

Larsen

WSPÓŁPRACA Thorsten Annecke, Tobias Fink

Anestezjologia

Redakcja wydania polskiego
Andrzej Kübler

WYDANIE 11

TOM 1



Tytuł oryginału: *Anästhesie*
Autor: Reinhard Larsen

This edition of chapters 1–26 of *Anästhesie*, 11e by Reinhard Larsen is published by arrangement with Elsevier GmbH. Rozdziały 1–26 książki *Anestezjologia*, wyd. 11, autor: Reinhard Larsen, zostały opublikowane przez Elsevier GmbH.

11. Auflage 2018
© Elsevier GmbH, München
Der Urban & Fischer Verlag ist ein Imprint der Elsevier GmbH

ISBN 978-3-437-22505-5

Wszelkie prawa zastrzeżone, zwłaszcza prawo do przedruku i tłumaczenia na inne języki. Żadna z części tej książki nie może być w jakiegokolwiek formie publikowana bez uprzedniej pisemnej zgody Wydawnictwa. Dotyczy to również sporządzania fotokopii, mikrofilmów oraz przenoszenia danych do systemów komputerowych.

Ze względu na stały postęp w naukach medycznych lub odmienne nieraz opinie na temat stosowania nowych metod diagnozowania i leczenia, jak również możliwość wystąpienia błędu, prosimy, aby podczas podejmowania decyzji terapeutycznej uważnie oceniać zamieszczone w książce informacje, zwłaszcza dotyczące podawania leków nowych lub rzadko stosowanych. Radzimy zapoznać się również z informacjami producenta leku. Pomoże to zmniejszyć ryzyko wystąpienia błędu lekarskiego.

© Copyright for the Polish edition by Edra Urban & Partner, Wrocław 2020

Redakcja naukowa IV wydania polskiego: prof. dr hab. med. Andrzej Kübler

Tłumaczenie z języka niemieckiego:
lek. med. Joanna Grzelak – rozdz. 1-9, 12-18, 23-25
lek. med. Alicja Derleta – rozdz. 10, 11, 19-22, 26

Autorzy tłumaczenia III wydania polskiego:
lek. med. Katarzyna Szyszko vel Chorąży, dr n. med. Grzegorz Szyszko vel Chorąży

Prezes Zarządu: Giorgio Albonetti
Dyrektor Wydawniczy: lek. med. Edyta Błazejewska
Redaktor prowadzący: Renata Wręczycka
Opracowanie skorowidza: Justyna Szamrowicz

ISBN 978-83-66310-87-2 (tom I)

Edra Urban & Partner
ul. Kościuszki 29, 50-011 Wrocław
tel. 71 726 38 35
biuro@edraurban.pl

www.edraurban.pl

Łamanie i przygotowanie do druku: Paweł Kazimierczyk
Druk i oprawa: KDD, Konin

Spis treści TOM 1

Przedmowa	VII	II	Anestezjologia ogólna	241
Przedmowa do wydania jedenastego	VIII	15	Ocena przedoperacyjna i przygotowanie, wybór postępowania anestezjologicznego	243
Przedmowa do wydania pierwszego	IX	16	Postępowanie w chorobach towarzyszących	265
Adresy	X	17	Przewlekła farmakoterapia w okresie przedoperacyjnym	345
Objaśnienia do tekstu	X	18	Premedykacja	353
Źródła pochodzenia rycin	X	19	Układy anestetyczne i wentylacja mechaniczna podczas znieczulenia	365
I Podstawy farmakologiczne i fizjologiczne	1	20	Przygotowanie i przeprowadzenie znieczulenia ogólnego	385
1 Teorie znieczulenia ogólnego i mechanizmy działania anestetyków	3	21	Intubacja dotchawicza i maska krtaniowa	397
2 Farmakokinetyka dla anestezjologów	9	22	Znieczulenie podpajęczynówkowe	445
3 Anestetyki wziewne	17	23	Znieczulenie zewnątrzoponowe	477
4 Anestetyki dożylnie, benzodiazepiny i neuroleptyki	45	24	Blokady nerwów obwodowych	503
5 Opioidy	65	25	Ułożenie pacjenta do operacji	545
6 Znieczulenie całkowicie dożylnie (TIVA)	83	26	Nadzór i monitorowanie	553
7 Środki zwiotczające mięśnie szkieletowe	89		Skorowidz	611
8 Środki znieczulenia miejscowego	117			
9 Leki krążeniowe	143			
10 Czynność serca	161			
11 Fizjologia oddychania	173			
12 Gazy krwi	201			
13 Gospodarka kwasowo-zasadowa	211			
14 Układ krzepnięcia a znieczulenie	223			

Spis treści TOM 2

II Anestezjologia ogólna

- 27 Okołooperacyjna płynoterapia i suplementacja elektrolitów
- 28 Leczenie krwią i preparatami krwiopochodnymi
- 29 Sala budzeń
- 30 Leczenie bólu pooperacyjnego
- 31 Powikłania i sytuacje krytyczne związane ze znieczuleniem
- 32 Wstrząs a znieczulenie
- 33 Resuscytacja krążeniowo-oddechowa

III Anestezjologia specjalistyczna

- 34 Znieczulenie ambulatoryjne
- 35 Położnictwo
- 36 Wstępne zaopatrzenie noworodka
- 37 Znieczulenie u dzieci
- 38 Znieczulenie pacjentów w podeszłym wieku
- 39 Neurochirurgia
- 40 Okulistyka
- 41 Chirurgia szczękowo-twarzowa
- 42 Laryngologia
- 43 Chirurgia klatki piersiowej
- 44 Kardiochirurgia
- 45 Chirurgia naczyniowa
- 46 Chirurgia jamy brzusznej
- 47 Urologia
- 48 Ginekologia
- 49 Ortopedia
- 50 Traumatologia

Przedmowa do wydania jedenastego

Nie trzeba być wrogiem postępu, aby zdać sobie sprawę, że książka drukowana żyje i nadal będzie zajmować ważne miejsce obok e-booka i aplikacji na smartfony. W przypadku podręczników medycznych czytelnicy preferują wersje papierowe, ponieważ stanowią one wygodne narzędzie i niezbędną pomoc w nauce. Wydawca i autor postanowili zatem w nowym 11. wydaniu *Anestezjologii* zachować podstawową koncepcję i układ książki, które wcześniej były wielokrotnie opracowywane i sprawdzały się przez ponad 30 lat.

Doszlśmy do wniosku, że przygotowanie nowej edycji podręcznika będzie pozytywnie odebrane przez czytelników. Cieszę się, że zaproszenie do współpracy przyjęli autorzy młodszego pokolenia: profesor Dr. Thorsten Annecke (Szpital Uniwersytecki w Kolonii) i wykładowca Dr. Tobias Fink (Szpital Uniwersytecki w Saarland). Dzięki świeżemu spojrzeniu na poprzednie wydanie udało się

uaktualnić treść książki. Liczne rozdziały zostały przeredagowane, w szczególności dotyczące położnictwa i leczenia bólu pooperacyjnego, resuscytacji oraz znieczulenia regionalnego. Dodane zostały zagadnienia z zakresu technik blokowania nerwów pod kontrolą USG, które są dziś uważane za standardowe.

Zaktualizowano zalecenia i algorytmy postępowania oraz wytyczne *evidence based medicine*.

Podziękowania niech przyjmą pracownicy Wydawnictwa Elsevier za profesjonalną współpracę: Dr. Andreas Dubitzky za planowanie projektu i pani Petra Laurer za zarządzanie projektem, a także pani Karin Beifuss za opracowanie redakcyjne tekstu.

Homburg, styczeń 2018
Reinhard Larsen

Podstawy farmakologiczne i fizjologiczne

1	Teorie znieczulenia ogólnego i mechanizmy działania anestetyków . . .	3
2	Farmakokinetyka dla anestezjologów	9
3	Anestetyki wziewne	17
4	Anestetyki dożylnie, benzodiazepiny i neuroleptyki	45
5	Opioidy	65
6	Znieczulenie całkowicie dożylnie (TIVA)	83
7	Środki zwiotczające mięśnie szkieletowe	89
8	Środki znieczulenia miejscowego	117
9	Leki krążeniowe	143
10	Czynność serca	161
11	Fizjologia oddychania	173
12	Gazy krwi	201
13	Gospodarka kwasowo-zasadowa	211
14	Układ krzepnięcia a znieczulenie	223

1

Teorie znieczulenia ogólnego i mechanizmy działania anestetyków

1.1	Cele znieczulenia ogólnego	3	1.4.2	Wpływ na funkcje synaptyczne	5
1.2	Stan znieczulenia	3	1.4.3	Wpływ na neurony rozrusznikowe	5
1.2.1	Definicja	3	1.5	Wpływ anestetyków na kanały jonowe	5
1.2.2	Ilościowa ocena głębokości znieczulenia	4	1.5.1	Potencjałozależne kanały jonowe	5
1.3	Anatomiczny punkt uchwytu działania anestetyków	4	1.5.2	Kanały jonowe zależne od ligandów	5
1.4	Wpływ anestetyków na procesy elektrofizjologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym	5	1.6	Molekularne działanie anestetyków	6
1.4.1	Upośledzenie pobudliwości neuronów	5	1.6.1	Reguła Meyera-Overtona	6
			1.6.2	Teoria lipidowa znieczulenia ogólnego	6
			1.6.3	Teoria proteinowa	6

O ile cele znieczulenia są jasno sformułowane, o tyle nie ma prostej i dokładnej definicji znieczulenia ogólnego ani też odpowiedniej miary głębokości znieczulenia. Istnieje zgodny pogląd, że anestetyki działają nie tylko na *jedną* określoną funkcję nerwową, lecz na różne czynności. Nie ma również jednego specyficznego anatomicznego punktu uchwytu działania anestetyków w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.), efekty ich oddziaływania można raczej stwierdzić w różnych regionach o.u.n., takich jak kora mózgowa, twór siatkowaty czy rdzeń kręgowy.

