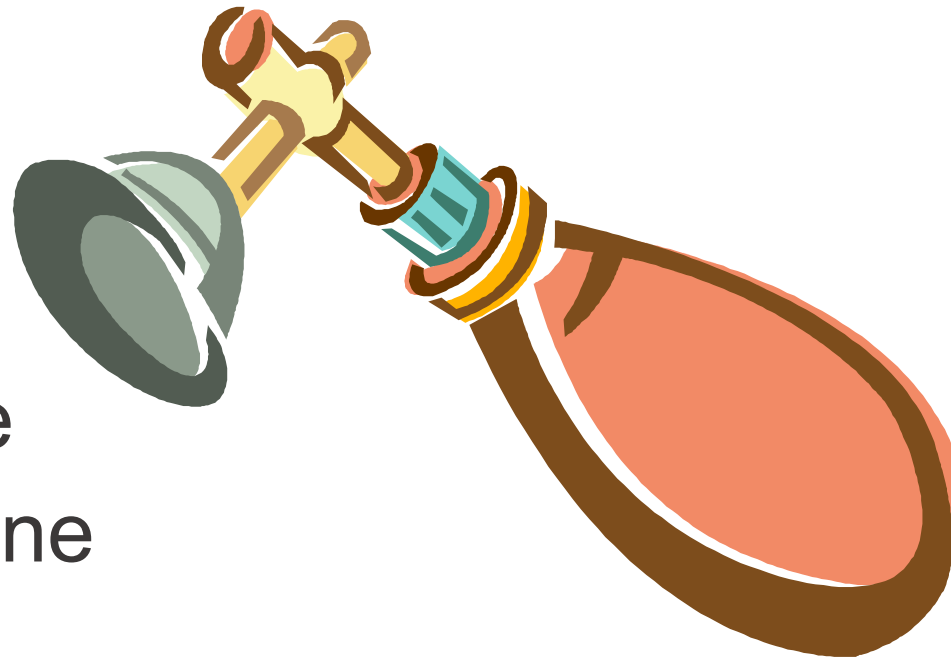
Guedelovo schéma

- stadia /nepremedikovaní, v etherové anestezii/

1. analgezie, amnesie, usínání
2. excitace, delirium, opojení, inkoordinace (automatické dýchání, mydriasa, zvýšená reflexní dráždivost, motorický neklid)
3. tolerance chirurgického výkonu /I-IV/
4. paralytické, areflexie, intoxikace (selhání základních vitálních funkcí)

Inhalační anestetika:

- Dietyléter
- N_2O
- Enfluran
- Halotan
- Isoflurane
- Sevoflurane
- Desfluran



Éter /diethyléter/

- bezbarvý, páchnoucí, hořlavý, výbušný, špatně rozpustný
- tlumí retikulární ascendentní systém a neokortex
- mocné anestetikum, analgetikum, bronchodilatans, myorelaxační účinek
- bezpečná šíře, levná výroba, možnost pro rozvojové země???
- sympatomimetikum s kardiodepresivním a vagolytickým účinkem
- hepatotoxicita, bronchosekrece, hyperglykémie
- snížená perfuze ledvin a splanchnické oblasti
- zvracení

N₂O (oxid dusný)

- slabé anestetikum, podáván v směsi s kyslíkem v podílu 50-70% jako nosná směs
- negativně inotropní účinky (kardiaci!)
- snižuje MAC
- interferuje s metabolismem vit. B12
- difuze z krve do tělesných vzduchem naplněných dutin
CAVE: ileus, PNO, středouší, pneumoperitoneum, manžeta TK
- postanestetická difuzní hypoxie

Halotan /trifluorchlorbrommethan/ r.1952

- hypnotický, 0 analgetický účinek, rozpustný v gumě
- parasymptomimetikum, ↓TK, ↓CO, ↓vodivost, ↓kontraktilita⊙, ↑ICP, ↑průtok krve mozkem
- bronchodilatace /↓tonus sval.bronchů/ s výhodou u COPD, ↓perfuze ledvin
- senzibilizace vůči endo-exogenním katecholaminům (cave adrenalin pro tachyarytmie)
- prochází fetoplacentární bariérou, relaxace děložní svaloviny, periferní vazodilatace
- vyvolává pooperační halotanový třes
- halotanová hepatitis (jat.nekrózy, icterus) 1:36572 u 👍, obezita, polymorbidita...AIO?
- spouštěč maligní hypertermie..

Maligní hypertermie

(genetický defekt metabolismu kalcia v svalech)

vyvolána: inhalační anestetika, SCHJ, ketamin, stres

anamnesa: spontánní křeče, ptosa, strabismus, skoliosa, námahová myoglobinurie, ↑TT při námaze, kofeinový test

klinika: ↑TT, rigor, tachykardie, nestabilita TK, komorové arytmie, cyanoza, pocení, ↑CK, ↑K⁺, ↓SpO₂, ↑ETCO₂, ↑laktát, paCO₂>8kPa, BE až -7mmol/l, dg.svalová biopsie

diff.dg.: tyreotoxická krize, maligní neuroleptický syndrom, febrilní katatonie, feochromocytom

therapie: stop anestezie, DANTROLEN(1mg/kg), ochlazování, bikarbonát, korekce hyperkalemie, forsírovaná diuréza

Izofluran r.1984

- úvodní koncentrace 2-3 obj.% (1-1.5), pokles TK v úvodní fázi nekoreluje s hloubkou anestezie
- ↓TK, ↓periferního cévního odporu, ↓kontraktility, dilatace koronárního řečiště – *coronary steal sy* (laktát)
- bronchodilatace, relaxace koster.svalstva, dech.útlum
- nesenzibilizuje ☉ ke katecholaminům, arytmogenní potenciál minimální
- v neurochirurgii anestetikem volby ???

Sevorane – prakticky výhradní anestetikum

- nedráždí dýchací cesty, příjemná ovocná vůně
- možný inhalační úvod do 2 minut (5-7%)
- na kardiovaskulární systém účinky podobné izofluranu
- nesenzibilizuje ☉ ke katecholaminům, spotřeba nedepolarizujících myorelaxans ↓ na $\frac{1}{2}$
- ↓ středního arteriálního TK, ↓ systémovou rezistenci, do 1.5 MAC nezvyšuje TF, nezvyšuje aktivitu sympatiku
- není proarytmogenní, tolerován astmatiky
- libovolný typ anesteziologického okruhu, běžný odpařovač

Desflurane

- éterická vůně s pronikavým zápachem, dráždí DC, nízký bod varu, nejnižší rozpustnost ve vodě (větší než N₂O), vyžaduje spec.odpařovač
- 20% potence izofluranu, je říditelnější, s možností použití low-flow od začátku operace
- sycení do 5 obj.% při low-flow O₂, rychlé změny koncentrace aktivují sympatikus ↑TK, ↑TF
- dostatečná hloubková anestezie při 5% ve vydechované frakci, dle flow za 20-60 minut
- ↑mozkovou perfúzi, mozková vazodilatace, ↑ICP, nepůsobí výraznou ⊙depresi
- kontraindikace:WPWsy, ICHS, dekomp.hypertenze
- vhodný pro dlouhé (krátké ambulantní) výkony

