

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

***Studium Kształcenia Podyplomowego Wydziału
Farmaceutycznego***

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji szpitalnej

**Leki stosowane do znieczulenia ogólnego i ich
najczęstsze działania niepożądane**

mgr farm. Katarzyna Lula

***Kierownik specjalizacji mgr farm. Witold Jucha, specjalista farmacji aptecznej i
szpitalnej***

Kraków 2021

Wstęp

- 1. Rodzaje znieczuleń inne niż znieczulenie ogólne**
 - 1.1. Znieczulenie regionalne*
 - 1.2. Znieczulenie miejscowe*

- 2. Znieczulenie ogólne**
 - 2.1. Definicja znieczulenia ogólnego*
 - 2.2. Premedykacja*
 - 2.3. Fizjologiczne fazy znieczulenia*
 - 2.4. Kliniczne fazy znieczulenia*

- 3. Podział leków stosowanych do znieczulenia ogólnego**
 - 3.1. Anestetyki dożylne*
 - 3.2. Anestetyki wziewne*

- 4. Leki nasenne**
 - 4.1. Tiopental*
 - 4.2. Propofol*
 - 4.3. Etomidat*
 - 4.4. Ketamina*

- 5. Anestetyki wziewne**
 - 5.1. Podtlenek azotu*
 - 5.2. Sewofluran*
 - 5.3. Izofluran*
 - 5.4. Desfluran*
 - 5.5. Enfluran*
 - 5.6. Halotan*

- 6. Opioidy- narkotyczne leki p/bólowe**
 - 6.1. Fentanyl*
 - 6.2. Remifentanyl*
 - 6.3. Sufentanyl*
 - 6.4. Alfentanyl*

- 7. Leki zwiotczające mięśnie**
- 8. Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie**
 - 8.1. *Cisatrakurium***
 - 8.2. *Wekuronium***
 - 8.3. *Rokuronium***
 - 8.4. *Miwakurium***
 - 8.5. *Pankuronium***
 - 8.6. *Atrakurium***
- 9. Depolaryzujące leki zwiotczające mięśnie**
 - 9.1. *Suksametonium***

Podsumowanie

Bibliografia

Anestezjologia to specjalność medycyny zajmująca się między innymi przygotowaniem pacjenta do zabiegu lub operacji ,przeprowadzeniu znieczulenia, jego ścisłą kontrolą a następnie wybudzeniem i opieką pooperacyjną. Znieczulenie jest integralną częścią każdego dużego zabiegu chirurgicznego. Celem każdego znieczulenia jest czasowe i odwracalne wprowadzenie pacjenta w stan bezbolesności przy użyciu środków farmakologicznych. Bez znieczulenia nie byłoby możliwe wykonanie wielu poważnych, ratujących życie zabiegów, oraz mało inwazyjnych procedur medycznych.[1]. Wybór rodzaju znieczulenia jak i zastosowana kombinacja leków mają duże znaczenie w okresie pooperacyjnym jako czynnik wpływający na powrót do zdrowia. [1,2]

1. Rodzaje znieczuleń

1.1. Znieczulenie regionalne

Jest to rodzaj znieczulenia polegający na podaniu w okolice nerwów leków, które na jakiś czas blokują przewodnictwo i pacjent nie odczuwa bólu w obszarze ciała poddanym zabiegowi. Podczas tego typu znieczulenia pacjent jest cały czas przytomny. Znieczulenie regionalne niesie ze sobą wiele korzyści w porównaniu do znieczulenia ogólnego m.in. szybszy czas rekonwalescencji po zabiegu, mniej efektów niepożądanych oraz brak potrzeby intubowania pacjenta. Znieczulenie regionalne jest najczęściej stosowane podczas zabiegów ortopedycznych, ginekologicznych oraz porodu przez cesarskie cięcie i naturalnego. [3,4]

Do znieczulenia regionalnego zaliczamy:

- Znieczulenie podpajęczynówkowe
- Znieczulenie zewnątrzoponowe

1.2. Znieczulenie miejscowe

W przypadku tego typu znieczulenia, obszar znieczulany jest znacznie mniejszy niż w przypadku znieczulenia regionalnego. Blokada odczuwania bólu następuje tylko w okolicy podania leku. Ten rodzaj znieczulenia wykorzystywany jest najczęściej w stomatologii, zabiegach dermatologicznych. [5]

Do znieczulenia miejscowego zaliczamy:

- Znieczulenie nasiękowe
- Znieczulenie powierzchniowe

2. Znieczulenie ogólne

Znieczulenie ogólne zwane inaczej narkozą, to stan polegający na całkowitej utracie przytomności. Celem każdego znieczulenia ogólnego jest wyłączenie świadomości oraz analgezja pacjenta podczas operacji. Jest to odwracalna depresja ośrodkowego układu nerwowego, którą osiąga się poprzez podanie kombinacji leków dożylnych i wziewnych zwanych anestetykami. [6,7]

Wyróżniamy trzy rodzaje znieczulenia ogólnego: znieczulenie całkowicie dożylnie, znieczulenie całkowicie wziewne oraz znieczulenie złożone.