1.1 Cele znieczulenia ogólnego

Podstawowy cel znieczulenia ogólnego, a mianowicie umożliwienie wykonania zabiegów chirurgicznych bez trwałego uszczerbku dla pacjenta, składa się z kilku komponentów, które można osiągnąć za pomocą różnych substancji. Te komponenty to:

- wyłączenie świadomości i niepamięć, które można osiągnąć, stosując anestetyki dożylnie i wziewne,
- analgezja wywołwana za pomocą silnych leków przeciwbólowych – opioidów,
- wyłączenie lub osłabienie fizjologicznych, somatycznych, trzewno-somatycznych oraz autonomicznych reakcji na szkodliwe bodźce osiągnięte za pomocą dużych stężeń anestetyków dożylnych lub wziewnych,
- zwióczenie mięśni wywołwane przez środki zwióczające mięśnie.

Utrata świadomości. Większość pacjentów oczekuje snu lub utraty świadomości z niepamięcią dla okresu zabiegu. Utratę świadomości jako element znieczulenia, z którego – w przeciwieństwie do snu – pacjenta nie można bezpośrednio obudzić, można uzyskać za

pomocą anestetyku dożylnego lub wziewnego albo ich skojarzenia. W przebiegu znieczulenia nie można zmierzyć ani nawet obiektywnie uchwycić stopnia utraty świadomości, zwłaszcza jeżeli zastosowano środki zwióczające mięśnie i tym samym odebrano pacjentowi możliwość reakcji ruchowych. Czy pacjent jest nieprzytomny, ocenia się na podstawie doświadczenia klinicznego. Ewentualne pomyłki mogą spowodować, że pacjent w czasie zabiegu przechodzi przez okresy świadomości i zapamiętywania, którym – w zależności od rodzaju znieczulenia – mogą towarzyszyć wrażenia bólowe.

Analgezja i wyłączenie niepożądanych reakcji na szkodliwe bodźce. Bolesne bodźce lub reakcje na nie wyłącza się opioidami lub anestetykami wziewnymi, reakcje na inne szkodliwe bodźce – za pomocą dużych dawek anestetyków dożylnych lub wziewnych.

Bezruch, zwióczenie mięśni. Niezależnie od wyłączenia świadomości i tłumienia reakcji na szkodliwe bodźce, zwióczenie mięśni uzyskuje się działającymi obwodowo środkami zwióczającymi, które nie wywierają wpływu na świadomość. Zwióczenie mięśni ma zapobiec ruchom obronnym pacjenta oraz ułatwić wykonanie operacji. Stopień zwióczenia mięśni można kontrolować za pomocą stymulatora nerwów.

1.2 Stan znieczulenia

1.2.1 Definicja

Znieczulenie ogólne, zdefiniowane w uproszczony sposób, to wywołana przez anestetyk dożylny lub lotny odwracalna depresja ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzująca się utratą percepcji i reakcji na szkodliwe bodźce zewnętrzne. Ta często używana defini-

cja jest jednak zbyt szeroka, ponieważ anestetyki w niejednakowym stopniu upośledzają i osłabiają poszczególne wrażenia zmysłowe. Na przykład barbiturany wywołują wprawdzie stan znieczulenia, ale nie mają działania przeciwbólowego, brak im więc prawdopodobnie najważniejszego elementu znieczulenia.

Depresja ośrodkowego układu nerwowego za pomocą anestetyków ogólnych jest nieswoista. Jej nasilenie zależy jednak od dawki i stężenia danej substancji, może więc być w ograniczonym stopniu oceniana ilościowo na podstawie zależności między dawką lub stężeniem a siłą działania. Jednak ze względu na duży zakres działania poszczególnych substancji na organizm oraz na jego reakcje na te substancje nie jest możliwa ścisła klasyfikacja według działania.

1.2.2 Ilościowa ocena głębokości znieczulenia

Wobec niezbyt wyraźnej definicji pojęcia „znieczulenie ogólne” nie jest możliwe wystarczające opisanie lub nawet ilościowa ocena poziomu znieczulenia za pomocą związku pomiędzy dawką lub stężeniem anestetyku a pojedynczym, w pewnym stopniu uniwersalnym wpływem, który wywiera on na mózg. Co więcej, z powodu składającego się z wielu elementów pojęcia „znieczulenie” należy przywołać różne działania anestetyku (lub zahamowane reakcje organizmu) i porównać je z ich dawką lub stężeniem. Do tych „miar” działania anestetyku należą na przykład dawka skuteczna (ED, *effective dose*) lub skuteczne stężenie (EC, *effective concentration*) anestetyku dożylnego albo minimalne stężenie pęcherzykowe (MAC, *minimal alveolar concentration*) anestetyku wziewnego. (Stosowana jest również nazwa *minimal anaesthetic concentration* – *przyj. tłum.*).

Stężenie skuteczne substancji. EC₅₀ określonej substancji opisuje efektywne stężenie, które wywiera określone działanie u 50% pacjentów, natomiast IC₅₀ (IC, *inhibitory concentration*) to efektywne stężenie, które hamuje określoną reakcję. Odpowiednio EC₉₅ oraz IC₉₅ odnoszą się do 95% pacjentów. Ponieważ, jak wspomniano, znieczulenie składa się z wielu komponentów, EC nie może się odnosić do jakiegoś uniwersalnego parametru (bo taki obecnie nie istnieje), lecz musi być określone swoiście dla każdego komponentu lub pożądanego działania albo dla zahamowania określonej reakcji. Do takich parametrów umożliwiających ilościową ocenę środka znieczulającego ogólnie należą:

- utrata świadomości,
- stłumienie EEG,
- stłumienie reakcji somatycznych,
- stłumienie reakcji hemodynamicznych na intubację dotchawiczą lub nacięcie skóry,
- osłabienie lub zahamowanie reakcji neuroendokrynnych.

Wszystkie te elementy wymagają odmiennie skutecznych stężeń anestetyku ogólnego. Ocenione wspólnie dają one orientacyjną miarę „głębokości znieczulenia”, przeznaczoną dla bodźca o określonym nasileniu.

Minimalne stężenie pęcherzykowe (MAC, *minimal alveolar concentration*). Dla anestetyków wziewnych opracowano pojęcie minimalnego stężenia pęcherzykowego jako miary siły działania znieczulającego. Jest to stężenie w pęcherzykach płucnych, przy którym

u 50% pacjentów zahamowane zostają reakcje obronne na określony bodziec (szczegóły ► rozdz. 2). Najważniejszą wadą pojęcia MAC jest to, że może ono być stosowane tylko w odniesieniu do anestetyków wziewnych, natomiast nie może być używane w stosunku do anestetyków podawanych dożylnie.

1.3 Anatomiczny punkt uchwytu działania anestetyków

Anestetyki oddziałują na różne części ośrodkowego układu nerwowego. Zgodnie z aktualną wiedzą stan znieczulenia nie jest skutkiem wpływu na określony rejon, lecz wynika z hamujących i pobudzających efektów na wielu poziomach ośrodkowego układu nerwowego.

Kora mózgowa. Anestetyki wpływają na korę mózgową, czego dowodzą wzmożone zmiany w EEG w miarę wzrostu ich stężenia. Jednak nie wszystkie powodują takie same zmiany aktywności w EEG. Istnieją wyraźne różnice, które przemawiają za tym, że poszczególne anestetyki wykazują odmienne mechanizmy działania. Przemawiają za tym również wyniki doświadczeń *in vitro* na różnych regionach kory, w których wykazano hamujący wpływ anestetyków wziewnych na niektóre, ale nie wszystkie, synapsy pobudzające kory wachowej. Również w hipokampie stwierdzono hamujący wpływ anestetyków wziewnych na niektóre synapsy pobudzające przy jednoczesnym wzmocnieniu mechanizmów pobudzających przewodnictwo, jak również osłabienie aktywności synaps hamujących.