Intravenózní anestetika - dělení

- **Barbiturátová**

- thiopental, metohexital, pentobarbital

- **Nebarbiturátová**

- ketamin, dexketamin, etomidát, propofol, propanidid, pregnanolon (eltanolon)

- *Benzodiazepinová hypnotika - midazolam, flunitrazepam, diazepam, lorazepam*

Intravenózní anestetika - Thiopental

- Celosvětově nejužívanější - ?????
- Vzniká sulfurací pentobarbitalu
- Žlutý prášek hořké chuti, sirnatého zápachu
- Podává se jako 2,5% roztok, pH 11

Thiopental - účinky

• CNS

- útlum formatio reticularis v kmeni
- spánek do 10-20 s

• Známky anestezie

- mióza, střední postavení bulbů
- vymizení reflexů – korneální, víčkový

• Analgezie - prakticky není

• KVS

- ↓ TK, ↑ TF
- periferní cévní odpor se nemění, rozšíření kapacitních cév
- negativně inotropní efekt na myokard, ↓ CO
- ↑ spotřeba O₂ v myokardu až o 50%
- arytmie - KES

Thiopental - účinky

•Dýchání

- tlumí dechové centrum v závislosti na dávce
- snížená až vymizelá reakce na hyperkapnii a hypoxii
- vzestup dechového objemu na 2-3 vdechy, poté apnoe
- kašel, laryngospasmus, bronchospasmus

•Ledviny

- ↓ prokrvení
- omezená činnost

•Játra

- indukce mikrosomálních enzymů

Thiopental - užití

- Úvod do CA
- Krátké výkony s oxidem dusným
- Monoanestezie
 - Kardioverze
 - Elektrokonvulze

Intravenózní anestetika - etomidát

- Karboxylovaný derivát imidazolu
- Syntetizován 1965 firmou Roche
- Komerční preparát Hypnomidate

Etomidát - účinky

• CNS

- tlumivý na retikulární formaci kmene
- spánek do 1 min., do 2-3 min. pacienti oslovitelní
- nemá analgetické schopnosti
- myoklonie a dyskinézy (zmírnění opiáty či benzodiazepiny)

• Účinky nejvíce kopírují fyziologické pochody při usínání

• KVS

- mírné ↓ periferního cévního odporu
- ↑↑ MSV
- ↑↑ koronárního průtoku o 20% - luxusní perfuze

Etomidát - užití

- Úvod do celkové anestezie u rizikových a geriatrických pacientů
- Nevýhody
 - není analgetický účinek (doplnit analgetikum)
 - nedostatečné potlačení reflexních reakcí
 - myoklonie a mimovolní pohyby
 - nevhodný ke kontinuální infuzi
- Dávkování - 0,15-0,3 mg/kg

Intravenózní anestetika - Propofol

- 2,6 diizopropylfenol
- Zaveden do klinické praxe v 80. letech
- Firemní přípravek Diprivan - AstraZeneca
- Dostupné 1% i 2% emulze
- **Prakticky výhradní intravenózní anestetikum**

Propofol - účinky

• CNS

- do 25-40s ztáta vědomí
- probuzení do 4-8min.
- nemá žádné analgetické vlastnosti

• KVS

- lehké ↑ TF
- ↓ STK o 10-20 mmHg
- negativně inotropní efekt
- periferní vasodilatace
- ↓ CO

• Dýchání

- přechodná apnoe do 1 min.

Intravenózní anestetika - ketamin

- Derivát fencyklidinu
- Ve vodě rozpustný bílý krystalický prášek
- 1% či 5% roztok

Ketamin - užití

- Menší chirurgické výkony na povrchu těla
- Popáleniny - možno i i.m.
- Nespolupracující dítě
- Šok – úvod do CA
- Přednemocniční péče
 - Polytrauma
 - Bolestivém zaklínění
 - Vyprošťování
- Vzácně u rizikových nemocných

Ketamin - dávkování

- Analgezie 0,5mg/kg
- 1-2 mg/kg i.v. 1% roztok
- 5-12 mg/kg i.m. 5% roztok !!
- Analgezie v tíšňových situacích 0,2-0,5mg/kg
- Dávky vyšší 6mg/kg i.v. prodlouží probouzení o několik hodin

OPIOIDY

- **Silně působící analgetika**
- **Přirozené i syntetické látky, které se váží na specifické opioidní receptory.**
- **Mají podobné účinky jako morfin nebo endogenní opioidní peptidy (endorfiny, enkefalkiny, dynorfiny)**

Dělení opioidů dle působení na opioidní receptory

Opioidní agonisté:

morfin, fentanyl (FENTANYL), sufentanil (SUFENTA), alfentanil (RAPIFEN), remifentanil(ULTIVA), petidin(DOLSIN), piritramidum(DIPIDOLOR), codein, tilidin (VALORON), tramadol (TRAMAL)

parcialní agonisté/antagonisté:

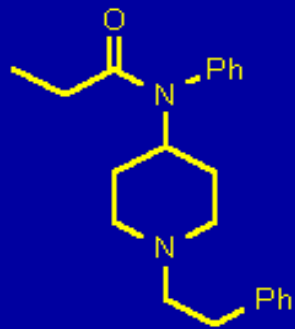
Buprenorfin (TEMGESIC), pentazocin (FORTRAL), butorfanol (BEFORAL), nalbufin (NUBAIN)

antagonisté:

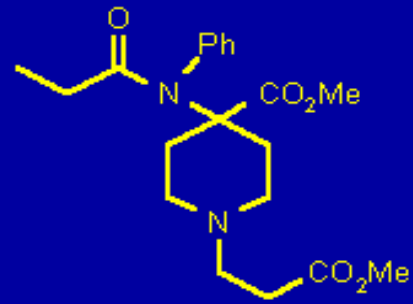
naloxon

SCHEME 1

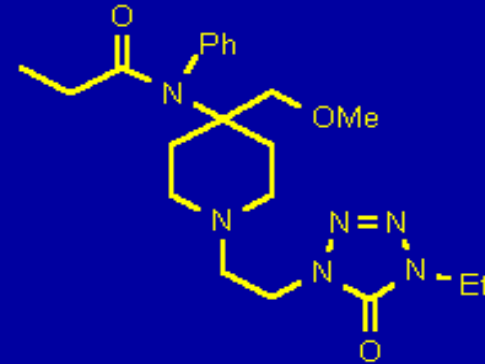
FENTANYL AND SOME OF ITS KNOWN ANALOGUES