Znieczulenie całkowicie dożylnie (TIVA- total intravenous anesthesia) jak nazwa wskazuje, to znieczulenie uzyskiwane wyłącznie lekami podanymi drogą dożylną takimi jak: Ketamina, Propofol, Tiopental, Etomidat.

Znieczulenie całkowicie wziewne (VIMA - volatile induction and maintenance anesthesia) to znieczulenie przeprowadzane za pomocą anestetyków wziewnych.

Narkoza złożona polega na podaniu kombinacji leków dożylnych i wziewnych. Jest to rodzaj znieczulenia najczęściej stosowany. Charakteryzuje się ono wyższym profilem bezpieczeństwa ze względu na synergizm działania podawanych leków. Dzięki temu stosowane są mniejsze dawki leków a co za tym idzie występuje mniej działań niepożądanych. [8]. Zdarza się, że podczas zabiegu dochodzi do niezamierzonego wybudzenia się pacjenta. Chory odzyskuje częściowo świadomość lecz będąc pod wpływem leków nie może mówić ani się poruszać. Jest to niezwykle rzadkie zjawisko i jak dotąd nie wiadomo jaka jest jego przyczyna. [9]

2.1. Premedykacja

Wprowadzenie chorego w znieczulenie poprzedzone jest okresem premedykacji. Jest to proces polegający na podaniu leków, które spowodują osiągnięcie spokoju i uzyskanie większej stabilności organizmu u osoby poddawanej operacji. Lekarz anestezjolog przeprowadza dokładny wywiad z pacjentem uzyskując jego zgodę na przeprowadzenie znieczulenia, oraz wybiera odpowiednie leki do premedykacji, której celem jest zniesienie lęku przed zabiegiem. Podane leki obniżają aktywność nerwową, co powoduje

zmniejszenie odczuwania niepokoju przez pacjenta . Wyciszenie osiąga się głównie poprzez podaż pacjentowi leków z grupy Benzodiazepin. Leki te podaje się najczęściej doustnie lub w niektórych przypadkach , kiedy podaż doustna jest niemożliwa bądź niewskazana, drogą dożylną. Podanie dożylne Benzodiazepin rozważa się w przypadku istniejących chorób przewodu pokarmowego, uniemożliwiających prawidłowe wchłanianie i dystrybucję leku oraz na podstawie ogólnego stanu zdrowia pacjenta.

Wśród najpopularniejszych leków stosowanych w okresie premedykacji wymienia się Diazepam, Midazolam oraz Lorazepam. Niekiedy w ramach sedacji zostaje pacjentowi podany lek przeciwwymiotny, w celu zmniejszenia nudności po zabiegu. Zazwyczaj jest to Ondansetron lub Metoclopramid.

2.2. Fizjologiczne fazy znieczulenia

Znieczulenie ogólne możemy podzielić na 3 fazy związane z podaniem pacjentowi leków celem przygotowania go do zabiegu.

- Hypnosis - czyli wprowadzenie w narkozę , pacjentowi zostają podawane leki nasenne powodujące utratę świadomości i sen.
- Analgesia – podawanie leków przeciwbólowych, przeważnie z grupy opioidów.
- Arefleksja- zostają tu aplikowane leki zmiotczające mięśnie oddechowe po czym następuje intubacja pacjenta.

Podczas każdego z wyżej wymienianych etapów podawane są inne leki, które będą omówione dokładnie w kolejnych punktach pracy. [10]

2.3. Kliniczne fazy znieczulenia

Z klinicznego punktu widzenia wyróżnia się 4 etapy opieki nad pacjentem znieczulonym:

- Indukcja - podczas której podawane są środki farmakologiczne do osiągnięcia stanu nieprzytomności wg zasady sen-analgezia-zmiotczenie mięśni.
- Kondukcja - okres podtrzymania- podawanie kolejnych dawek leków
- Wyprowadzenie ze znieczulenia- czyli zaprzestanie podawania leków, oraz podanie leków odwracających działanie tych już podanych jeśli istnieje taka konieczność.
- Okres pooperacyjny, podczas którego pacjent pozostaje pod stałą opieką lekarską i pielęgnarską. [10,11]

3. Podział leków stosowanych do znieczulenia ogólnego ze względu na drogę podania

Ze względu na drogę podania, anestetyki dzielimy na dożylną lub wziewną.