Twór siatkowaty. Według obecnych poglądów twór siatkowaty pnia mózgu bierze udział w procesie świadomości. Mógłby więc być anatomicznym punktem uchwytu, w którym anestetyki wywołują charakterystyczny dla znieczulenia ogólnego stan utraty świadomości, tym bardziej że udowodniono hamujący wpływ tych substancji na przewodnictwo bodźców w pniu mózgu. Okazało się również jednak, że nawet usunięcie znacznych części pnia mózgu niekoniecznie powoduje utratę przytomności u zwierząt, ponadto anestetyki ogólne tłumią reakcje organizmu na szkodliwe bodźce, bez udziału pnia mózgu. W związku z tym pień mózgu nie jest z pewnością jedynym punktem uchwytu działania środków znieczulających.

Wzgorze. Wszystkie lotne anestetyki, podtlenek azotu oraz różne anestetyki stosowane dożylnie, w tym również barbiturany, powodują porównywalny, zależny od dawki wzrost latencji oraz zmniejszenie amplitudy w drogach czuciowych rogu tylnego i jąder siatkowatych wzgorza.

Rdzeń kręgowy. Wiele środków znieczulających powoduje, zależnie od dawki, hamowanie spontanicznej i wywołanej aktywności komórek rogów tylnych rdzenia, przede wszystkim w warstwie V, biorącej udział w integracji bodźców. Doświadczenia na zwierzętach wskazują, że anestetyki w rdzeniu hamują świadome reakcje ruchowe na szkodliwe bodźce. Ponieważ świadomość i pamięć nie są jednak na pewno anatomicznie zlokalizowane w rdzeniu kręgowym, z pewnością również rdzeń nie jest jedynym punktem uchwytu działania anestetyków odpowiedzialnym za stan znieczulenia.

1.4 Wpływ anestetyków na procesy elektrofizjologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym

Istnieje ogólna zgodność poglądów, że anestetyki upośledzają lub przerywają przewodnictwo impulsów nerwowych, przy czym ważne jest uwzględnienie następujących mechanizmów:

- zmniejszenia pobudliwości neuronów wskutek zmian potencjału spoczynkowego błon lub wskutek wpływu procesów biorących udział w powstawaniu potencjału czynnościowego,
- hamowania pobudzającej lub wzmocnienie hamującej aktywności synaps,
- hamowania neuronów rozrusznikowych lub nadających rytm w ośrodkowym układzie nerwowym.

1.4.1 Upośledzenie pobudliwości neuronów

Istnieją dane wskazujące, że anestetyki mogą wzmacniać potencjał spoczynkowy błon motorycznych neuronów rdzeniowych i neuronów korowych (hiperpolaryzacja). Mogłoby to tłumaczyć wyzwalanie potencjału czynnościowego w okolicy postsynaptycznej lub w neuronach, w których nastąpiły spontaniczne wyładowania. Nie ma to natomiast wpływu na próg wyzwalania potencjału czynnościowego, przypuszczalnie również na funkcje kanałów potencjałozależnych biorących udział w wytwarzaniu tego potencjału, ani też na przewodzenie wyzwolonego potencjału czynnościowego.

1.4.2 Wpływ na funkcje synaptyczne

Wpływ na aktywność synaptyczną wydaje się dla stanu znieczulenia o wiele ważniejszy niż wpływ anestetyków na przewodzenie. Środki znieczulające ogólnie hamują lub wzmacniają *in vitro* aktywność pobudzającą w synapsach różnych regionów o.u.n., włącznie z rdzeniem kręgowym, w stężeniach o wiele niższych niż przy osłabieniu przewodnictwa. W ten sam sposób anestetyki hamują lub wzmagają hamującą funkcję synaps. Na czynność synaps można nadal wpływać za pomocą pre- i/lub postsynaptycznych efektów anestetyków.

Działanie presynaptyczne. Istnieją dane wskazujące, że anestetyki mogą hamować presynaptyczne uwalnianie pobudzających i hamujących przekazywaczy, być może przez bezpośredni wpływ na proces ich wydzielania, np. przez hamowanie napływu wapnia do wnętrza komórki. Poza tym w niektórych doświadczeniach środki znieczulające ogólnie nasilały uwalnianie działającego hamująco przekazywacza GABA.

Działanie postsynaptyczne. W badaniach doświadczalnych niektóre środki znieczulające ogólnie powodowały upośledzenie reakcji elektrofizjologicznych na uwalnianie przekazywacza, w innych doświadczeniach stwierdzono też wzmożenie reakcji. Większość stosowanych anestetyków wzmagają w doświadczaniu reakcję elektrofizjologiczną na działający hamująco neuroprzekazywacz GABA.

1.4.3 Wpływ na neurony rozrusznikowe

Większość anestetyków wpływa na częstość oddechu i akcji serca, być może z powodu wpływu na odpowiednie neurony rozrusznikowe w pniu mózgu. Z nielicznych dotąd badań wynika, że anestetyki wziewne mogą upośledzać lub zupełnie hamować samoistną aktywność tych neuronów.

1.5 Wpływ anestetyków na kanały jonowe

Aktywność synaps i przewodnictwo w aksonie zależą od funkcji kanałów jonowych w błonie. Podczas gdy w aksonie dominującą rolę odgrywają potencjałozależne kanały sodowe i potasowe, dla aktywności synaps znaczenie mają zależne od ligandów kanały dla wapnia i chloru oraz dla sodu i potasu.

1.5.1 Potencjałozależne kanały jonowe

Liczne badania doświadczalne wykazały, że potencjałozależne kanały sodowe i potasowe są mało wrażliwe na działanie lotnych anestetyków, a efekty ich działania można zaobserwować dopiero po zastosowaniu stężeń, które wielokrotnie przekraczają stężenia konieczne do wywołania znieczulenia. Wyniki te są zgodne z brakiem wpływu anestetyków na wywołanie i przewodzenie potencjału czynnościowego.

Również potencjałozależne kanały wapniowe wykazują niską wrażliwość na anestetyki, być może jednak odgrywają one rolę w hamowaniu uwalniania przekazywaczy w określonych synapsach.

1.5.2 Kanały jonowe zależne od ligandów

W szybkiej aktywności hamującej i pobudzającej synaps pośredniczą kanały jonowe zależne od ligandów. W synapsach tych następuje otwarcie kanałów jonowych przez wiązanie neuroprzekazywacza do białek kanału. Zależne od ligandów kanały jonowe wydają się być istotnym punktem uchwytu działania anestetyków.

Kanały jonowe aktywowane przez glutaminian. Receptory glutaminianowe charakteryzują się dużą heterogennością strukturalną, która przypuszczalnie stanowi również odzwierciedlenie ich różnorodnych funkcji. W zależności od ich wybiórczych agonistów rozróżnia się trzy grupy receptorów glutaminianowych: receptory AMPA, kainianowe i NMDA. Środki znieczulające ogólnie wydają się mieć odmienny wpływ na te receptory. Uważa się na przykład, że receptor NMDA jest punktem uchwytu działania ketaminy, podczas gdy na wszystkie pozostałe anestetyki jest on niewrażliwy. Receptory kainianowe i AMPA są uważane za bardziej wrażliwe na barbiturany.

Kanały jonowe aktywowane przez GABA. Kwas γ -aminomasłowy (GABA) jest, jak wiadomo, najważniejszym przekazywaczem hamującym w ośrodkowym układzie nerwowym. Receptory GABA_A (aktywowane przez GABA kanały jonowe) pośredniczą w reakcji

2

Farmakokinetyka dla anestezyjologów

2.1	Definicje	9	2.4	Klirens	11
2.2	Dystrybucja	9	2.4.1	Oznaczanie klirensu	12
2.2.1	Właściwości leków	9	2.4.2	Klirens wątrobowy	12
2.2.2	Objętość dystrybucji	10	2.4.3	Klirens nerkowy	13
2.2.3	Redystrybucja	10	2.5	Modele kompartmentowe	13
2.3	Eliminacja	11	2.5.1	Model jednokompartmentowy	13
2.3.1	Równanie Michaelisa-Menten	11	2.5.2	Model dwukompartmentowy	14
			2.5.3	Modele trój- i więcej kompartmentowe	15

2.1 Definicje

Farmakokinetyka opisuje absorpcję, dystrybucję i eliminację leku, a więc interakcję organizmu z dostarczoną lekami albo – w węższym znaczeniu – zmiany stężenia leku w organizmie w zależności od czasu. Natomiast **farmakodynamika** zajmuje się działaniami, które lek wywiera w organizmie.

Farmakokinetykę *anestetyków wziewnych* dokładnie przedstawiono w > rozdz. 3, w tym miejscu zostały więc opisane tylko podstawy farmakokinetyczne *anestetyków dożylnych*, zwłaszcza ich dystrybucja i klirens. W związku z tym, że substancje te podawane są tylko dożylnie, pominięte zostaną kwestie związane z absorpcją leków po podaniu innymi drogami.

Przedstawione zasady farmakokinetyki mają służyć lepszemu zrozumieniu działania anestetyków dożylnych i racjonalnemu ich stosowaniu w codziennej praktyce klinicznej.

