

CELKOVÁ ANESTEZIE A ANESTETIKA – 2. DÍL

DALŠÍ LÁTKY K NAVOZENÍ ANESTEZIE A SEDACE

Benzodiazepiny jsou receptorově specifické látky. Váží se na receptor GABA (kyseliny gama-aminomáselné), který je součástí hlavního inhibičního systému v centrálním nervovém systému, a potencují účinky fyziologických ligandů (GABA). Z toho vyplývá jejich velká bezpečnost. Samy o sobě minimálně ovlivňují dýchání, po podání dochází obvykle k mírnému poklesu krevního tlaku. Účinek na dýchání a vědomí je ale významně potencován dalšími látkami s tlumivými účinky, jako je alkohol a zejména opioidy, se kterými se během i.v. sedace často kombinují.^{1-3/} Monitorace pacienta je nezbytná a zodpovídá za ni zdravotnický pracovník, který se neúčastní vlastního výkonu. Benzodiazepiny působí jako centrální relaxancia, mají protikřečové účinky. Mezi kontraindikace podání patří myasthenia gravis, těžká jaterní insuficience, a pokud není zajištěna umělá plicní ventilace, také těžká dechová nedostatečnost a syndrom spánkové apnoe. V závislosti na dávce vyvolávají anxiolýzu, sedaci, amnézii a ztrátu vědomí.^{1/} U některých osob může vzniknout paradoxně agitovanost a zmatenost, relativní kontraindikací v anesteziologii je věk nad 65 let. Po opakovaném podání se benzodiazepiny v organismu kumulují. Specifickým antagonistou benzodiazepinů je flumazenil, který má ale sám mírné sedativní účinky, takže pokud porucha vědomí není způsobena benzodiazepiny, může ji potencovat.^{4,5/} Navíc účinek flumazenilu je tak krátkodobý, že vzhledem k délce působení většiny benzodiazepinů je po odeznění jeho efektu velmi pravděpodobná resedace.

V České republice je dostupných relativně mnoho přípravků, které se liší poměrem anxiolýzy a sedace, délkou účinku a způsobem podání. V anesteziologii se perorální látky používají k tzv. premedikaci, parenterální látky pak k procedurální sedaci, amnézii a jako doplněk k šetrnému úvodu do anestezie v případě dlouhých výkonů a rizikových pacientů (tab. 1). Všechny tři dále uvedené látky se podávají přísně titračně k dosažení žádoucího efektu. Z parenterálních látek je prototypem **diazepam**, který má dlouhý biologický poločas a snadno se kumuluje. Jeho intramuskulární aplikace bolí. Indikací v klinické praxi

je spíše dlouhodobá sedace a terapie křečí. Nejběžnější látkou této skupiny v anesteziologii je **midazolam**. Vodný roztok lze podat intravenózně, intramuskulárně i nazálně (při tomto způsobu podání působí v nose palčivý pocit). Relativně novou látkou je **remimazolam**, který má krátkodobý účinek, protože je rychle rozkládán esterázami. Kvůli různým genetickým variacím se nicméně může vyskytnout i prodloužené probouzení. Velmi častým nežádoucím účinkem je hypotenze a respirační deprese, častým nežádoucím účinkem je bradykardie.^{6/}

Alfa-2 sympatomimetika jsou látky působící přes centrální alfa-2 adrenergní receptor, jehož stimulace vede k poklesu krevního tlaku a srdeční frekvence a vyvolává unikátní sedaci bez dechové deprese. Pokud je pacient nerušen, je sedován, verbální či mírná taktilní stimulace při správně volené dávce rychle vědomí obnoví, ale pokud stimulace ustane, znovu usne. Dochází k významné potenciaci účinku opioidů, benzodiazepinů i celkových anestetik. Recentně se používá vysoce selektivní alfa-2 (vs. alfa-1) agonista **dexmedetomidin**, především jako sedativum u ventilovaných pacientů, během diagnostických i operačních výkonů, často v kombinaci s místní či systémovou analgezií a mimo schválenou indikaci k prodloužení účinku místních anestetik.^{1-3,7/} K sedaci se podává formou kontinuální infuze. Poločas konečné eliminace se odhaduje na 1,9–2,5 hod.^{2/}