3.1. Anestetyki dożylną

- Anestetyki nasenne
 - Thiopental
 - Etomidat
 - Propofol
 - Ketamina
- Opioidy- narkotyczne leki p/bólowe
 - Fentanyl
 - Remifentanyl
 - Alfentanyl
 - Sufentanyl

- Leki zwiotczające mięśnie

Niedepolaryzujące

- Cisatracurium
- Pankuronium
- Wekuronium
- Miwakurium
- Rokuronium
- Atrakurium

Depolaryzujące

- Suksametonium

3.2. Anestetyki wziewne

- Sewofluran
- Izofluran
- Desfluran
- Enfluran
- Podtlenek azotu
- Halotan (11,12)

4. Leki nasenne

Pierwszym krokiem do wywołania znieczulenia ogólnego w większości zabiegów chirurgicznych jest podanie leku nasennego, a następnie podtrzymanie za pomocą wziewnego środka znieczulającego. Pacjenci lepiej tolerują indukcję dożylną (IV), ale indukcja wziewna jest często stosowana u dzieci lub tam, gdzie dostęp dożylny jest problematyczny. Wszystkie środki znieczulające dożylnie powodują szybką utratę przytomności, a redystrybucja z mózgu do tkanki mięśniowej i tłuszczowej prowadzi do przebudzenia.[13]

4.1 Tiopental

Barbiturany to leki o najdłuższej historii stosowania w znieczuleniu ogólnym. Chociaż zsyntezowano i używano wiele leków z tej grupy, lekiem najczęściej spotykanym w praktyce anestetycznej jest Tiopental. [14]

Tiopental to ultrakrótko działający środek uspokajający ośrodkowy układ nerwowy, który wywołuje hipnozę i znieczulenie, ale nie działa przeciwbólowo. Stosowany jako wprowadzenie do narkozy oraz do krótkotrwałych zabiegów chirurgicznych. Jest szczególnie wskazany do znieczulenia pacjentów z padaczką. Wywołuje sen w ciągu 30 do 40 sekund po wstrzyknięciu dożylnym. Powrót do świadomości po standardowej dawce następuje po około 15 min, z sennością i amnezją wsteczną. Wielokrotne dożylnie dawki prowadzą do przedłużonego znieczulenia, ponieważ tkanki tłuszczowe pełnią rolę rezerwuaru; gromadzą Tiopental w stężeniach od 6 do 12 razy większych niż stężenie w osoczu, a następnie uwalniają lek powoli, powodując przedłużone znieczulenie.[15]

Tiopental jest obecnie rzadziej stosowanym lekiem, ze względu na szereg działań niepożądanych, które wywołuje. Do najczęstszych skutków ubocznych zaliczamy:

mimowolne ruchy i drżenie mięśni, hipowentylacja z krótkotrwałym bezdechem, czkawka podczas samodzielnego oddychania i podczas oddychania przez maskę, reakcje alergiczne i rzekomo alergiczne, np. skurcz oskrzeli i skurcz krtani, zmiany skórne w postaci wysypki i obrzęku a także reakcje psychiczne w postaci euforii, marzenia i koszmary senne. [16]

Przedawkowanie leku objawia się nagłym spadkiem ciśnienia krwi, które może prowadzić

do wstrząsu, a następnie do obrzęku płuc, oraz nagłym obniżeniem temperatury ciała. Może to spowodować trwałą niewydolność oddechową u pacjenta.

4.2 Propofol

Propofol jest organicznym związkiem chemicznym należącym do grupy fenoli.

Jest używany do indukcji i podtrzymania znieczulenia ogólnego w postaci dożyłnej jako lek o działaniu sedacyjno- nasennym. Jest lekiem szeroko stosowanym do wprowadzenia pacjenta zaintubowanego w stan sedacji na Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej. Propofol jest stosowany także do świadomej sedacji w zabiegach diagnostycznych i chirurgicznych. [17] Bardzo często używany jest w połączeniu z benzodiazepinami i opioidami. W dużym stopniu Propofol zastąpił Tiopental, w zakresie indukcji znieczulenia z powodu szybszego, bardziej łagodnego i mniej powikłanego okresu wybudzenia pacjenta. [8]

Do działań niepożądanych Propofolu zaliczamy: hipotensja, lokalne dolegliwości bólowe w miejscu iniekcji, przemijający bezdech po podaniu dawek indukcyjnych, głęboka sedacja przy zastosowaniu małych dawek leku, łagodnie wyrażone ruchy miokloniczne, drgawki, łagodnie nasiloną euforię, halucynacje zespół propofolowy. [18]

Zespół Propofolowy- Propofol Infusion Syndrome (PRIS)

Jest to rzadkie, ale poważne i często śmiertelne powikłanie zastosowania Propofolu, które rozwija się po podaniu długotrwałych wlewów w wysokich dawkach. Zespół propofolowy objawia się kardiomiopatią, kwasicą metaboliczną, hiperkaliemią, hiperlipidemią i rhabdomyolizą i może prowadzić do niewydolności nerek i serca, a ostatecznie do zgonu. [18,19]

Postępowanie w PRIS polega na przerwaniu wlewu Propofolu. Możliwości leczenia są jednak ograniczone i zwykle mają charakter wspomagający, w tym hemodializa ze wspomaganie krążenia i oddechu.