2.2 Dystrybucja

Po wstrzyknięciu dożylnym anestetyk transportowany jest z prądem krwi do różnych części ciała. Ponieważ pomiędzy krwią a tkankami istnieje różnica stężeń, podany związek wnika do tkanek i rozmięsza się w nich. Przechodzenie leku do tkanek zależy z jednej strony od jego cech fizykochemicznych, a z drugiej od określonych cech organizmu, takich jak wielkość ukrwienia, przepuszczalność błon i różnica wartości pH pomiędzy osoczem a tkanką.

2.2.1 Właściwości leków

Następujące właściwości związku odgrywają istotną rolę w jego dystrybucji:

- wielkość cząsteczki,
- stopień jonizacji,

- rozpuszczalność w tłuszczach,
- wiązanie z białkami w osoczu,
- wiązanie z białkami tkanek.

Wielkość cząsteczki. Im mniejsza jest cząsteczka leku, tym łatwiejsza jest jego dyfuzja przez błonę naczyń włosowatych. Małe, obojętne elektrycznie cząsteczki o masie cząsteczkowej poniżej 100 D przechodzą – niezależnie od innych cech – przez błonę bez przeszkód, podczas gdy obdarzone ładunkiem elektrycznym hydrofilne cząsteczki mogą przenikać błony tylko przez swoiste kanały błony naczyń włosowatych, okienka lub pory pomiędzy komórkami śródbłonna kapilar. Duże lipofilne cząsteczki o masie cząsteczkowej do 600 D przechodzą również bez przeszkód przez błonę, natomiast większe cząsteczki przechodzą wolniej. Do mózgu mogą przenikać tylko cząsteczki bardzo małe lub rozpuszczalne w lipidach.

Jonizacja i polaryzacja. Liczne, posiadające ładunek elektryczny cząsteczki nie mogą bez przeszkód przenikać przez błony lipidowe albo z powodu ich jonizacji, albo dlatego, że ze względu na nierównomierne pola elektryczne zachowują się jak dipol. Właściwości te odgrywają przede wszystkim ważną rolę przy przenikaniu anestetyków miejscowych do nerwów (> rozdz. 8).

Rozpuszczalność w tłuszczach. Im lepiej substancja jest rozpuszczalna w tłuszczach, tym łatwiejsze jest jej przechodzenie przez błonę lipidową. Na przykład wolna, niezjonizowana forma tiopentalu wykazuje dużą rozpuszczalność w tłuszczach i szybciej przenika do mózgu niż pentobarbital; odpowiednio szybciej pojawia się także działanie znieczulające.

Wiązanie z białkami. Wiele leków wiąże się w osoczu w odwracalny sposób z albuminami i globulinami, lipoproteinami i glikoproteinami, ale także z białkami w tkankach (> tab. 2.1). Tylko wolna, niezwiązana z białkami frakcja leku może przenikać przez błony lipidowe. Gdy ta frakcja przeniknie przez błonę, kolejne cząstecz-

Tab. 2.1 Wiązanie z białkami różnych anestetyków, opioidów, środków znieczulenia miejscowego i środków zwiotczających mięśnie

Substancja	Wiązanie z białkami w %
Diazepam	98
Propofol	98
Bupiwakaina	95
Sufentanyl	92,5
Alfentanyl	91
Fentanyl	82
Tiopental	80
Etomidat	75
Lidokaina	65
Atrakurium	51
Morfina	40
Wekuronium	30

ki substancji ulegają dysocjacji z połączeń białkowych, tak że do dyspozycji jest ponownie substancja zdolna do dyfuzji do tkanek. Zmniejszenie wiązania z białkami, np. przy niewydolności nerek, zwiększa udział frakcji wolnej, należy się więc liczyć z silniejszym działaniem substancji. Przeciwnie, zmiany białek wpływają w niewielkim stopniu na dyfuzję substancji słabo związanych z białkami.

Wiązanie w tkankach. Substancje w dużej części wiążące się z białkami osocza wiążą się też w większym stopniu z białkami tkanek, np. w płucach. To wiązanie uważane jest za czynnik odgrywający istotną rolę w znacznym, indywidualnym zróżnicowaniu objętości dystrybucji.

2.2.2 Objętość dystrybucji

Jak opisano wyżej, anestetyki po wstrzyknięciu dożylnym opuszczają krwiobieg i rozmieszczają się w określonych przestrzeniach, tzw. przestrzeniach dystrybucji, albo kompartmentach. Objętość dystrybucji określonego leku jest matematycznie jednolitą przestrzenią rozmieszczenia, w której wszystkich miejscach istnieje to samo stężenie. To stężenie wynika z następującego równania:

$$\text{stężenie substancji (c)} = \frac{\text{ilość substancji (M)}}{\text{objętość (Vd)}}$$

Z równania tego można również wyliczyć objętość dystrybucji w litrach albo w litrach na kilogram masy ciała:

$$\text{objętość dystrybucji (Vd)} = \frac{M}{c}$$

Zgodnie z tym równaniem objętość dystrybucji jest **współczynnikiem proporcji** pomiędzy znajdującą się w organizmie ilością leku a jego stężeniem w osoczu (> ryc. 2.1). Jeżeli znana jest objętość dystrybucji, można wyliczyć dawkę leku, która jest potrzebna, aby osiągnąć określone (skuteczne terapeutycznie) stężenie w osoczu. Objętość dystrybucji może być wielokrotnie większa niż objętość ciała, ponieważ zależy nie tylko od „rzeczywistych” objętości dys-

trybucji, lecz również od wiązania w osoczu i w tkankach. Z tego powodu wyliczona objętość dystrybucji nazywana jest także „pozorną” (*apparent*) objętością dystrybucji.

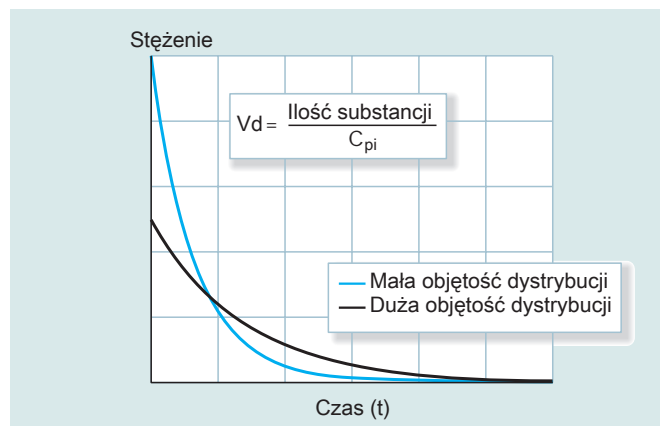
Początkowa objętość dystrybucji

Jako początkową objętość dystrybucji określa się objętość, w której cała substancja rozmieszcza się i ulega rozcieńczeniu bezpośrednio po wstrzyknięciu, a więc osocze. W początkowej fazie rozmieszczenia nie następuje jeszcze dyfuzja leku do kompartmentów obwodowych. Stężenie jest duże i iloraz wstrzykniętej ilości i stężenia w osoczu, a więc objętość dystrybucji, są małe. W dalszym przebiegu lek przenika z osocza do tkanek. Po zakończeniu fazy dystrybucji ustala się stały stosunek pomiędzy ogólną ilością leku a stężeniem w osoczu. W osoczu znajduje się tylko część ogólnej ilości leku, a objętość dystrybucji jest większa niż w fazie początkowej.

Objętość dystrybucji w stanie równowagi. Jeżeli substancja podawana jest we wlewie, stężenie w osoczu rośnie tak długo, aż ustali się stan równowagi. Występujący w stanie równowagi stosunek całkowitej ilości leku do jego stężenia w osoczu nazywa się **objętością dystrybucji w stanie równowagi** (*V_{dss}*, *volume of distribution in steady state*).

2.2.3 Redystrybucja

Leki lipofilne przenikają szybko do dobrze ukrwionych narządów, takich jak serce i mózg, i równie szybko je opuszczają; proces ten nazywany jest redystrybucją. *Tiopental* jest typową substancją, której działanie ośrodkowe ustaje w wyniku redystrybucji. Wskutek jego rozpuszczalności w tłuszczach i silnego ukrwienia mózgu stężenie tiopentalu w mózgu osiąga maksimum w ciągu jednej minuty. Wraz z wychwytem tiopentalu przez inne – słabiej ukrwione – tkanki, zmniejsza się jego stężenie w osoczu i powstaje różnica stężeń pomiędzy mózgiem i osoczem. Przez to tiopental szybko dy-



Ryc. 2.1 Koncepcja objętości dystrybucji (*V_d*). Przedstawiono przebieg stężenia w funkcji czasu po dożylnym wstrzyknięciu leku, którego klirens jest stały. Przy małej objętości dystrybucji początkowe maksymalne stężenie jest większe niż przy dużej objętości dystrybucji. Duża objętość dystrybucji prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania i wolniejszego spadku stężenia w osoczu (*C_{pi}* = początkowe stężenie w osoczu; zmodyfikowano według: Egan, 1995).

funduje z powrotem do osocza, jest transportowany z prądem krwi i skutek istniejącej różnicy stężeń pomiędzy osoczem i tkankami jest przez nie wychwytywany. Z powodu jego lipofilności największa część tiopentalu znajduje się w tkance tłuszczowej.