SVALOVÁ RELAXANCIA

Zavedení periferních svalových relaxancií do klinické praxe spolu s potlačením bolesti parenterálně podanými opioidy umožnilo bouřlivý rozvoj chirurgie při zachování bezpečnosti pacienta. Do té doby byla úroveň relaxace svalstva přímo závislá na hloubce bezvědomí. Pro některé typy operací byla nutná tak hluboká relaxace, že systémové nežádoucí účinky celkových anestetik převážily a operaci buď nešlo provést, nebo pacient nepřežil. Prvním, kdo publikoval použití svalového relaxans během anestezie, byl kanadský anesteziolog Harold Griffith (23. ledna 1942). Přípravek Intocostin byl připraven ze surového kurare a obsah účinné látky byl standardizován podle doby, za kterou poklesla hlava

Tab. 1 Vybrané vlastnosti nejčastěji používaných benzodiazepinů v anesteziologii

Léčivo	Biologický poločas	Vazba na plazm. bílkoviny (%)	Použití	Poznámka
oxazepam	prům. 8 h	85	premedikace na noc	nástup účinku 2 h po p.o. podání
alprazolam	12–15 h	80	anxiolýza před operací	nástup účinku 1–2 h po p.o. podání
diazepam	20–100 h	98–99	sedace, křeče (i.v.)	aktivní metabolity
midazolam	1,5–3 h	96–98	sedace, amnézie během operace, potlačení psychomimetických účinků ketaminu	aktivní metabolit
remimazolam	7–11 min	90	sedace během výkonů	nástup účinku 1–2 min.

i.v. – intravenózní; p.o. – perorální
Upraveno dle ^{2,3/}

pokusnému králíkovi mezi jeho přední končetiny. Je zajímavé, že domorodci hodnotili kvalitu kurare rovněž biologickým pokusem – měřili, kolik stromů přeskočí opice po zásahu šípkou smočenou v šípovém jedu.^{8/}

Protože svalová relaxancia nemají ani hypnotické, ani analgetické vlastnosti, dají se použít pouze u pacienta, který je v bezvědomí a má adekvátní analgezi (teoretické riziko, že by se operoval pacient, který by byl jen ochrnutý), a jejich použití je možné jen ve spojení s umělou plicní ventilací. Svalová relaxancia běžně procházejí placentární bariérou v malém množství, které nedostačuje k ovlivnění dýchání dítěte, a proto se dají podat i během císařského řezu, pokud není doba do vybavení plodu extrémně dlouhá. V současnosti používaná svalová relaxancia jsou syntetické nebo semisyntetické látky, které působí blokádu acetylcholinového receptoru na nervosvalové ploténce.^{9-11/} Podle svého účinku na receptoru se dělí na depolarizující, která mají jak afinitu k receptoru, tak i vnitřní aktivitu (recentně jen suxamethonium – succinylcholin) a na nedepolarizující, která mají pouze afinitu k receptoru (všechna ostatní).

DEPOLARIZUJÍCÍ MYORELAXANCIA

Suxamethonium je v současné době jediný zástupce depolarizujících svalových relaxancií. V dávce 1–1,5 mg/kg působí velmi rychle (do 1 minuty) a kvalitní relaxaci příčně pruhaného svalstva, která umožní tracheální intubaci. Protože suxamethonium má i vnitřní aktivitu, relaxaci předchází nekoordinované svalové záškuby – fascikulace. Suxamethonium není rozkládáno acetylcholinesterázou, ale pomaleji plazmatickou esterázou (synonymum butyrylcholinesterázou), což je enzym syntetizovaný v játrech. Klinický účinek trvá běžně asi 3–6 minut, ale vzácně se může u pacientů vyskytnout genetický defekt plazmatické esterázy. Účinek pak může trvat až desítky minut, než je suxamethonium rozloženo nespecifickými esterázami a receptor je uvolněn pro normální neuromuskulární přenos. Důsledkem je to, že suxamethonium, které se chová stejně jako přirozený neurotransmitter acetylcholin, nemá v podstatě antidotum a jeho účinek je ukončen až metabolickou degradací plazmatickou esterázou, která je syntetizována v játrech. Naproti tomu účinek druhé skupiny svalových relaxancií může být antagonistován (viz dále).