Zastosowania Propofolu poza wskazaniami: OFF LABEL USE. Stan padaczkowy- oporny u dzieci i dorosłych oraz leczenie opornych na leczenie nudności i wymiotów pooperacyjnych. [17]

4.3 Etomidat

Lek nasenny, pochodna imidazolu, którego działanie pojawia się szybko, ale też krótko trwa. Etomidat powoduje zmniejszenie zapotrzebowania zużycia tlenu przez mózg, co czyni go idealnym lekiem podczas zabiegów neurochirurgicznych w celu zmniejszenia ciśnienia śródczaszkowego. W porównaniu do Propofolu i Tiopentalu ze względu na wyjątkowo łagodne działanie hemodynamiczne Etomidat okazał się przydatny do indukcji znieczulenia ogólnego u pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym oraz pacjentów z zaburzeniami czynności serca. [20]

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: zmniejszenie poziomu aldosteronu, zmniejszenie poziomu kortyzolu, niekontrolowane ruchy mięśni (mioklonie), jednak wcześniejsze podanie Midazolamu lub opioidów redukuje lub całkiem niweluje ten efekt, nudności, wymioty, bóle głowy, bezdech, który może wystąpić po podaniu dużych dawek Etomidatu, ból w miejscu wstrzyknięcia. [21,22]

4.4 Ketamina

Lek ten zajmuje szczególną pozycję między środkami indukującymi z jednej strony a narkotycznymi lekami przeciwbólowymi z drugiej. [23]. Jest to pochodna fencyklidyny. Działa na receptory opioidowe, oraz antagonistycznie na receptory NMDA (receptory N-metylo-d-asparaginowe). [24]

Ketamina jest anestetykiem dysocjacyjnym, który oprócz wywoływania narkozy i sedacji działa przeciwbólowo. Ketaminę stosuje się jako lek wprowadzający do znieczulenia ogólnego. Jest ona bardzo popularna na całym świecie, ponieważ szybko powoduje działanie amnestyczne, uspokajające i przeciwbólowe. Posiada również inne korzystne cechy wtórne takie jak: rozszerzenie oskrzeli, i utrzymanie zarówno odruchów dróg oddechowych, jak i napięcia współczulnego układu nerwowego. Najnowsze badania nad ketaminą zakładają możliwość, że działa ona również neuroprotekcijnie i przeciwzapalnie. [25,26]

Wśród działań niepożądanych mogą pojawić się: ślinotok, wzmożone napięcie mięśniowe, oczopląs, nudności, wymioty, stan splątania halucynacje, wzrost ciśnienia krwi, przyspieszony oddech, koszmary nocne, wysypka. [27]

5. Anestetyki wziewne

Wziewne anestetyki stosowane są do indukcji a także podtrzymania znieczulenia ogólnego. Są to leki w postaci lotnej i do ich podania niezbędne jest posiadanie specjalnej aparatury i sprzętu takiego jak maski twarzowe czy parowniki. Do tej pory mechanizm ich działania został poznany tylko w niewielkim zakresie. Wiadome jest, że działają na poziomie OUN blokując nocyceptywne impulsy w rdzeniu kręgowym, co hamuje ich transmisję do mózgu oraz zmniejsza aktywność ośrodków czuwania i minimalizuje możliwość wybudzenia chorego i uruchomienia procesów pamięciowych. [28]. Anestetyki wziewne są pobierane przez płuca a następnie transportowane do tkanek drogą krwionośną. Leki te po podaniu wywołują amnezję oraz unieruchomienie pacjenta podczas zabiegu. Wziewne anestetyki mogą być podane samodzielnie lub w połączeniu z lekami znieczulającymi dożylnymi. Obecnie w większości przypadków stosuje się mieszane znieczulenie, ze względu na wyższy profil bezpieczeństwa, aczkolwiek istnieją wyjątki, gdzie wyłącznie wziewna narkoza jest wskazana lub preferowana. Wymienia się tutaj grupę pacjentów otyłych, pacjentów pediatrycznych, geriatrycznych oraz przypadki, kiedy intubacja jest niemożliwa lub trudna do przeprowadzenia. Podczas samodzielnego znieczulenia wziewnego, ten sam anestetyk lotny stosowany jest do indukcji oraz podtrzymania narkozy.[29,30]

Leki anestetyczne wziewne charakteryzują się dużym profilem bezpieczeństwa oraz łatwą sterowalnością głębokości znieczulenia, jednakże podawane jako jedyny lek znieczulający podczas operacji wymagają większych dawek i przez to mogą generować więcej działań niepożądanych. [7,29,32]. Jednym z najczęstszych efektów ubocznych są dolegliwości ze strony układu pokarmowego takie jak wymioty i nudności pooperoacyjne. Mogą być one jednak niwelowane poprzez podanie leków p/wymiotnych Metoklopramidu lub Ondasetronu. [7]