Szybkie wybudzenie po jednorazowym wstrzyknięciu (*bolus*) tiopentalu polega przede wszystkim na redystrybucji substancji z mózgu do mięśni. Przy powtarzanych wstrzyknięciach wybudzenie opóźnia się jednak, ponieważ stężenie tiopentalu w tkankach obwodowych rośnie i tym samym ustąpienie działania substancji zależy w dużym stopniu od eliminacji.

Zjawisko redystrybucji określa także czas działania innych lipofilnych substancji, np. fentanylu i propofolu.

2.3 Eliminacja

Eliminacja to wszystkie procesy, które prowadzą do usunięcia leku z organizmu. Należą do nich:

- wydalanie niezmienionej substancji przez nerki lub płuca,
- przemiana biochemiczna (enzymatyczna) w wątrobie, w nerkach lub w osoczu,
- samoistny rozpad w osoczu.

Kinetyka reakcji enzymatycznych jest opisywana równaniem Michaelisa-Menten.

2.3.1 Równanie Michaelisa-Menten

Procesy enzymatyczne prowadzą albo do rozkładu leku, albo do jego przemiany w lepiej rozpuszczalne w wodzie pochodne. Prędkość (V) procesu enzymatycznego zależy od liczby układów enzymatycznych i substratów, a także od wewnętrznej aktywności systemów enzymatycznych. Tę wewnętrzną aktywność opisuje stała Michaelisa-Menten (K_m). Stała ta podaje stężenie (C) substratu, przy którym proces przebiega z prędkością równą połowie prędkości maksymalnej (V_{max}).

Szybkość reakcji wynika z:

$$V = C \times \frac{V_{max}}{C + K_m}$$

Wobec tego, że K_m i V_{max} są stałe, szybkość reakcji jest proporcjonalna do stężenia substancji (> ryc. 2.2). Przy małym stężeniu szybkość eliminacji leku jest proporcjonalna do stężenia w osoczu. Przy dużych stężeniach (gdy $C \gg K_m$) szybkość reakcji jest stała, niezależnie od wzrostu stężenia leku. Przy bardzo dużych stężeniach reakcja przebiega nieliniowo albo osiąga stan nasycenia.

Kinetyka 0. i I. rzędu

W przypadku leku, którego pojemność enzymatyczna jest nasycona już przy bardzo niskich stężeniach, jego ilość wydalana w jednostce czasu jest stała i tym samym niezależna od stężenia w osoczu, jakkolwiek stężenie to stale maleje. Taka reakcja jest określana jako kinetyka 0. rzędu. Przykładem jest eliminacja etanolu, fentyloiny i kwasu acetylosalicylowego.

W przypadku większości leków szybkość eliminacji jest jednak w szerokim zakresie stężeń proporcjonalna do aktualnego stężenia w osoczu. Dlatego szybkość, z jaką stężenie w osoczu się obniża, jest proporcjonalna do stężenia w osoczu. Taką reakcję, przy której szybkość, z jaką dana wielkość się zmienia, jest proporcjonalna do jej własnej aktualnej wartości, określa się jako kinetykę I. rzędu.

ZAPAMIĘTAJ

Przy kinetyce I. rzędu stężenie w osoczu początkowo obniża się szybko, w miarę jego zmniejszania – coraz wolniej. Taki przebieg można przedstawić jako funkcję wykładniczą.

Okres półtrwania. Eliminację substancji przebiegającą wykładniczo można scharakteryzować za pomocą czasu połowicznej eliminacji. Jest to, jak wiadomo, czas, w którym stężenie leku w osoczu obniża się do połowy (> tab. 2.2). Jeżeli na wykresie naniesie się stężenie w osoczu w skali logarytmicznej, będzie to linia prosta.

2.4 Klirens

Klirens jest miarą zdolności organizmu do eliminacji danej substancji z krwi; określa się ją w l/min (= *flow*). Tym samym klirens odpowiada objętości osocza, która w jednostce czasu jest „uwalniana” lub oczyszczana z danej substancji.

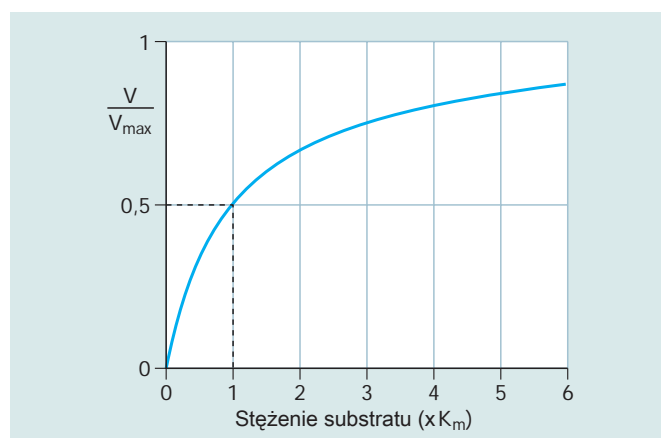
Jak już podano, szybkość eliminacji większości leków, tzn. ilość wydalona w jednostce czasu (M/t), jest proporcjonalna do aktualnego stężenia w osoczu (c). Klirens (Cl) jest współczynnikiem proporcji między szybkością eliminacji a stężeniem w osoczu:

$$\text{szybkość eliminacji, } \frac{M}{t} = c \times Cl$$

albo

$$\text{klirens, } Cl = \frac{M}{t} \times c$$

Klirens jest więc miarą szybkości eliminacji leku, którą można wyliczyć.



Ryc. 2.2 Graficzne przedstawienie stałej Michaelisa-Menten. Szybkość reakcji jest proporcjonalna do stężenia substratu.

Tab. 2.2 Okres półtrwania oraz wydalona i pozostała w organizmie ilość danego leku

Liczba okresów półtrwania	Wydalona substancja (%)	Pozostała w organizmie substancja (%)
1	50	50
2	75	25
3	87,5	12,5
4	93,75	6,25
5	96,875	3,125

2.4.1 Oznaczanie klirensu

Klirens można obliczyć według podanego wyżej wzoru. Aby oznaczyć **klirens nerkowy**, za pomocą ciągłego wlewu dożylnego uzyskuje się w osoczu stan równowagi i mierzy ilość leku wydaloną z moczem w jednostce czasu.

Natomiast **klirens całkowity** leku można ustalić tylko na podstawie pomiarów stężeń w osoczu w określonych punktach czasowych po jednorazowym wstrzyknięciu leku (tzw. bolus – *przyp. tłum.*) według następującej formuły:

$$\text{klirens, Cl} = \frac{M}{\text{AUC}}$$

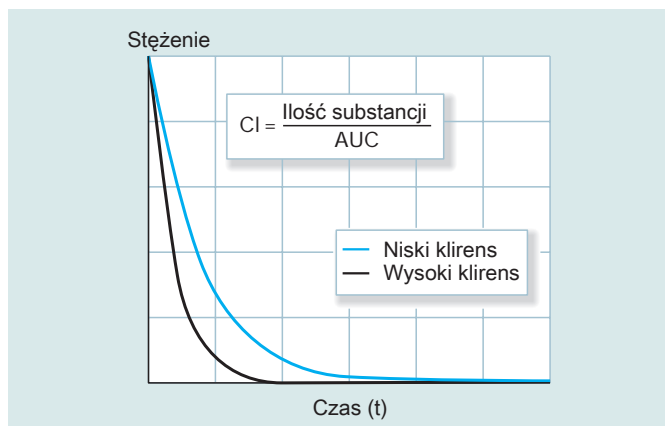
przy czym AUC (*area under the curve*) oznacza pole pod krzywą zależności stężenie–czas (> ryc. 2.3).

Za pomocą samego oznaczania stężenia leku we krwi nie można zbadać klirensu poszczególnych narządów.

2.4.2 Klirens wątrobowy

Klirens danej substancji przez wątrobę zależy od trzech czynników:

- wielkości ukrwienia wątroby,
- wewnętrznej zdolności wątroby do eliminacji danej substancji,
- stopnia wiązania z białkami osocza lub z innymi składnikami krwi.



Ryc. 2.3 Koncepcja klirensu leku. Przedstawiono przebieg stężenia w czasie po wstrzyknięciu dożylnym w modelu jednokompartamentowym. Wzrost klirensu prowadzi do skrócenia okresu półtrwania i odwrotnie (CI – klirens, AUC – pole pod krzywą; zmodyfikowano według: Egan, 1995).

Zależność między tymi trzema czynnikami opisuje model równowagi żylny: zgodnie z przyjętym modelem stężenie niezwiązanej (wolnej) substancji w żylny krwi wątrobowej znajduje się w równowadze ze stężeniem niezwiązanej substancji w hepatocytach. Niezwiązana część substancji w wątrobie może być wydalana za pomocą metabolizmu lub przez wydzielanie z żółcią. Model równowagi żylny opiera się na dwóch założeniach:

- eliminacja wątrobowa danej substancji jest ograniczona przez jej transport do wątroby,
- eliminacja podlega kinetyce I. rzędu.