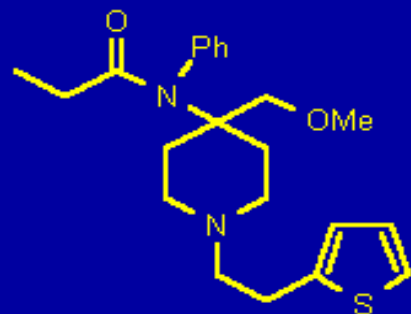
FENTANYL[2]
~50-100 X
MORPHINE



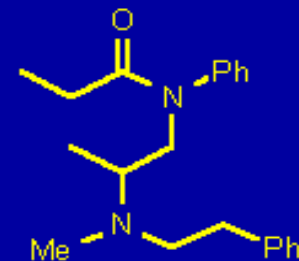
REMIFENTANYL[2]
~5 X FENTANYL



ALFENTANYL[2]
~ 1/4 X FENTANYL



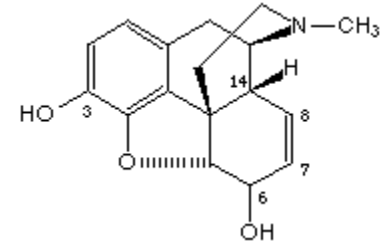
SUFENTANYL[2]
~20-30 X FENTANYL



DIAMPROMIDE[2]
~<MORPHINE



MORFIN



Forma : soli hydrochloridu a síranu, bílý mikrokrytal.
prášek, bez zápach , hořké chuti

Výhody : silný, dlouhý analgetický efekt, nízká cena
velká pestrost aplik. cest, stabilita, dlouholetá praxe

Podání: iv. , i.m , s.c. , p.o. , sublinguálně , bukálně ,
rektálně

Biotransformace: játra , ledviny (10% nezměněné formě)

metabolit: morfin -6-glukuronid (5%) ↑ účinek 40x

T_{1/2} 2hod, účinná analgezie 4-6hod

nástup účinku - i.v. : 20min , s.c. : 60-90min



FENTANYL

Syntetizován- Belgie 50.léta , fenylpiperidin

vlastnosti : 50-100x účinnější než morfin

rychlý nástup účinku(1-2min)

vysoká vazba na proteiny,

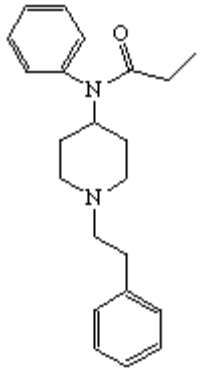
vysoce lipofilní, $T_{1/2}$: 2 - 5 hod

kardiovaskul. stabilita, rigidita

bez histaminogenního efektu

formy: i.v ,transdermálně
intranazálně, epidurálně, spinálně

fentanyl. lízátko





SUFENTANIL

thienylový derivát fentanylu

Vlastnosti : 7-10x větší analgetický účinek

30x vyšší affinitu k μ_1 receptorům

2x lipofilnější než fentanyl (HEB)

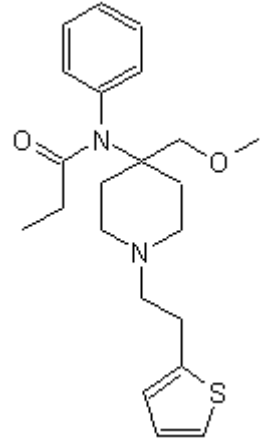
kratší biolog. poločas : 2,5hod , kratší dech. deprese

kardiostabilita

Využití : rozsáhlé chir. výkony, hrudní ,ortopedie

kardiochirurgie, popápeniny

Formy : i.v., intranalzálně, epiduralně, spinálně





ALFENTANIL

Syntetizován v 70.letech

vlastnosti : ultrakrátce působící opioid

rychlý nástup účinku (60 sec.)

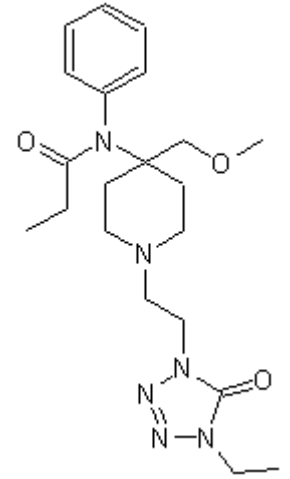
délka účinku 3x kratší než ekvivalentní dávka fentanylu

analgetický účinek 4x nižší než fentanyl

respiračně depresivní účinky jako fentanyl,ale kratší dobu

vysoká vazba na proteiny a malý distribuční objem =
dobrá říditelnost účinku

využití: ambulantní chirurgie :gynekologie, urologie
stomatologie ,

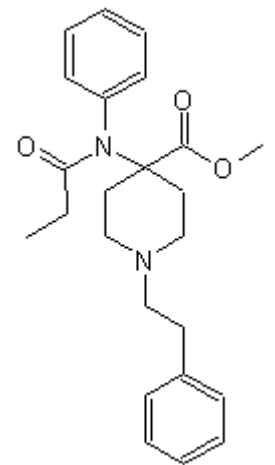


LOFENTANIL

- dlouhodobý účinek , špatně říditelný

CARFENTANIL

- mnohonásobně vyšší účinek
- 10 000 x
- veterinární medicína





REMIFENTANIL

Syntetizován - 80.léta Feldmann (methylester)

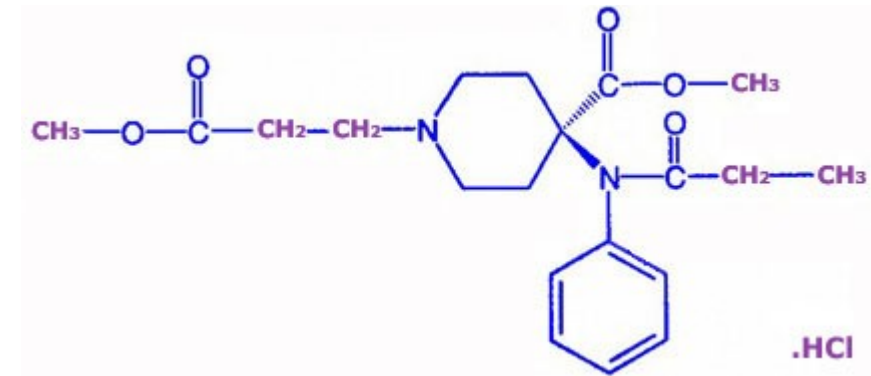
Vlastnost : rychle štěpen nespecif. esterázami

Velmi dobrá říditelnost, rychlý nástup + odeznění

Při kont. infuzi nebo opak. bolusech - bez kumulace

Metabolismus bez závislosti na fci. jater a ledvin

Kardiovaskulární stabilita



NALOXON

- Čistý antagonist (převaha účinku na μ_1)
- Užití : odstranění opioidy indukované respir. a KV deprese
- NÚ: hypertenze, tachykardie, tachypnoe, kom. arytmie
- 0,1 - 0,4 mg i.v. frakcionovaně
- nástup účinku do 1 -2 min
- délka účinku 30 sec.