Kolejnym efektem ubocznym, znacznie poważniejszym od poprzedniego to wystąpienie hipertermii złośliwej. Jest to bardzo rzadkie dziedziczne zaburzenie występujące po podaniu wziewnych anestetyków, najczęściej Halotanu. Charakteryzuje się podwyższoną temperaturą ciała, tachykardią, kwasicyą metaboliczną, hiperkalemią oraz rabdomiolizą i sztywnością mięśni. Jest to stan zagrażający życiu i wymagający podjęcia natychmiastowej interwencji lekarskiej. W pierwszej kolejności zaprzestaje się podawania leków

wziewnych powodujących ten stan ,a następnie podaje się dożylnie Dantrolen , prowadzi się do wzmożonej diurezy poprzez zwiększoną podaż płynów oraz chłodzi się pacjenta zimnymi okładami. [30,31]

Bezwzględny przeciwwskazaniem do zastosowania wziewnych leków znieczulających jest prawdopodobieństwo wystąpienia w/w hipertermii złośliwej. Hipowolemia lub podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe uważa się również za sytuację, gdzie warto rozważyć wykluczenie podania wziewnych anestetyków z narkozy. [32]

Anestetyki wziewne omówione poniżej różnią się między sobą rozpuszczalnością we krwi,siłą działania oraz szybkością wprowadzenia w narkozę i powrotu do zdrowia po operacji. [33]

5.1 Podtlenek azotu

Jest to bezwonny, bezbarwny gaz stosowany do znieczulenia od bardzo dawna. Jako jeden z dwóch gazów stosowanych do wprowadzenia w narkozę posiada właściwości analgetyczne, co zdecydowanie jest jego dużą zaletą. Ze względu na małą siłę działania oraz dostępność anestetyków wziewnych nowszej generacji, podtlenek azotu jest obecnie coraz rzadziej stosowany. W znieczuleniu ogólnym jest podawany zazwyczaj jako uzupełnienie w połączeniu z innymi anestetykami. Posiada szybki początek działania oraz równie szybko i łatwo następuje wybudzenie pacjenta. Z uwagi na ryzyko niedotlenienia tkanek, używa się go w połączeniu z tlenem. Warto nadmienić ,że na poważne skutki uboczne spowodowane częstą ekspozycją na podtlenek azotu takie jak supresja szpiku kostnego, narażony jest głównie personel sali operacyjnej. Pacjenci po krótkotrwałym lub jednorazowym podawaniu tego gazu zazwyczaj tolerują go dobrze, w niewielkim stopniu notuje się depresyjny wpływ na układ krążenia. Czasami po wybudzeniu z narkozy mogą pojawić się bóle głowy, ospałość czy wymioty. [34,35]

Podtlenek azotu nazywany jest gazem rozweselającym i oprócz zastosowania w znieczuleniu ogólnym, używa się go w mniejszych dawkach w stomatologii w celu zniwelowania bólu i niepokoju podczas zabiegów dentystycznych. [36]

5.2 Sewofluran

Stosowany do indukcji znieczulenia oraz jego podtrzymania zarówno w anestezjologii pediatrycznej jak i u osób dorosłych. Najbardziej istotną cechą Sewofluranu jest jego niewielka rozpuszczalność we krwi. Powoduje to szybkie wchłanianie i wprowadzenie do znieczulenia, lepszą sterowalność głębokością narkozy a także szybką eliminację leku i łatwe wybudzenie pacjenta. Poprzez zwiększenie głębokości znieczulenia możliwe jest zaintubowanie pacjenta bez użycia leków zwiotczających mięśnie. Jest stosowany w planowych operacjach a także gdy konieczne jest szybkie osiągnięcie stanu znieczulenia u chorego.[37,38,39]. Udowodniono również, że Sewofluran posiada protekcyjne działanie na mięsień sercowy. [41]

Wśród efektów ubocznych Sewofluranu wylicza się pooperacyjne bóle głowy, nudności i wymioty oraz ryzyko wystąpienia zespołu hipertermii złośliwej u osób obciążonych genetycznie. Lek ten powoduje również obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Zbyt drastyczny spadek ciśnienia może być wywołany za dużą dawką anestetyku i wymaga zmniejszenia stężenia podawanego leku. Podobnie jak z innymi lekami znieczulającymi u pacjentów z chorobą wieńcową oraz niedociśnieniem tętniczym powinno się stale monitorować parametry hemodynamiczne aby nie nastąpiło niedokrwienie serca. Sewofluran może również powodować nefrotoksyczność ze względu na szybki metabolizm i eliminację leku.[39]. Pomimo wymienionych działań niepożądanych, Sewofluran ogólnie uważany jest za lek dużym profilu bezpieczeństwa dobrze tolerowany przez pacjentów dorosłych i pediatrycznych. [38,40]