Stopień ekstrakcji wątrobowej i klirens wątrobowy. Stopień ekstrakcji wątrobowej jest to część substancji eliminowanej z krwi podczas jej przechodzenia przez wątrobę (E); \dot{V} to ukrwienie wątroby. Klirens wątrobowy, Cl_h , wynika ze wzoru:

$$Cl_h = \dot{V} \times E$$

Klirens wątrobowy substancji zależy więc od ukrwienia wątroby i od zdolności wątroby do usuwania substancji z krwi – stopnia ekstrakcji wątrobowej.

Klirens wewnętrzny (Cl_i). Pojęcie to oznacza zdolność wątroby do usuwania substancji niezależnie od wielkości ukrwienia wątroby i stopnia wiązania substancji z białkami. Zależność między całkowitym klirensem wątrobowym, stopniem ekstrakcji i klirensem wewnętrznym określa równanie:

$$Cl_h = \dot{V} \times E = \dot{V} \left(\frac{Cl_i}{\dot{V}} + Cl_i \right)$$

Z równania tego wynika, że jeżeli klirens wewnętrzny jest wielokrotnie wyższy od przepływu wątrobowego, to całkowity klirens wątrobowy przybliży się do ukrwienia wątroby. Jeżeli natomiast klirens wewnętrzny jest bardzo mały, to całkowity klirens wątrobowy jest prawie równy klirensowi wewnętrznemu.

ZAPAMIĘTAJ

Klirens wątrobowy i ekstrakcja wątrobowa są określane przez dwie niezależne zmienne: klirens wewnętrzny i ukrwienie wątroby. Zmiany jednej z tych dwóch wielkości prowadzą też do zmian klirensu wątrobowego, przy czym ich nasilenie określane jest przez klirens wewnętrzny.

Ogólnie obowiązuje zasada: na klirens wątrobowy substancji ze stopniem ekstrakcji mniejszym niż 30% nie wpływają zmiany ukrwienia wątroby, lecz zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych. Natomiast klirens wątrobowy substancji o stopniu ekstrakcji większym niż 70% zależy głównie od ukrwienia wątroby, a w niewielkim tylko stopniu od aktywności enzymów wątrobowych. Leki o stopniu ekstrakcji 30–70% podlegają wpływowi obu czynników, czyli ukrwieniu wątroby i aktywności enzymów wątrobowych.

Wpływ schorzeń wątroby. Klirens wątrobowy leków może być ograniczony z powodu schorzeń wątroby, które mogą zaburzyć funkcje komórek wątrobowych i/lub zmniejszyć ukrwienie wątroby. **Marskość wątroby** zmniejsza klirens substancji charakteryzujących się dużą szybkością ekstrakcji wątrobowej wskutek zmniejszenia ukrwienia wątroby. Klirens substancji o małym stopniu

3

Anestetyki wziewne

3.1	Wprowadzenie	17	3.6	Głębokość znieczulenia przy znieczuleniu wziewnym	26
3.2	Fizyczno-chemiczne właściwości anestetyków wziewnych ..	18	3.6.1	Stadia znieczulenia	26
3.2.1	Prężność pary	18	3.6.2	Znaczenie kliniczne stadiów znieczulenia	26
3.2.2	Ciśnienie parcjalne	19	3.7	Farmakologia stosowanych anestetyków wziewnych	27
3.2.3	Rozpuszczalność	19	3.7.1	Izofluran	27
3.3	Wchłanianie i dystrybucja	19	3.7.2	Desfluran	29
3.3.1	Stężenie w powietrzu wdechowym i pęcherzykowym	19	3.7.3	Sewofluran	34
3.3.2	Wchłanianie anestetyku	19	3.7.4	Wybór anestetyku wziewnego	38
3.3.3	Dystrybucja anestetyku	20	3.7.5	Podtlenek azotu (gaz rozwesalający, N ₂ O)	38
3.3.4	Czynniki modyfikujące	21	3.7.6	Ksenon	40
3.4	Eliminacja anestetyków wziewnych	23	3.8	Znieczulenie wziewne w praktyce	40
3.4.1	Eliminacja płucna	23	3.8.1	Wprowadzenie do znieczulenia ogólnego	41
3.4.2	Metabolizm	24	3.8.2	Podtrzymywanie znieczulenia ogólnego	42
3.4.3	Toksyczność wątrobowa	24	3.8.3	Wyrowadzenie ze znieczulenia ogólnego	42
3.5	Siła działania anestetyków wziewnych: wartość MAC	24	3.8.4	Znieczulenie złożone	42
3.5.1	Zmodyfikowane definicje MAC	25			
3.5.2	Czynniki wpływające na MAC	25			

3.1 Wprowadzenie

Anestetyki wziewne są pobierane przez płuca i rozprowadzane do różnych tkanek organizmu przez krew. Głównymi punktami działania są różnorodne białka mózgu i rdzenia kręgowego; tu anestetyki wchodzi w interakcję z funkcją kanałów jonowych błon neuronów i receptorów; albo nasilają funkcje hamujące, albo tłumią przewodzenie bodźców w synapsach lub zakończeniach nerwowych aksonów o niewielkiej średnicy (> rozdz. 1). Dzięki tym działaniom anestetyki wziewne prowadzą do **znieczulenia ogólnego**, stanu utraty przytomności i wyłączenia zdolności ruchowych, w którym – przy odpowiedniej głębokości – możliwe jest wykonanie zabiegów chirurgicznych bez wywoływania reakcji obronnych. Przy niewielkim stężeniu substancje te wywołują sedację i niepamięć następczą. Dokładny mechanizm działania anestetyków wziewnych w chwili obecnej nie jest znany.

Idealny anestetyk wziewny powinien posiadać następujące właściwości:

- szybkie i przyjemne zasypianie oraz budzenie ze znieczulenia,
- dobrą sterowność – możliwość szybkiej zmiany głębokości znieczulenia,

- wystarczająco silne działanie przeciwbólowe, hamowanie odruchów i zwiótczenie mięśni szkieletowych,
- duży margines bezpieczeństwa,
- brak działania toksycznego w dawkach klinicznych.

Wprawdzie znieczulenie wziewne umożliwia, w porównaniu ze znieczuleniem dożylnym, *dobrą sterowność*, ponieważ można łatwo wpływać na jego głębokość poprzez zmianę wdechowego stężenia anestetyku. Anestetyki wziewne nie spełniają jednak wszystkich wymagań stawianych idealnemu środkowi znieczulającemu:

- czas wprowadzania do znieczulenia, z wyjątkiem desfluranu i sewofluranu, jest stosunkowo długi i towarzyszy mu okres pobudzenia,
 - do uzyskania wystarczającej głębokości znieczulenia konieczne jest nierzadko stosowanie stężeń, które prowadzą do niepożądanych działań ubocznych, zwłaszcza ze strony układu krążenia.
- Z tych powodów anestetyki wziewne często są kojarzone z innymi substancjami, np.:

- **anestetykami dożylnymi** celem szybkiego wprowadzenia do znieczulenia,
- **opiodami i podtlenkiem azotu** celem wzmocnienia działania przeciwbólowego,

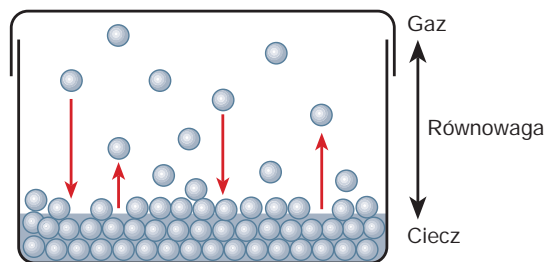
- **środkami zwiotczającymi mięśnie szkieletowe**, aby uzyskać pełne zwiotczenie mięśni.

Większość znieczuleń wziewnych przeprowadzana jest w formie **znieczulenia złożonego**. Łączenie anestetyku z innymi środkami zwiększa margines bezpieczeństwa anestetyku wziewnego i zmniejsza objawy niepożądane dzięki temu, że do uzyskania wystarczającej głębokości znieczulenia potrzebne są mniejsze stężenia. W > ramce 3.1 wymieniono najważniejsze używane anestetyki wziewne w kolejności ich wprowadzania do praktyki klinicznej.

RAMKA 3.1

Anestetyki wziewne stosowane w praktyce klinicznej

- Podtlenek azotu (gaz rozwesalający, N₂O)
- Izofluran
- Desfluran
- Sewofluran



Ryc. 3.1 Równowaga między fazami ciekłą i gazową lotnego anestetyku wziewnego.