Benzodiazepiny

- Anxiolytický
- anterogradně amnestický
- centrálně svalově relaxační
- antikonvulzivní
- sedativní
- hypnotický

- **Anxiolytický a anterográdně amnestický** již po velmi nízkých dávkách při obsazení 20-30% BD receptorů v CNS.
- Antikonvulzivních účinků využíváme při léčbě epilepsie
- k navození hypnotických účinků je třeba nejvyššího dávkování - individuálně velmi rozdílné (k indukci anestezie se používají BD většinou v kombinaci s barbituráty, opioidy, propofolem)

Dormicum

- nejčastěji používaný
- rychlý nástup účinku, titrace dávky dle účinku, poměrně krátký klinický úč. bez delšího přespávání
- rozpustný ve vodě, krátký biologický poločas
- kompatibilita s ostatními ve vodě rozpustnými farmaky (možnost smíchat v jedné stříkačce s např. ketaminem)
- intantní injekční forma - nemusí být použito rozpouštědlo
- výborná místní snášenlivost i při im. aplikaci

Benzodiazepiny v anestezií

- sedace při vědomí
- analgosedace
- premedikace
- indukce anestezie, ev . kombinace s jinými farmaky
- k navození anxiolýzy, sedace a amnezie u pacientů v intenzivní péči

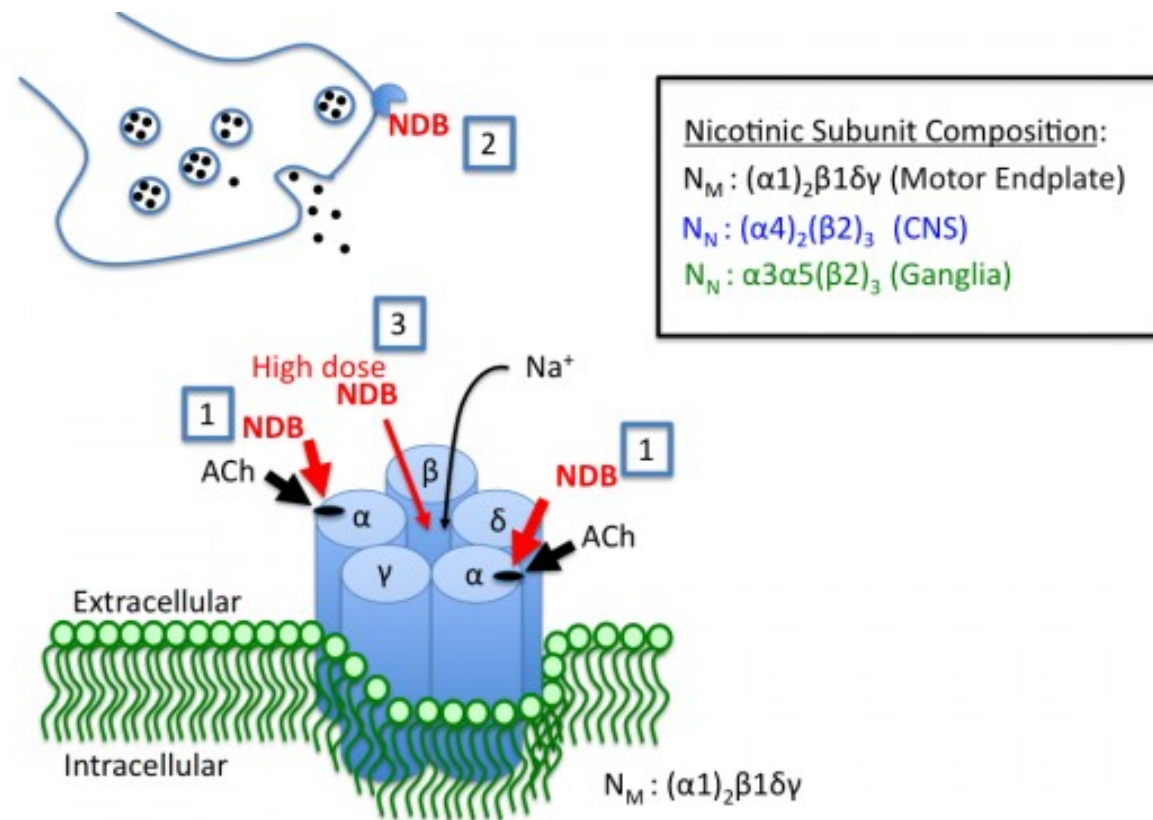
Analgoosedace

- Kombinace analgetika s BD
- účinky dormica s opioidy se výrazně potencují, výrazný synergismus v navození hypnotického účinku, supraaditivní účinek na dýchání
- nejčastěji kombinace dormicum + alfetanyl (rapifen) nebo sufentanil

Použití v celkové anestezii

- premedikace
- navození anxiolýzy před indukcí anestezie
- k indukci anestezie
- hypnotická komponenta TIVA

Svalová relaxans



Drawing Adapted from: Karlin A: Nature Reviews Neuroscience 3, 102-114 (February 2002)

Pentameric data from: Millar NS: Assembly and subunit diversity of nicotinic acetylcholine receptors. Biochem Soc Trans 31:869, 2003.

Kulčiba jedodárná
(*Strychnos toxifera*)



Lurr
adm
diap
A

the substance injected into the rabbits was not performed, the results of our experiment suggested that specimens of 112-year-old curare were still biologically active. The experiment was approved by the Institutional Ethical Commission Statement and was performed in accordance with the Animal Protection Act of the Czech Republic (No. 246/1992 S). The study was supported by grant NR/7872-3.

Vladislav Rogozov

Anaesthetics, Sheffield Teaching Hospitals

UK

Clinic of Anaesthesia and Resuscitation

Institute for Clinical and Experimental

Medicine Prague

Czech Republic

v.rogozov@sheffield.ac.uk

Kurare – šípový jed indiánů

- Kurare bylo tradičně využíváno jihoamerickými Indiány z povodí Amazonky a Orinoka jako šípový jed.
- Vniknutí malého množství do krevního oběhu způsobí ochrnutí svalstva a oběť hyne zástavou dýchání (nebylo známo antidotum).
- Klasifikace Rudolfa Boehma z rok 1895
 - tubokurare (bambusové kurare, curare de tubo)
 - hrncové kurare (curare de potu)
 - tykvové kurare (curare de calebasa)
- Poprvé popsán britským spisovatelem a cestovatelem Walter Raleigh (1617)
- Výzkumu kurare se věnoval český cestovatel Alberto Vojtěch Frič. Vzorek uložen v Náprstkově muzeu v Praze.

DOI: 10.1213/ane.0b013e318160f885

The Effectiveness of 112-Year-Old Curare

To the Editor:

Curare is an arrow poison used in the Amazon for many centuries. The essential role of curare in the development of modern anaesthesiology has been extensively described; knowledge of curare forms an important part of the heritage of our specialty. Early experiments on curare's action were published as long as several centuries ago.¹⁻⁴ We describe an experiment, designed to answer the question of whether crude curare stored for a long period of time retains any biological potency.