5.3 Izofluran

Jest izomerem Enfluranu. Jest obecnie najsilniej działającym wziewnym lekiem anestetycznym. Stosowany do wprowadzenia i podtrzymania znieczulenia, jednak ze względu na drażniący, ostry zapach rzadziej stosuje się go do indukcji. Izofluran działa hamująco na układ oddechowy, dlatego wymagana jest ścisła obserwacja i kontrola oddychania podczas operacji. Podobnie jak inne wziewne leki znieczulające, Izofluran rozszerza naczynia krwionośne, powodując spadek ciśnienia krwi zależny od dawki. Połączenie Izofluranu z podtlenkiem azotu skutkuje zmniejszeniem niedociśnienia tętniczego. Izofluran może powodować zespół „podkradania wieńcowego”, czyli

zmniejszenie przepływu krwi przez naczynia wieńcowe. Jest to szczególnie ważne u pacjentów znieczulanych z chorobą wieńcową, kiedy to parametry hemodynamiczne powinny być ściśle monitorowane aby nie doszło do niedokrwienia serca. [42,43,45] Pomimo możliwości działań niepożądanych ze strony układu krążenia, Izofluran jest uważany za lek dobrze podtrzymujący funkcje sercowo-naczyniowe i jest często stosowany w kardioanestezji. [44]. Izofluran zwiększa siłę działania niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie. W okresie pooperacyjnym Izofluran powoduje podobne działania niepożądane jak większość wziewnych anestetyków. [45]

5.4 Desfluran

Został wprowadzony do użycia w Polsce w 2003 roku. Ze względu na właściwości drażniące drogi oddechowe takie jak kaszel i kurcz głośni nie jest stosowany do indukcji znieczulenia u dzieci. [47]. Desfluran słabym potencjałem działania, dlatego podczas znieczulenia wymagane są jego duże stężenia.[10] Poza Ksenonem, Desfluran charakteryzuje się najniższą wśród anestetyków lotnych rozpuszczalnością we krwi, dlatego też indukcja znieczulenia i wybudzanie w przypadku tego leku następują szybko, co jest niewątpliwie jego zaletą. Ponadto, właściwość ta pozwala na bardzo dokładną ocenę i kontrolę głębokości anestezji. Badania wskazują na szybszy początkowy powrót do zdrowia oraz lepszy stan ogólnej świadomości pacjenta zaraz po wybudzeniu po podaniu Desfluranu w porównaniu do innych anestetyków lotnych. Wpływa to korzystnie na przebieg okresu postoperacyjnego. [46,48] Desfluran zwiększa szybkości przepływu w naczyniach mózgowych, dlatego u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym powinien być stosowany ostrożnie i pod ścisłą kontrolą. [47] Podobnie jak Sewofluran posiada działanie kardioprotekcyjne. [48]

Desfluran, podobnie jak inne anestetyki wziewne może powodować działania niepożądane. Wśród nich wymienia się: wymioty, nudności, bóle głowy, podwyższone ciśnienie krwi, ból lub podrażnienie gardła, ślinotok. [49]

5.5 Enfluran

Enfluran, kolejny wziewny anestetyk, obecnie już nie stosowany bądź stosowany rzadko, ze

względu na pojawienie się nowszych leków, o korzystniejszych właściwościach i mniejszym stopniu wystąpienia działań ubocznych. oprócz działań niepożądanych wspólnych dla wszystkich anestetyków wziewnych, Enfluran nasila działanie leków zwiotczających mięśnie. Zwiększa ciśnienie wewnątrzczaszkowe a także zmniejsza kurczliwość i rzut serca. W czasie znieczulenia Enfluranem, niekiedy poziom glukozy we krwi się podwyższa i występują drżenia mięśni, dlatego nie zaleca się stosowania go u diabetyków. Wybudzenie ze znieczulenia Enfluranem jest trudniejsze i zwykle trwa dłużej w porównaniu do nowszych leków znieczulających. [50,51]

5.6 Halotan

Jest fluorowcową pochodną etanu stosowaną do znieczulenia ogólnego, działa usypiająco. Obecnie rzadziej stosowany, ponieważ do leczenia zostały wprowadzone bezpieczniejsze środki nowszej generacji. Jest on najlepiej rozpuszczalny ze wszystkich anestetyków wziewnych i dlatego czas wybudzania po jego zastosowaniu jest długi. Halotan jest przeciwwskazany u pacjentów u których może wystąpić zjawisko hipertermii złośliwej. [52,53,55]. Odchodzenie od znieczulenia Halotanem jest spowodowane w dużym stopniu jego hepatotoksycznością mogącą doprowadzić do niewydolności wątroby. Wśród działań niepożądanych Halotanu należy wymienić niestabilność krążeniowo- oddechową objawiającą się bradykardią oraz zmniejszenie objętości wyrzutowej serca. [52,55]

Przypuszcza się, że mechanizm działania Halotanu jest ściśle powiązany z wiązaniem z jonami potasowymi w neuronach cholinergicznym a także z wiązaniem się z jonami wapniowymi. [54]

W krajach dobrze rozwiniętych Halotan został wycofany z użytku jako lek anestetyczny.