K nevýhodám suxamethonia patří bolesti svalů a hyperkalemie, zejména u osob s rozsáhlým popálením (3.–30. den po úrazu), příčnou lézí míšni a onemocněním svalů, kdy může dojít v důsledku extrémně zvýšené hladiny kalium až k srdeční zástavě.^{2,9,10/} Jeho použití je proto u těchto stavů kontraindikováno. Suxamethonium může vyvolat maligní hypertermii, bradykardii, zvýšit intragastrický tlak. Přes řadu nežádoucích účinků je suxamethonium dosud používáno tam, kde potřebujeme rychlou a spolehlivou relaxaci pro tracheální intubaci (tzv. bleskurychlý či crush úvod). Jinak je postupně nahrazováno moderními myorelaxanciemi z nedepolarizující skupiny, která umožňují intubaci v neurgentních případech.

NEDEPOLARIZUJÍCÍ MYORELAXANCIA

Nedepolarizující svalová relaxancia se od sebe liší především rychlostí nástupu účinku a zejména jeho odezněním, dále typem metabolismu, případně možností vyvolat histaminogenní reakci (tab. 2). Z látek neuvedených v tabulce se vzácně používá **pipekuronium**, které vyniká velmi malým ovlivněním oběhu, ale v organismu se může kumulovat. Pro intubaci se nepoužívá, jeho využití je především v resuscitační péči k dlouhodobé relaxaci např. u pacientů s kraniocerebrálním poraněním.

Svalová relaxancia se dají dělit podle různých kritérií:

- benzylisocholinoly (mivakurium, atrakurium, cisatrakurium) a aminosteroidy (vecuronium, rokuronium, pipekuronium)
- krátkodobá (mivakurium), střednědobá (atracurium, cisatracurium, vecuronium, rokuronium v běžných dávkách) a dlouhodobá (rokuronium ve vysokých dávkách pro rychlou intubaci, pipekuronium)
- podle typu metabolismu: rozkládaná plazmatickou esterázou syntetizovanou v játrech (suxamethonium, mivakurium), rozkládaná chemicky Hofmannovou eliminací (rozpad molekuly při fyziologické teplotě a pH bez ohledu na funkci parenchymových orgánů), vylučovaná ledvinami a játry (vecuronium a rokuronium), převážně ledvinami (pipekuronium)
- riziko vyvolání alergické reakce (od největší po nejmenší: suxamethonium, atrakurium, mivakurium, cisatracurium, rokuronium, vecuronium, pipekuronium)^{12/}

Tab. 2 Vybrané charakteristiky intravenózních anestetik

Svalové relaxans	Úvodní dávka (mg/kg)	Nástup účinku (min.)	Trvání relaxace (min.)	Metabolismus	Poznámka
suxamethonium	1–1,5	< 1	3–9	rozkládáno plazmatickou esterázou	nemá antidotum [#] , eliminace může být prodloužena při genetickém defektu plazmatické esterázy
atracurium	0,5–0,6	1,5	15–35	rozkládáno Hofmannovou eliminací	histaminogenní efekt, eliminace nezávisle na parenchymových orgánech
cisatracurium	0,15	2	30–55	rozkládáno Hofmannovou eliminací	eliminace nezávisle na parenchymových orgánech
mivakurium	0,1–2	1,5–2,5	10–15	rozkládáno plazmatickou esterázou	eliminace může být prodloužena při genetickém defektu esterázy
vecuronium	0,1	1,5–2	20–30	eliminováno ledvinami a játry	kardiovaskulární stabilita, recentně není v ČR k dispozici
rokuronium	0,6–1,2*	0,5*–2	30–110*	eliminováno ledvinami a játry	anafylaktoidní reakce, hypotenze, tachykardie, antidotum sugammadex

* Vyšší dávka a kratší nástup účinku (a prodloužený účinek) se používají při nutnosti rychlého zajištění dýchacích cest tracheální intubací.