After contacting the ethnographical department of the Naprstek Museum in Prague and with the kind

První milník – podání svalového relaxans

- D-tubokurain (Intocostrin) používán po léta v psychiatrii
- Leden 1942 – objednáno Haroldem Griffithem a podáno pro svalovou relaxaci při zajištění dýchacích cest a relaxaci v průběhu operačního výkonu v Montrealu
- Červenec 1942 – publikace v *Anesthesiology*
- Popisováno promptní zotavení po bolusové dávce (10-15 min.)
- Prodlužování kontext-senzitivního poločasu po opakovaném podání
- Reziduální nervosvalová blokáda nepopsána
- Prakticky okamžitě hledání „antidota“

THE USE OF CURARE IN GENERAL ANESTHESIA

HAROLD R. GRIFFITH, M.D., AND G. ENID JOHNSON, M.D.*

Montreal, Canada

Every anesthetist has wished at times that he might be able to produce rapid and complete muscular relaxation in resistant patients under general anesthesia. This is a preliminary report on the clinical use of a drug which will give this kind of relaxation, temporarily and apparently quite harmlessly.

The physiological action of curare as an interrupter of the neuromuscular mechanism has long been recognized, and its best known practical applications have been by South American Indians as an arrow poison and in the physiological laboratory. The crude curare of the South American forests contains numerous toxic substances, but it has been possible so to refine the drug that the elements of cardiac and respiratory depression are removed and only the "pure" curare effect remains.

For several years this purified curare has been used experimentally in psychiatric hospitals to prevent traumatic complications in convulsive shock therapy. Bennett (1), Gray (2) and others have reported on the efficiency and harmlessness of curare when used for this purpose in quite a large number of patients.

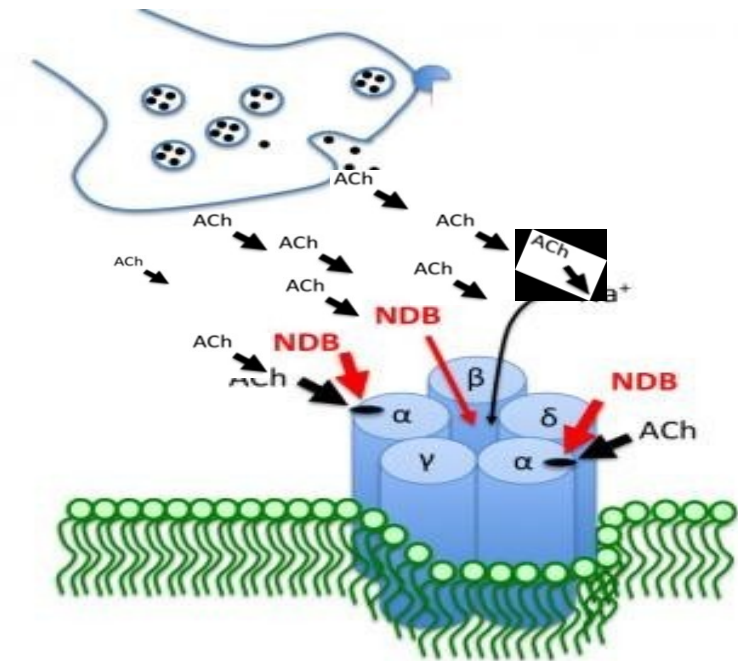
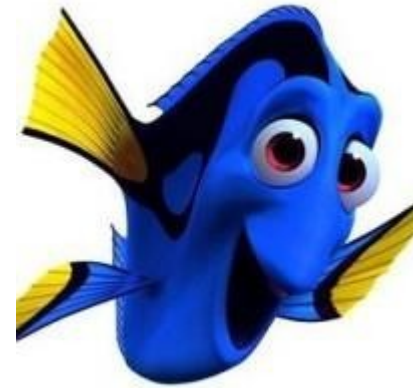
In January, 1942, at the suggestion of Dr. L. H. Wright, we began using Intocostrin (Extract of Unauthenticated Curare, Squibb) in order to increase skeletal muscular relaxation in patients under general anesthesia. So far, we have given it to 25 patients, and in each case there has been rapid and complete muscular relaxation, which develops within one minute after intravenous injection of the drug and gradually disappears in from ten to fifteen minutes. In none of our patients has there been any serious depressing effect on respiration, pulse or blood pressure, and there was no demonstrable postoperative effect of any kind. Apparently the drug is very rapidly broken down and excreted almost as rapidly as it acts, although there is some evidence from the psychiatric experience that patients who are given a second injection on the same day require a smaller dose to produce the physiological effect.

We administer the Intocostrin intravenously with a dosage of 10 to 20 mg. of the active curare per 20 lbs. of body weight. Intocostrin is prepared in solution containing 20 mg. of the active curare substance per cubic centimeter, so that an average adult dose is 4 to 5 cc. We have

* From the Department of Anesthesia, Homoeopathic Hospital of Montreal.

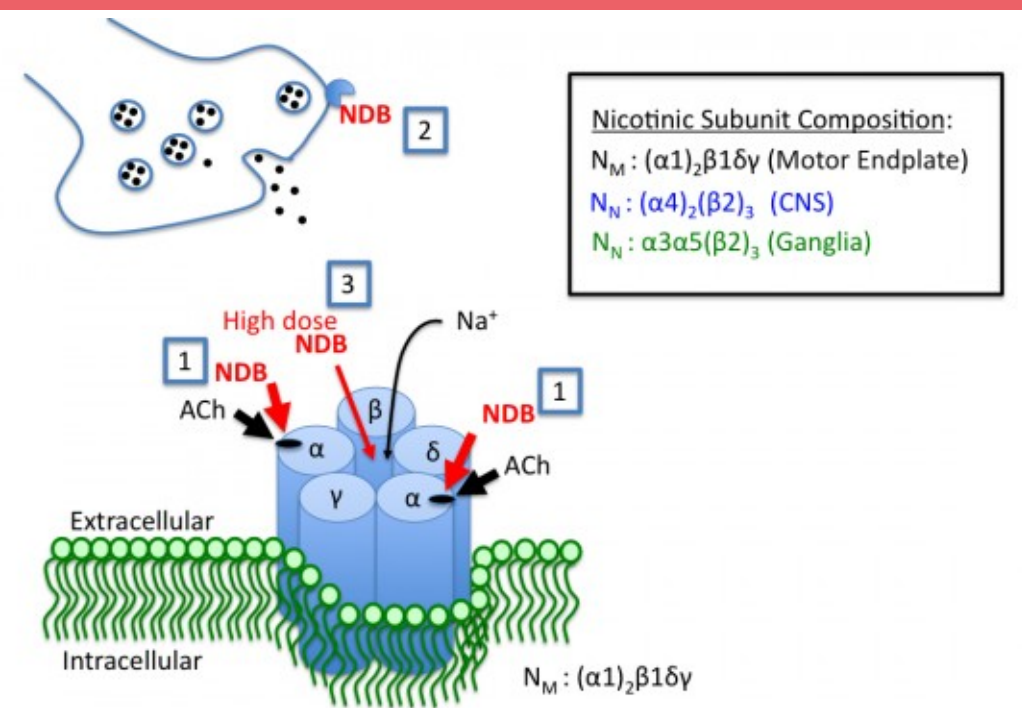
Hledání „antidota“

- Prakticky okamžitě po podání kurare v roce 1942 začalo hledání antidota
- Klinické důvody
 - Obtížně predikovatelná délka účinku relaxans
 - Komplikace spojené s inkompletním zvratem blokády
- Fyziologický mechanismus vzniku svalové paralýzy znám
- Dlouhodobě se používají inhibitory ACHE
- U nás nejpoužívanější neostigmin (Syntostigmin)
- Nevýhodou nemožnost podat v kterékoli fázi bloku
- Dle Czech Anaesthesia Day 2010
 - Minimální podávání aktivní reverze (24%)
 - Minimální monitorace (5%)