6. Opioidy– narkotyczne leki p/bólowe

Opioidy to narkotyczne leki przeciwbólowe, to grupa leków, występujących naturalnie w maku lekarskim (Papaver Somniferum). Niektóre z nich wytwarzane są bezpośrednio z rośliny (morfina, kodeina, papaweryna) pozostałe zaś syntetycznie i półsyntetycznie (Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil, Oksykodon). [56]. Stosowane w znieczuleniu ogólnym, hamują odczuwanie bólu w stopniu zależnym od dawki. Oprócz działania analgetycznego,

leki narkotyczne hamują perystaltykę jelit, powodują zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zatrzymanie moczu, zmianę stopnia świadomości, sny, przewidzenia.

Opioidy dzielimy oddziałujące na OUN oraz na te, które tego działania nie mają przez co nie działają narkotycznie. Opioidy mające efekt na OUN charakteryzują się bardzo silnym działaniem przeciwbólowym, stąd podawane są podczas operacji jako jedna ze składowych znieczulenia dożylnego oraz w okresie pooperacyjnym w celu złagodzenia bólu. [57] Opioidy działają na receptory opioidowe typu μ , δ oraz κ , znajdujące się w mózgu, rdzeniu kręgowym oraz w tkankach obwodowych. Ze względu na umiejscowienie receptorów rozróżniamy mózgowe, rdzeniowe i obwodowe działanie opioidów. Jest wiadome, że leki te różnią się między sobą zakresem swojego działania, między innymi ze względu na różne właściwości fizykochemiczne a także powinowactwo do różnych receptorów opioidowych. [57]

Receptory μ (μ) (agonista morfiny) znajdują się głównie w pniu mózgu i przyśrodkowym wzgórzu. Receptory μ są odpowiedzialne za analgezję, depresję oddechową, euforię, uspokojenie, zmniejszoną motorykę przewodu pokarmowego i uzależnienie fizyczne. Receptory κ (κ) znajdują się w obszarze limbicznym i innych obszarach międzymózgowia, pniu mózgu i rdzeniu kręgowym i są odpowiedzialne za analgezję kręgosłupa, sedację, duszność, uzależnienie, dysfориę i depresję oddechową.

Receptory delta (δ) są zlokalizowane głównie w mózgu i ich działanie nie jest dobrze zbadane. Mogą być odpowiedzialne za efekty psychomimetyczne i dysforyczne.

Opioidowe leki przeciwbólowe stosowane w anestezjologii podaje się głównie drogą dożylną. Jednak wykazano inne techniki podawania, w tym podawanie zewnątrzoponowe, dooponowe, przezskórne i donosowe. [57,58]

Niestety opioidy mają bardzo silny potencjał uzależniający. Z roku na rok rośnie liczba osób uzależniona od syntetycznych opioidów. Dotyczy to przede wszystkim osób przyjmujących te leki z powodów psychicznych, bądź rozrywkowych. Przyjmowanie opioidów z powodów medycznych jest obarczone znacznie mniejszym ryzykiem uzależnienia, gdyż odbywa się pod ścisłą kontrolą lekarza i objawy „odstawienne”, są znacznie łagodniejsze bez tzw. głodu opiatowego. Zażycie dużych dawek w przypadku osób uzależnionych powoduje depresję ośrodka oddechowego oraz niedociśnieniem co w konsekwencji może zakończyć się śmiercią. W przypadku zatruc lekami narkotycznymi podawany jest Naloxone lek o

działaniu antagonistycznym do receptorów opioidowych. Przywraca on pracę ośrodka oddechowego oraz normalizuje ciśnienie krwi. Używany jest w anestezjologii dla odwrócenia działania leków narkotycznych . [57,58]

6.1 Fentanyl

Fentanyl jest syntetycznym opioidem, działającym silnie p/bólowo. Podobny do morfiny, jednakże wykazuje prawie 100 razy silniejsze działanie . Dawka 100 mcg wywołuje efekt równoważny z podaniem 10 g morfiny. Klinicznie najczęściej stosuje się go jako środek uspokajający u intubowanych pacjentów, a także w ciężkich przypadkach bólu u pacjentów z niewydolnością nerek z powodu jego pierwotnej eliminacji wątrobowej. Gdy jest stosowany jako środek uspokajający u pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej, podawany jest w dużych dawkach. [61]