[#] Možnost použití neostigminu k odvrácení blokády fáze II navozené suxamethoniem uvedená ve schváleném SmPC se při současné strategii aplikace (pouze jednorázové podání) nevyužívá.

Upraveno podle ^{2,9-11/}

MĚŘENÍ ÚČINKU A ANTAGONIZACE SVALOVÉ RELAXACE

Všechna svalová relaxancia ovlivňují dýchání, takže pacient může být předán na oddělení pouze tehdy, když jejich efekt odezní. Reziduální svalová relaxace vždy ohrožuje pacienta hypoventilací, hypoxií a aspirací, a proto musí být vyloučena. Protože doba spontánního zotavení neuromuskulárního přenosu je interindividually odlišná a není spolehlivý způsob, jak ji klinicky hodnotit, účinek relaxancií se monitoruje nejčastěji akcelerometricky při opakované stimulaci periferního nervu (většinou *n. ulnaris* na zápěstí). Opakovanou stimulací (nejčastěji čtyřikrát – train of four) dochází při použití nedepolarizujících svalových relaxancií k vyčerpání zásob acetylcholinu a odpovědi se postupně snižují (fading). Přístroj na principu akcelerometrie měří svalovou odpověď (obr. 1), resp. poměr mezi prvním a čtvrtým impulsem. Za odeznění nervosvalové blokády se považuje zotavení 95 % receptorů.^{9/} Při použití suxamethonia nedochází k fadingu a všechny čtyři odpovědi jsou snižené stejně.^{9/}

Suxamethonium vzhledem ke svému účinku podobnému fyziologickému mediátoru acetylcholinu nemá klinicky dostupné antidotum (viz výše). Svalová relaxancia nedepolarizující receptor pouze blokuje. Pokud se tedy dostane dostatečné množství acetylcholinu k receptoru, svalová síla se obnoví. Toho lze dosáhnout použitím neostigminu, látky, která blokuje enzym acetylcholinesterázu, a tak umožní acetylcholinu delší dobu setrávat v synaptické štěrbině a poskytne mu větší šanci v kompetici o receptor. Aby se potlačily nežádoucí účinky acetylcholinu jinde než na nervosvalové ploténce (zejména v parasympatickém nervovém systému), podává se současně s neostigminem i atropin. Jeho nevýhodou je, že prochází přes hematoencefalickou bariéru, proto se v zahraničí místo něj používá u nás nedostupný glykopyrolát.^{10,11/} Před několika lety byl vyvinut cyklohexanový sugammadex, který má uvnitř kruhové molekuly vazebná místa pro rokuronium a částečně i vekuronium. Po podání se cirkulující rokuronium rychle naváže na sugammadex (enkapsulace) a vzniklý stabilní komplex je eliminován ledvinami.^{9-11/} Nedochází ke stimulaci acetylcholinového receptoru a nežádoucím cholinergním reakcím. Ve vývoji jsou další látky s podobnou molekulou (calabadióny), které by tímto způsobem mohly odstranit i jiná svalová relaxancia nebo i celková anestetika (ketamin), a tak urychlit zotavení.^{11/}

ANALGETIKA

Analgetika tvoří třetí stranu pomyslného trojúhelníku doplňované anestezie (bezvědomí, svalová relaxace, potlačení vegetativní reakce na bolest). Umožňují snižovat hloubku anestezie a potencují do jisté míry i účinek celkových anestetik. V žádném případě však nestačí k vyvolání bezvědomí. Důkazy o tom se objevily v 70. letech 20. století, kdy byla přechodně v kardioanestezii populární metoda „čisté opiátové anestezie“ (HDM, high dose morphine anaesthesia).^{13/} Megadávky morfinu (1 mg/kg i více) a později fentanylu bez inhalačních anestetik nezhoršovaly při operacích chlopní činnost myokardu. Pacienti byli relaxováni a uměle ventilováni směsí kyslíku se vzduchem. Aniž by to během operace bylo znát, někteří z nich byli schopni po operaci reprodukovat hovor lékařů a další detaily během výkonu. Ačkoliv necítili bolest, pocít toho, že jsou ochrnutí a nejsou schopni dát najevo, že jsou při vědomí, vedl k postraumatickým stresovým poruchám i soudním dohrám. Proto je vždy nezbytné během celkové anestezie používat látky vyřazující vědomí (celková anestetika, benzodiazepiny).