Svalová relaxans

- Depolarizující vs. nedepolarizující
- Umožnila revoluci v chirurgii
- **Nesmí být zástěrkou pro mělkou anestezii či sedaci**
- Účinek zprostředkován AChE receptorem na nervosvalové ploténce
- Z 5 podjednotek musí být obsazeny 2 alfa
- Vhodná objektivizace hloubky blokády relaxometrem



Drawing Adapted from: Karlin A: Nature Reviews Neuroscience 3, 102-114 (February 2002)

Pentameric data from: Millar NS: Assembly and subunit diversity of nicotinic acetylcholine receptors. Biochem Soc Trans 31:869, 2003.

Depolarizující myorelaxans

- Suxametonium
 - Ultrakrátce nastupující účinek doprovázený viditelnými fascikulacemi, dobré intubační podmínky do cca 1 min. při dávce 1mg/kg
- Inaktivován pseudocholinesterázou (butyrylcholinesteráza)
- CAVE: hyperkalémie (popáleniny, míšní trauma, peritonitis), sinusová bradykardie (nikotinové receptory), duální blok
- **Nevhodné pro péči o kriticky nemocné**

Nedepolarizující myorelaxans

- Vychází ze šípového jedu indiánů
 - kurare, proto kurarimimetika
- Benzylisochinolony
 - mivacurium (pseudocholinesteráza), atracurium, **cis-atracurium** (Hoffmanova reakce)
- Aminosteroidy
 - pancuronium, pipecurium, vecuronium, **rocuronium** – nižší histaminogenita

Myorelaxans vhodná a nevhodná k ICU Monitorace nervosvalové blokády

- Historicky dlouhodobě působící s nízkým potenciálem k

MONITOROVÁNÍ SVALOVÉ RELAXACE

MUDr. Hana Harazim, Ph.D., Tereza Musilová, Adam Predáč



Nervosvalová relaxancia jsou látky s potenciálně život ohrožujícím účinkem pro pacienty. Proto je perioperační monitorování nervosvalového přenosu dle současných doporučení České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny již standardem.

Objektivní zhodnocení hloubky relaxace poskytuje anesteziologovi cennou informaci k rozhodování o bezprostřední péči.

Cílem tohoto algoritmu je seznámení jeho řešitelů se základními informacemi a možnostmi monitorace, a ukazuje na důležitost této monitorace pro dosažení co nejoptimálnější péče o pacienta.



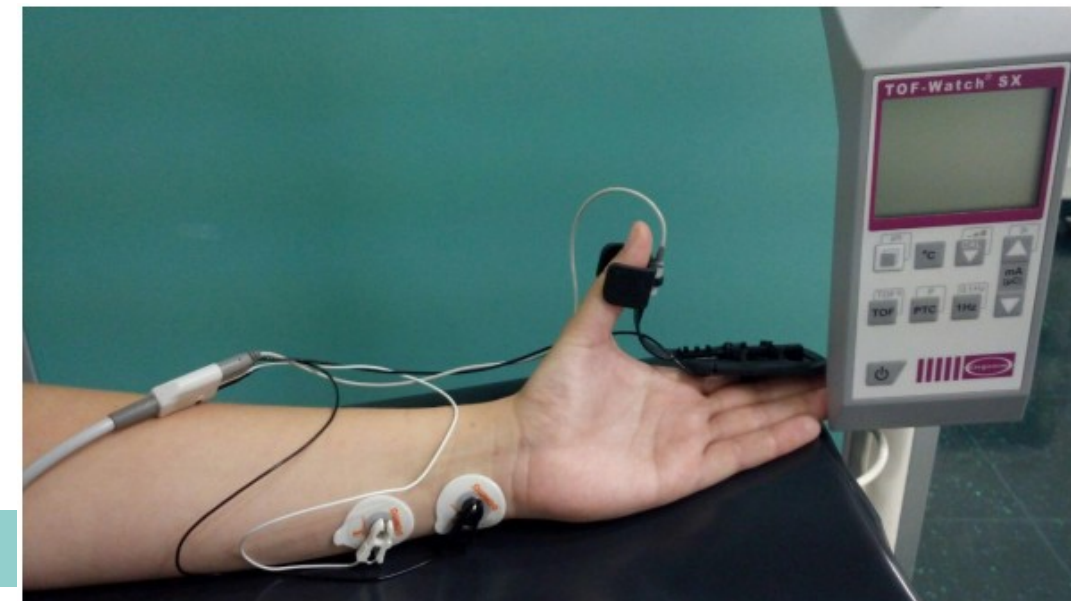
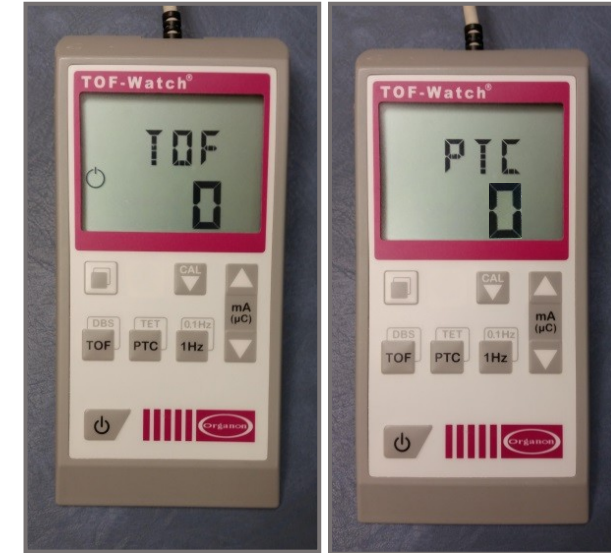
INTERAKTIVNÍ ALGORITMUS