Oprócz prężności pary można zmierzyć stężenie gazu ponad cieczą jako odsetek objętościowy (% obj., Vol.-%) w mieszaninie gazu lub pary. Jeżeli przestrzeń ponad cieczą jest całkowicie wysycona parą anestetyku, wówczas osiągnięte jest stężenie nazywane stę-

3.2 Fizyczno-chemiczne właściwości anestetyków wziewnych

W temperaturze pokojowej anestetyki wziewne pozostają w stanie lotnym (podtlenek azotu) albo w stanie ciekłym (izofluran, desfluran, sewofluran). Związki ciekłe muszą być najpierw zmienione w parę (stan lotny), aby mogły być wprowadzone przez płuca. Służą do tego celu specjalne **parowniki**, przez które dostarcza się pacjentowi anestetyk w ściśle określonym stężeniu.

Podtlenek azotu nie wymaga parownika, może być podany pacjentowi bezpośrednio z butli albo z centralnego magazynu poprzez urządzenie dawkujące (przepływomierz).

Stan fizyczny, w jakim środek wziewny występuje w temperaturze pokojowej, zależy od jego temperatury wrzenia.

ZAPAMIĘTAJ

Jeżeli temperatura wrzenia anestetyku wziewnego jest wyższa niż temperatura pokojowa, wówczas związek ma postać ciekłą, jeżeli jest niższa od temperatury pokojowej – substancja jest w stanie gazowym.

3.2.1 Prężność pary

Z chwilą osiągnięcia przez anestetyki wziewne temperatury wrzenia przechodzą one całkowicie w stan lotny. Parowanie nie zaczyna się jednak dopiero po osiągnięciu temperatury wrzenia, ale w pewnym stopniu już w temperaturze pokojowej.

Jeżeli ciecz znajduje się w zamkniętym pojemniku, nie paruje całkowicie, lecz tak długo, aż ustali się **równowaga pomiędzy fazami ciekłą i lotną**. W stanie równowagi paruje taka sama liczba cząsteczek, jaka przechodzi na powrót do stanu ciekłego (> ryc. 3.1).

Stężenie nasycenia. W stanie równowagi przestrzeń ponad cieczą jest nasycona gazem. Gaz wywiera na ciecz pewne ciśnienie, które nazywane jest *prężnością pary* i mierzone w mm Hg lub w kilopaskalach (kPa). W praktyce klinicznej ważne jest: **Każdy anestetyk wziewny ma własną, właściwą dla niego prężność pary** (> tab. 3.1).

Tab. 3.1 Właściwości używanych anestetyków wziewnych

	Izofluran	Sewofluran	Desfluran	Podtlenek azotu (N ₂ O)
Właściwości				
Masa cząsteczkowa (D)	184,5	200,1	168	44
Temperatura wrzenia (°C)	48,5	58,5	22,8	–
Ciepota właściwa (w temp. 25°C)	1,50	1,53	1,50	–
Prężność pary (mm Hg w temp. 20°C)	238	160	664	–
MAC w 100% tlenie (dla dorosłego w średnim wieku)	1,28	2,05	6	104
MAC w 70% N ₂ O	0,56	0,8	2,83	–
Współczynnik rozdziału (w temp. 37°C)				
Krew/gaz	1,46	0,69	0,42	0,47
Mózg/krew	1,6	1,7	1,29	1,1
Mięśnie/krew	2,9	3,13	2,02	1,2
Tłuszcz/krew	45	47,5	27,2	2,3
Olej/gaz	90,8	53,4	18,7	1,4
Guma/gaz	62	29,1	19,3	1,2
Substancja konserwująca	brak	brak	brak	brak
Stabilność				
Zasada	stabilny	bardzo niestabilny	stabilny	stabilny
Światło ultrafioletowe	stabilny	stabilny	stabilny	stabilny
Metal	stabilny	stabilny	stabilny	stabilny
Stopień metabolizmu (%)	ok. 0,2	3–5	ok. 0,02	0
Tworzenie fluorków (>10 µmol/l po 1 MAC-godzinie)	nie	tak	nie	–
Niszczanie warstwy ozonowej	tak	minimalne	minimalne	tak

żeniem nasycenia. Każdej prężności pary anestetyku wziewnego odpowiada określone stężenie nasycenia (> tab. 3.1). W praktyce ważne są następujące zależności:

- Im wyższa jest prężność pary anestetyku wziewnego, tym wyższe jest stężenie nasycenia i odwrotnie.
- Prężność pary anestetyku wziewnego zależy również od temperatury: im wyższa jest temperatura, tym więcej anestetyku paruje i tym wyższa jest prężność pary oraz odpowiednio stężenie nasycenia.

3.2.2 Ciśnienie parcjale

W warunkach klinicznych anestetyki wziewne dostarczane są zawsze jako **mieszaniny z innymi gazami**, takimi jak powietrze, O₂ lub N₂O. Prężność pary anestetyku wziewnego jest jednak niezależna od obecności innych gazów. Każdy gaz w mieszaninie wywiera takie ciśnienie, jakby występował samodzielnie; ciśnienia określone są jako ciśnienia parcjale ciśnienia całkowitego. Zgodnie z prawem Daltona: Ciśnienie całkowite mieszaniny gazów stanowi sumę ciśnień parcjalnych wszystkich obecnych w mieszaninie gazów.

Ciśnienie parcjale anestetyku wziewnego odgrywa istotną rolę w jego wchłanianiu do organizmu.

ZAPAMIĘTAJ

Wielkość ciśnienia parcjale anestetyku wziewnego decyduje o szybkości osiągnięcia stanu równowagi między stężeniem anestetyku w powietrzu oddechowym a stężeniem we krwi.

3.2.3 Rozpuszczalność

Anestetyki wziewne w postaci gazu lub pary muszą, po wprowadzeniu przez płuca, rozpuścić się we krwi, aby z krwiobiegiem dotrzeć do mózgu. Zgodnie z **prawem Henry'ego** rozpuszczona fizycznie we krwi ilość gazu jest wprost proporcjonalna do ciśnienia parcjale anestetyku we krwi, tzn. rozpuszczalność gazu rośnie wraz ze wzrostem ciśnienia parcjale (przy stałej temperaturze):

$$\text{Prawo Henry'ego: } p = nK(T)$$

(p = ciśnienie gazu, n = gęstość cząsteczek gazu rozpuszczonych w cieczy; K = stała, T = temperatura).

Rozpuszczalność określa *szybkość*, z jaką osiągnięta jest określona głębokość znieczulenia i z jaką znieczulenie może być ponownie sflęcone. Rozpuszczalność w tkankach organizmu jest różna dla poszczególnych anestetyków wziewnych.

3.3 Wchłanianie i dystrybucja

Głębokość znieczulenia osiągnięta za pomocą określonego anestetyku zależy od jego ciśnienia parcjale w mózgu.

Zgodnie z **prawem Henry'ego** ciśnienie parcjale anestetyku w mózgu i w innych tkankach organizmu dąży do równowagi z ciś-

nieniem parcjale w krwi i w pęcherzykach płucnych. Mózg pobiera więc anestetyk wziewny, aż ciśnienia parcjale w mózgu i pęcherzykach płucnych wyrównają się.

ZAPAMIĘTAJ

Tym samym stężenie lub ciśnienie parcjale anestetyku wziewnego w powietrzu pęcherzykowym ma podstawowe znaczenie dla znieczulenia.

Ważna jest jednak także rozpuszczalność anestetyku we krwi: określa ona szybkość, z jaką osiągnięty jest stan znieczulenia. Im większa rozpuszczalność, tym wolniejsze jest wprowadzanie i wyprowadzanie ze znieczulenia.

3.3.1 Stężenie w powietrzu wdechowym i pęcherzykowym

Ciśnienie parcjale anestetyku wziewnego w powietrzu pęcherzykowym decyduje o ciśnieniach parcjalnych we krwi i we wszystkich innych tkankach organizmu; a one z kolei zależą od ciśnienia parcjale, względnie stężenia anestetyku wziewnego we wdychanym powietrzu. Szybkość, z jaką następuje wyrównanie ciśnień parcjale między wdychanym powietrzem a powietrzem pęcherzykowym, zależy od następujących czynników:

- stężenia anestetyku w mieszaninie oddechowej,
- wentylacji pęcherzykowej.