Moderním trendem je multimodální analgezie, to je kombinovat léky z různých skupin (analgetika-antipyretika, nesteroidní analgetika, ketamin, slabé a silné opioidy, metody místní anestezie) s cílem potencovat analgetické účinky, a přitom snížit spotřebu jednotlivých látek.^{14/} Zejména se projevuje snaha o omezení spotřeby opioidů, resp. jejich nežádoucích účinků (tzv. opioid-free

anaesthesia).^{15/} Vedle klasických nežádoucích účinků (dechová deprese, nevolnost a zvracení, prodloužení pooperační zástavy střevní motility) bylo zjištěno, že některé opioidy, zejména remifentanyl, vedou k rychlému rozvoji tolerance na analgetické účinky opioidů až k opioidy indukované hyperalgezií.^{14/}

Z parenterálně podávaných neopioidních analgetik se během anestezie nejčastěji používají paracetamol nebo metamizol. Obě látky tvoří rovněž základ pooperační analgezie, především paracetamol, který má při dodržení dávkování minimum vedlejších účinků, ačkoliv není schopen potlačit silnou bolest. Z perioperačně používaných nesteroidních antiflogistik má zvláštní místo diklofenak s orfenadrinem (centrální myorelaxans). Tato kombinace snižuje reflexní spasmus kosterního svalstva, které významně přispívají k bolesti například při spondylochirurgických operacích. V případě obav ze zvýšeného krvácení (endoskopické urologické výkony, některé ORL operace) jsou výhodnější nesteroidní analgetika ze skupiny koxibů.

Během celkové anestezie stále tvoří základ analgezie opioidy. Nejčastěji se používají místo dlouhodobě účinných látek (morfin, piritramid, oxykodon) snáze řiditelné deriváty fentanylové řady (fentanyl, sufentanyl, alfentanyl a remifentanyl). Ty se od sebe liší účinností, délkou působení a kumulací. Nejpotentnější z derivátů fentanylu užívaný v humánní anestezii je sufentanyl, který je asi

Obr. 1 Měření hloubky svalové relaxace pomocí akcelerometru (z archivu autora)



500krát účinnější než morfin, fentanyl asi 50–100krát, alfentanil má čtvrtinový až desetinový účinek fentanylu a remifentanil je srovnatelný, nebo o něco méně potentní než fentanyl (nejúčinnější látka této skupiny, carfentanil, je používán ve veterinární medicíně k imobilizaci velkých savců s potencí 10 000krát větší, než má morfin). Deriváty fentanylu se od sebe liší rovněž délkou trvání účinku a kumulací při kontinuálním podávání (context-sensitive half-time) v pořadí fentanyl, sufentanil, alfentanil až s nejkratším účinkem a nejméně se kumulující remifentanil.^{16,17} Dříve doporučovaný postup preemptivní analgezie (analgetikum podané jednorázově před vznikem bolestivé stimulace mělo snížit spotřebu analgetik po operaci více, než pokud bylo podáno až po začátku operace) byl nahrazen novým paradigmatem preemptivní analgezie – tlumení bolesti po celou dobu jejího trvání po operaci.

Centrální či periferní nervové blokády významně potencují analgezi, proto se velmi často používají nejen během operace, ale i s přesahem do pooperačního období.¹⁴ Stále více nabývají nad epidurálními přístupy převahu ultrazvukem navigované periferní nervové blokády, které cíleně vyřazují nervový přenos pouze v místě, kde je to třeba. Sonografická zobrazovací metoda umožňuje cíleně aplikovat místní anestetikum k nervům, které nelze detekovat na základě anatomických známek, ani pomocí nervové stimulace.

PODĚKOVÁNÍ

Děkujeme doc. MUDr. Jiřímu Málkovi, CSc. za přípravu tématu pro toto vydání.