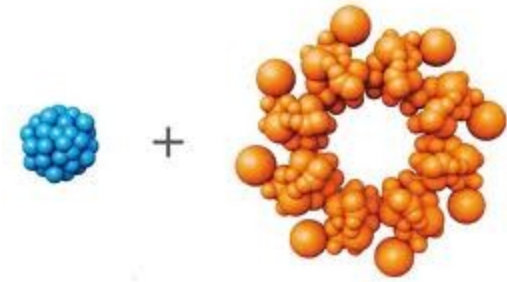
KRÁTKÝ TEST

Objektivizace hloubky nervosvalové blokády

- Standard akcelerometrie na m. adduktor poll.
 - Od cca 2 let věku bez praktických obtíží
 - Dle výrobce bez limitace vč. stimulačního proudu
- Zajištění DC – Single Twitch
- Průběh blokády – PTC, TOF
- Zotavení z blokády - TOF
- TOF
 - Nebolestivé
 - Bez kalibrace
- Středně hluboká
 - PTC 1-4
- Limitace
 - Kalibrace
 - **Neužívá se**

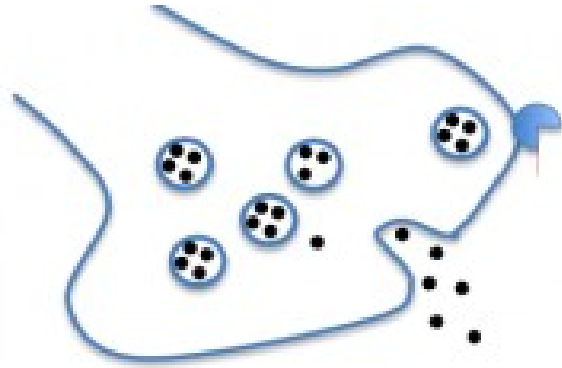


Rocuronium



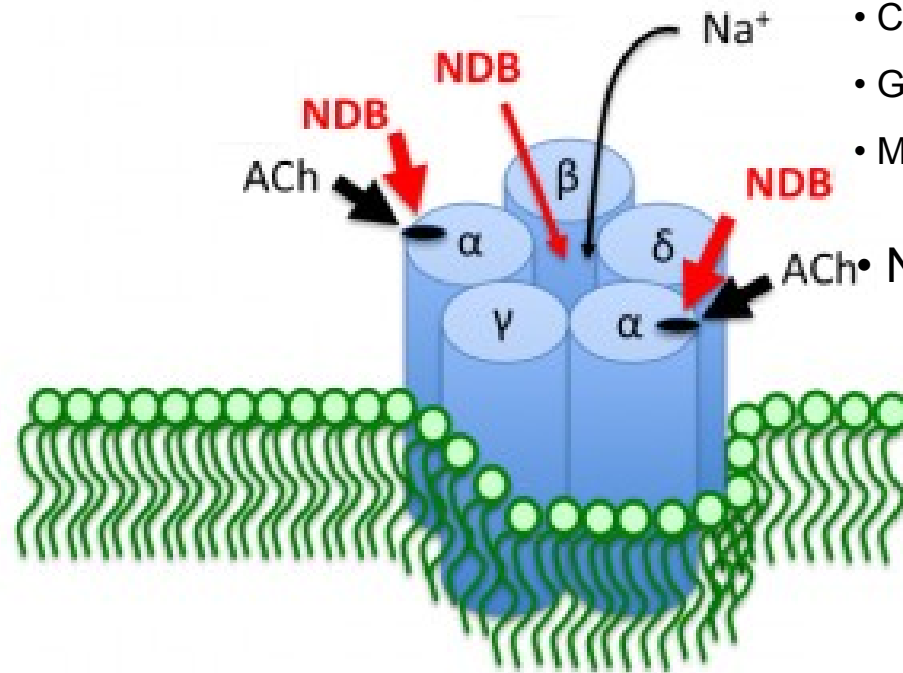
- Při dávce 1,0-1,2mg/kg obdobně rychlý nástup účinku jako SCCHJ
- Specifický antagonist
• suggamadex (Bridion™)
- Nespecifická antagonizace
• blokátor cholinesterázy (neostigmin) + atropin – kompetitivní antagonizace

Nervosvalový přenos a jeho blokáda (fyziologie, patofyziologie)



- Presynapticky (CNS, PNS)

- **Spinální svalová dystrofie** (I., II, III. a IV. typ)
- **Familiární spastická paraplegie (Strumpell-Lorrain)**
- **Amyotrofická laterální skleróza**
- **Huntingtonova chorea**
- **Neuromyelitis optica**
- Friedrichova ataxie
- Charcot-Marie-Tooth syndrom
- Guillain-Barré syndrom
- Multiple sclerosis



- Nikotinový receptor

- **Myastenia gravis**

- Příčně pruhovaný sval

- **Duchenneova svalová dystrofie**
- **Beckerova svalová dystrofie**
- **Myotonia congenita**

Spontánní reverze nervosvalové blokády

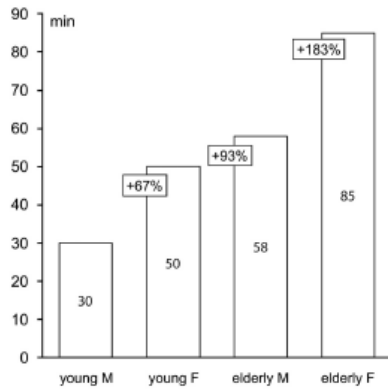


Fig. 3. Clinical duration in minutes (- time interval from the completion of the intravenous injection of rocuronium to spontaneous recovery of T₁ to 25% of the control value in TOF-stimulation).

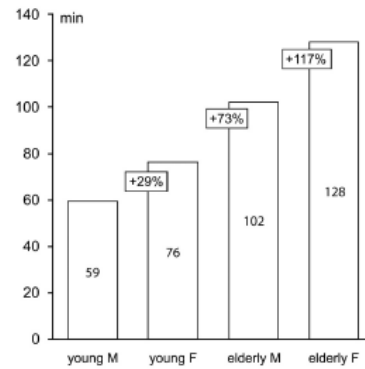
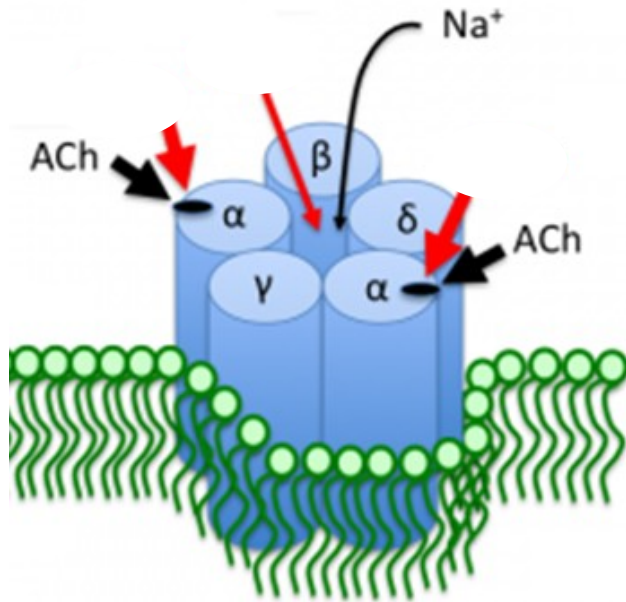


Fig. 4. Interval to full recovery in minutes (- interval from the completion of the intravenous injection of rocuronium to spontaneous recovery to TOF-ratio 0.90, which reflects complete recovery from the block).