Przy stałym stężeniu anestetyku i niezaburzonej funkcji oddechowej stężenie w powietrzu pęcherzykowym wyrównałoby się w ciągu kilku minut ze stężeniem w powietrzu oddechowym, gdyby gaz nie był stale pobierany do krwi. Z powodu pobierania gazu przez krew, z jego następową dystrybucją do tkanek, jego stężenie pęcherzykowe maleje. Przy stałym stężeniu w powietrzu wdechowym, stężenie w powietrzu pęcherzykowym zależy pierwotnie od równowagi między wentylacją pęcherzykową a przechodzeniem gazu do krwiobiegu płucnego. Zasadniczo obowiązują następujące zasady:

II Wskazówka praktyczna

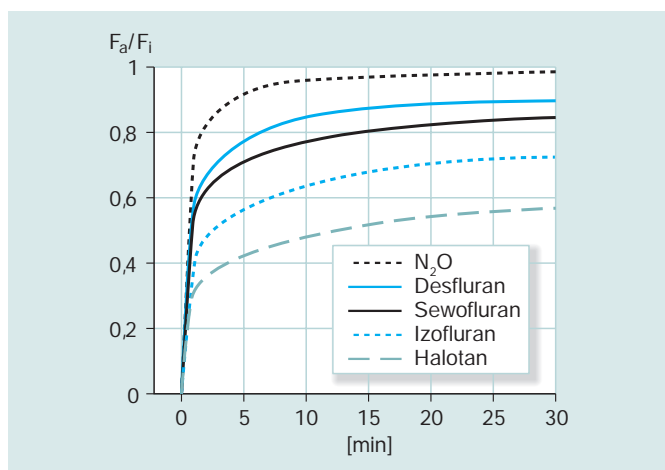
Stężenie anestetyku wziewnego w powietrzu pęcherzykowym można szybko zmienić przez zmianę wentylacji (podczas wentylacji mechanicznej) i/lub stężenia w powietrzu wdechowym. II

Na > ryc. 3.2 przedstawiono, w jakim czasie stężenie anestetyku w powietrzu pęcherzykowym przybliży się do stężenia w powietrzu wdechowym.

3.3.2 Wchłanianie anestetyku

Wchłanianie anestetyku z płuc do organizmu zależy od następujących trzech czynników:

- rozpuszczalności anestetyku we krwi,
- pojemności minutowej serca,
- różnicy ciśnień parcjale pomiędzy powietrzem pęcherzykowym a krwią w żyłach płucnych.



Ryc. 3.2 Szybkość, z jaką stężenie pęcherzykowe różnych anestetyków zbliża się do stężenia wdechowego. Szybkość ta jest największa w przypadku najslabiej rozpuszczalnego podtlenku azotu, a najmniejsza w przypadku najlepiej rozpuszczalnego metoksyfluranu. F_a/F_i = stosunek stężenia pęcherzykowego do stężenia wdechowego (modyfikacja według: Yasuda, 1991).

Rozpuszczalność we krwi

Rozpuszczalność anestetyku wziewnego definiowana jest jako stosunek stężeń anestetyku (gazu lub pary) w dwóch fazach, które znajdują się we wzajemnej równowadze. Bywa ona też określana jako **współczynnik rozdziału krew/gaz**. Współczynnik ten oznacza stosunek stężeń anestetyku we krwi i w fazie gazowej, to znaczy – jak rozmieszcza się anestetyk pomiędzy te dwie fazy w chwili osiągnięcia równowagi. W stanie równowagi **ciśnienia parcjale** anestetyku są w obu fazach równe, natomiast ich **stężenia** są różne.

Przykład: Współczynnik rozdziału krew/gaz izofluranu wynosi 1,4. W stanie równowagi stężenie izofluranu we krwi jest 1,4-krotnie większe niż w powietrzu pęcherzykowym, podczas gdy ciśnienia parcjale w obu fazach są równe.

Im większa rozpuszczalność anestetyku wziewnego, tym większy jest współczynnik rozdziału krew/gaz, im mniejsza rozpuszczalność, tym współczynnik ten jest mniejszy. Duża rozpuszczalność, czyli duży współczynnik krew/gaz, prowadzi do wzmózonego pobierania anestetyku do krwi i niskiego stosunku między stężeniem w powietrzu pęcherzykowym a wdechowym, tzn. wskutek ciągłego pobierania anestetyku do krwi ciśnienie parcjale w powietrzu pęcherzykowym początkowo ciągle spada, tak że równowaga ciśnień parcjalnych między pęcherzykami a krwią osiągana jest powoli – jak długo niezmiennione jest stężenie wdechowe. Stąd w praktyce klinicznej ważne jest:

ZAPAMIĘTAJ

Im lepiej anestetyk wziewny jest rozpuszczalny we krwi, tym większa jego ilość musi być pobrana, aby podnieść ciśnienie parcjale we krwi. Dlatego ciśnienie parcjale dobrze rozpuszczalnych anestetyków, jak na przykład izofluranu, rośnie powoli. Odwrotnie – ciśnienie parcjale słabo rozpuszczalnych anestetyków, jak desfluran i sewofluran, rośnie szybciej, ponieważ do krwi pobierane jest mniej substancji.

Poszczególne anestetyki wziewne mają różne współczynniki rozdziału krew/gaz (> tab. 3.2), odpowiednio szybko przebiega też wy-

sycenie krwi (i tkanek), z tego powodu z różną szybkością przebiega **wprowadzenie do znieczulenia**: przy dużej rozpuszczalności we krwi – powoli, przy niskiej – szybko.

Aby skrócić przedłużone wprowadzanie do znieczulenia za pomocą anestetyków o dużej rozpuszczalności, zazwyczaj początkowo anestetyk wziewny podawany jest w **większym stężeniu wdechowym** niż potrzebne jest do osiągnięcia późniejszego stężenia pęcherzykowego i późniejszego podtrzymywania znieczulenia.

Pojemność minutowa serca

Pojemność minutowa serca również wpływa na pobieranie anestetyku wziewnego. Wzrost pojemności minutowej serca, czyli wzrost ilości krwi przepływającej przez krążenie płucne powoduje, że większa ilość anestetyku pobierana jest do krwi. Przez to obniża się stężenie pęcherzykowe, tak że ciśnienie parcjale we krwi tętniczej jest niższe niż przy normalnej objętości minutowej serca. Teoretycznie powinno to opóźnić wystąpienie równowagi. Z drugiej strony ciśnienie parcjale rośnie szybciej, ponieważ anestetyk transportowany jest do tkanek w większych ilościach. Początkowo przy wzroście pojemności minutowej serca krzywa ciśnienia parcjalego we krwi tętniczej przebiega bardziej płasko, w fazie końcowej natomiast bardziej stromo, tak że w sumie czas upływający do osiągnięcia równowagi pod wpływem zmian pojemności minutowej serca zmienia się nieznacznie.

Pęcherzykowo włósczkowy gradient ciśnień parcjalnych

Obowiązuje zasada:

ZAPAMIĘTAJ

Im większa jest różnica ciśnień parcjalnych anestetyku między powietrzem pęcherzykowym a krwią żył płucnych, tym większa jest ilość pobrana przez krew.

Różnica ciśnień parcjalnych między pęcherzykami a krwią powstaje wskutek pobierania anestetyku przez tkanki. Proces ten obniża stale ciśnienie parcjale we krwi. Dopiero gdy wszystkie tkanki znajdują się w równowadze z ciśnieniem parcjale w powietrzu pęcherzykowym i we krwi tętniczej, zanika różnica pomiędzy ciśnieniem parcjale w powietrzu pęcherzykowym i we krwi. Przy braku różnicy gaz nie jest już pobierany.

3.3.3 Dystrybucja anestetyku

To, w jakiej ilości anestetyk pobierany będzie z krwi przez różne tkanki, zależy od następujących czynników:

- rozpuszczalności anestetyku w tkance,
- ukrwienia tkanki,
- różnicy między ciśnieniami parcjalemi anestetyku we krwi i w tkance.

Anestezjologia

Kolejne polskie wydanie *Anestezjologii* Larsena stanowi tłumaczenie jedenastego wydania niemieckiego. Jest całkowicie uzasadnione, aby nowa edycja tego wysoko cenionego podręcznika została udostępniona wszystkim lekarzom uczącym się i zajmującym anestezjologią w Polsce. W obszarze niemieckojęzycznym popularność podręcznika Larsena jest zadziwiająca. Od 1985 roku tak zwana „zielona książka” jest podstawowym źródłem wiedzy dla kolejnych pokoleń personelu anestezjologicznego. Profesor Reinhard Larsen redagując kolejne wydania i aktualizując treść podręcznika utrzymuje konsekwentnie klasyczny układ książki. Jest ona podzielona na część wstępną – *Podstawy farmakologiczne i fizjologiczne*, następnie na część poświęconą metodom postępowania – *Anestezjologię ogólną* oraz na szczegółowy opis praktyki anestezjologicznej w różnych dziedzinach medycyny zabiegowej – *Anestezjologię specjalistyczną*. Profesor Larsen, razem z współautorami prof. Annecke i dr. Finkiem, dokonał w nowym wydaniu istotnej aktualizacji wiedzy anestezjologicznej, a w szczególności zaleceń i wytycznych bardzo ważnych dla personelu praktykującego anestezjologię. Ponieważ popularnie nazywany „Larsen” stanowi także w naszym kraju stały element zarówno nauczania, jak i uczenia się sztuki znieczulenia, nie ulega wątpliwości, że dostępność najnowszego wydania tej książki przyczyni się znacząco do poszerzenia wiedzy, a przez to do poprawy jakości praktyki w tej bardzo dynamicznie rozwijającej się specjalizacji lekarskiej, jaką jest anestezjologia.

Prof. dr hab. med. Andrzej Kübler

Tytuł oryginału: **Anästhesie**. Publikację wydano na podstawie umowy z Elsevier.

ELSEVIER



www.edraurban.pl