LITERATURA

- Málek J a kol. Praktická anesteziologie. 2., přepracované a doplněné vydání. Grada 2016, 208 s.
- SmPC jednotlivých látek. Dostupné na <https://www.sukl.cz>
- Horáček M. Intravenózní anestetika. In: Vymazal T, Michálek P, Klementová O a kol. Anesteziologie (nejen) k atestaci. Grada, Praha 2021, s. 565–585.
- Černá Pařízková R. Používání propofolu – co je zakázáno, tak není (opravdu) dovoleno... aneb co vše riskujeme, pokud jej používáme v rozporu se SPC? Anest intenziv Med 2018; 29(5): 293–296.
- Hess L, et al. Specifický antagonist benzodiazepinů flumazenil na začátku 21. století – je vůbec zapotřebí? Anest intenziv Med 2006; 17(6): 295–298.
- Kempnaers S, et al. Remimazolam and serious adverse events: A scoping review. Eur J Anaesthesiol 2023 Sep 19 (Epub ahead of print): doi: 10.1097/EJA.0000000000001902.
- Hess L. Dexmedetomidinum. Remedia 2003; 13: 2–10. Dostupné na <https://www.remmedia.cz/rubriky/lekove-profly/dexmedetomidinum-805/>
- Málek J, Tůma P. Osmdesát let od klinického použití d-tubokurarinu a 70 let od klinického použití succinylcholinu. Historie svalových relaxancií. Anest intenziv Med 2022; 33(3–4): 170–176.
- Kutěj J, Máca J. Myorelaxancia. In: Vymazal T, Michálek P, Klementová O a kol. Anesteziologie (nejen) k atestaci. Grada, Praha 2021, s. 588–607.
- DeFalco AP, Patel S. Chapter 13 - Neuromuscular blocking agents and skeletal muscle relaxants. In: Ray SD (Editor). Side Effects of Drugs Annual. Elsevier 2021; 43: 179–188.
- Shah SB, et al. Neuromuscular blockers and their reversal: have we finally found the on-off switches? Ain-Shams J Anesthesiol 2021; 13, 15. Dostupné na: <https://doi.org/10.1186/s42077-021-00130-0>
- Reddy JI, et al. Anaphylaxis is more common with rocuronium and succinylcholine than with atracurium. Anesthesiology 2015; 122: 39–45.
- Málek J. Fentanyl - 60 let od syntézy, historie opioidních analgetik. Anest intenziv Med 2020; 31(5): 217–224.
- Málek J. Léčba pooperační bolesti. Klin Farmakol Farm 2022; 36(1): 13–18.
- Píza P, et al. Principy systémové bezopioidní anestezie a pooperační analgezie, naše zkušenosti u bariatrických chirurgických výkonů. Anest intenziv Med 2022; 33(1): 25–31.
- Hess L. Ultrapotentní opioidy. Remedia 2011; 22. Dostupné na: <https://www.remmedia.cz/rubriky/prehledy-nazory-diskuse/ultrapotentni-opioidy-4268/>
- NYSORA. Opioids. 2023 Dostupné na: <https://www.nysora.com/opioids/>

Farmakoterapeutické informace, nezávislý lékový bulletin pro lékaře a farmaceuty, vychází jako měsíčník (letní dvoměsíčník). Je členem Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB) od roku 1996. Jeho záměrem je předkládat kvalitní, aktuální a nezávislé odborné informace. Témata jsou připravena vybraným odborníkem, rukopisy procházejí redakčním zpracováním, odbornou oponenturou členů Redakční rady a nezávislým recenzním řízením. Poděkování patří všem zúčastněným.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Na domovské stránce www.sukl.cz jsou v sekci Publikáční činnost dostupné v elektronické podobě. V tištěné podobě jsou dále pravidelnou přílohou Časopisu českých lékárníků.

Odborná redakce: Mgr. Dagmar Dolinská, PharmDr. Kateřina Viktorová, MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Redakční rada: prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc., Pediatriká klinika FN Brno; prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., Kardiologie Nemocnice na Homolce; doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Ústav farmakologie 3. LF UK; prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc., člen výboru Spolku českých lékařů v Praze

Kontakt na redakci: e-mail: redakcefi@sukl.cz; **Korespondenční adresa:** Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10