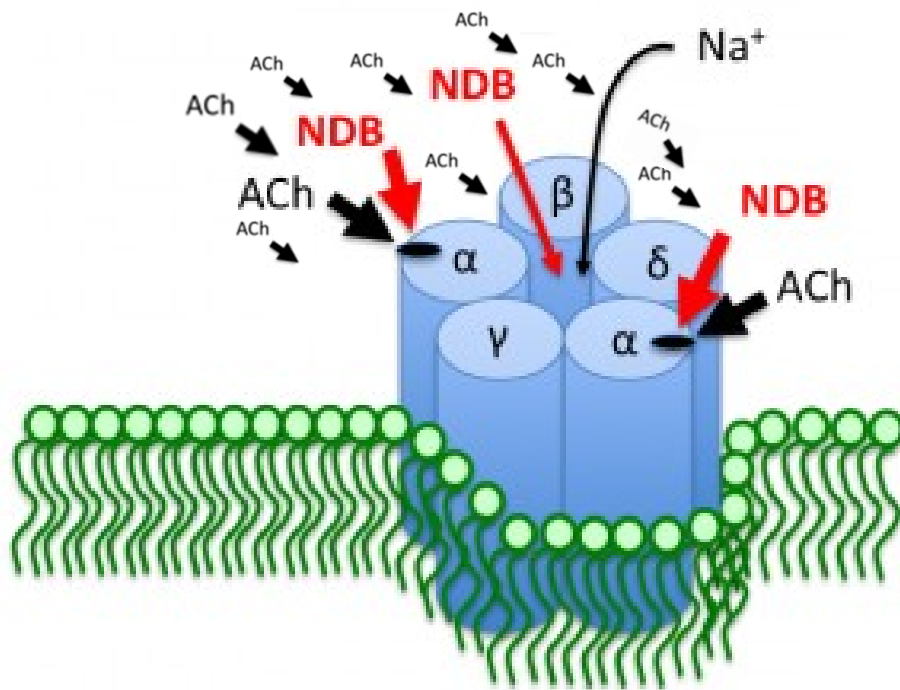


- Intermediární nedepolarizující myorelaxans
 - Benzylisochinolony
 - **Aminosteroidy**
- Nepredikabilní délka zotavení⁺
 - Prohloubená základním onemocněním
- Vysoký výskyt reziduální nervosvalové blokády*
- Často nutná UPV do zotavení se z nervosvalové blokády
- Vhodná monitorace hloubky nervosvalové blokády v průběhu zotavení

*Adamus M, Hrabalek L, Wanek T, Gabrhelik T et Al.: INFLUENCE OF AGE AND GENDER ON THE PHARMACODYNAMIC PARAMETERS OF ROCURONIUM DURING TOTAL INTRAVENOUS ANESTHESIA.; *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2011

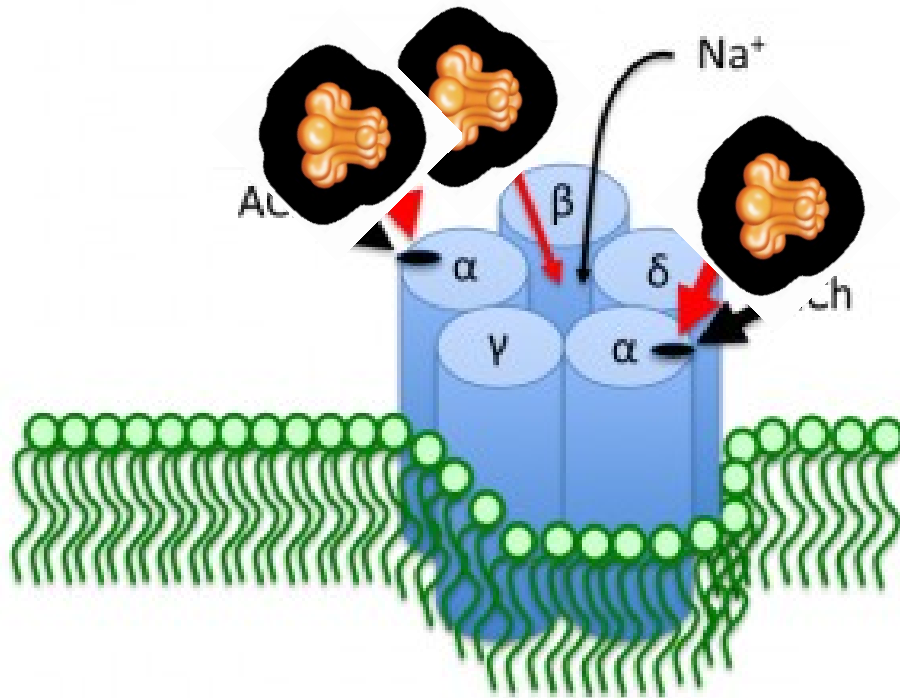
*Plaud B., Debaene B., Donati F. et Al. Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology*, 2010, 112, 4, p. 1013-22

Aktivní reverze inhibitory cholinesterázy



- U mnoha hereditárních nervosvalových onemocnění kontraindikována
- Vytváří nefyziologické poměry na nervosvalové ploténce
 - Přebytek dostupného acetylcholinu
 - Kompetice na alfa subjednotkách nikotinového receptoru
 - Schopnost vyvolat např. myotonickou krizi
- Délka zotavení prodloužena oproti aktivní selektivní reverzi
- Možno účinně aplikovat jen ve fázi mělkého bloku
- Vhodná monitorace zotavení z nervosvalové blokády

Specifická reverze sugammadexem



- Obnovuje (pato)fyzilogické poměry na nervosvalové ploténce
- Inaktivuje rokuronium či vekuronium
- Možno použít k reverzi jakkoli hlubokého bloku
- I přes vysokou spolehlivost reverze blokády je zejména v těchto indikacích vhodná monitorace zotavení z nervosvalové blokády*

*Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T et Al. Reversal with Sugammadex in the Absence of Monitoring Did Not Preclude Residual Neuromuscular Block. *Anesth Analg* August 2013 117:345-351; doi:10.1213/ANE.0b013e3182999672

Drawing Adapted from: Karlin A: *Nature Reviews Neuroscience* 3, 102-114 (February 2002)

... sejdeme se na **AKUTNĚ.CZ** ...

XII. konference AKUTNĚ.CZ

21. listopadu 2020, Brno, Univerzitní kampus

UNIVERSITY HOSPITAL BRNO
FACULTY OF MEDICINE
MASARYK UNIVERSITY



**DEPARTMENT OF PAEDIATRIC
ANAESTHESIOLOGY
AND INTENSIVE CARE MEDICINE**