Fentanyl działa na podklasę receptorów opioidowych M_{μ} , zlokalizowanych w mózgu powodując znieczulenie. Po dożylnym podaniu Fentanylu początek działania jest niemal natychmiastowy, natomiast działanie przeciwbólowe oraz depresja oddechowa pojawiają się dopiero po kilku minutach od podania. [60]

Wśród najczęstszych działań niepożądanych Fentanylu wymienia się : euforia, splątanie, depresja oddechowa , senność, nudności, w dużych dawkach wymioty, zaburzenia widzenia, dyskineza, omamy, „narkotyczne majaczenie”, zaparcia, niedrożność jelit, sztywność mięśni, zaparcia, tolerancja farmakologiczna, uzależnienie, utrata przytomności, niedociśnienie, śpiączka, a nawet śmierć. [61]

Silne właściwości narkotyczne Fentanylu powodują, że jest to lek bardzo uzależniający. W anestezjologii Fentanyl podaje się dożylnie, podpajęczynówkowo i zewnątrzoponowo. Dwa ostatnie znalazły zastosowanie w zabiegach ginekologicznych w tym do znieczulania podczas porodu, oraz w zabiegach urologicznych. W oddziałach intensywnej terapii stosowany jest do analgosedacji w połączeniu z benzodiazepinami.

6.2 Remifentanyl

Remifentanyl to pochodna Fentanylu, syntetyczny opioid . Stosowany podobnie jak Fentanyl do zabiegów, gdzie wymagany jest silny efekt analgetyczny, jednakże

przeciwwskazany jest do podawania zewnątrzoponowego i podpajęczynówkowego, ze względu na zawartość glicyny. Remifentanyl może być podawany wyłącznie dożylnie. [65]

Remifentanyl jest agonistą receptora opioidowego μ o szybkim początku, maksymalnym działaniu oraz krótkim czasie działania, i bardzo dobrej sterowności.[63]. Dzięki szybkiemu metabolizmowi nie kumuluje się w organizmie przez co bardzo rzadko dochodzi do przedawkowania. Jest szeroko stosowany w chirurgii jednodniowej, sedacji proceduralnej, w celu skrócenia czasu rekonwalescencji oraz wszędzie tam, gdzie wymagana jest jak największa kontrola działania opioidów. Chętnie stosowany do indukcji analgezji regionalnej podczas porodu. W połączeniu z Propofolem jest stosowany do infuzji kontrolowanej docelowo (automatyczne dozowanie leków dożylnych przez pompę infuzyjną podczas operacji). [62,64]. Działanie analgetyczne Remifentanylu zaczyna się już po 30 sekundach od podania, a szczyt działania pojawia się po 1,5-2 minutach. Zakończenie działania jest również szybkie i trwa od 5 do 10 minut po zakończeniu wlewu. [64]

Najczęstsze działania niepożądane Remifentanylu: sztywność mięśni szkieletowych, nudności wymioty, bradykardia, dreszcze pooperacyjne, obniżenie ciśnienia tętniczego podczas zabiegu i wzrost ciśnienia w okresie pooperacyjnym, trudności z oddychaniem. [65]

6.3 Sufentanyl

Kolejny syntetyczny opioid oraz pochodna Fentanylu. Oprócz znieczulenia ogólnego, Sufentanyl stosuje się również w leczeniu bólu pooperacyjnego, ze względu na wyższy indeks terapeutyczny niż inne opioidy oraz mniejszą częstotliwość występowania depresji układu oddechowego. [66] Często używany pooperacyjnie u pacjentów uzależnionych od opiatów, u których łagodniej działające pochodne nie dają pożądanego efektu analgetycznego, ze względu na wytworzoną tolerancję. Sufentanyl cechuje się większym powinowactwem do receptorów opioidowych, przez co jego działanie jest około 10 razy silniejsze niż Fentanylu. Ponadto w porównaniu z innymi opiatami Sufentanyl posiada doskonały margines bezpieczeństwa, oraz mniej skutków ubocznych, między innymi nie powodując zapaści oddechowej i niestabilności sercowo-naczyniowej. Ze względu na ostatnią cechę, stosuje się go często podczas operacji serca oraz u pacjentów z zaburzeniami kardiologicznymi. [67]

6.4 Alfentanyl

Pochodna Fentanylu, syntetyczny opioid. Jest stosowany jako jeden z kilku leków w znieczuleniu ogólnym. Alfentanyl działa krócej i około 10 razy słabiej niż Fentanyl. Z tego powodu jest dedykowany krótszym operacjom lub zabiegom ambulatoryjnym. Lek nie jest dostępny do używania na terenie Polski. [68,69]

7. Leki zwiotczające mięśnie

Leki zwiotczające mięśnie to leki powodujące paraliż mięśni potrzebny do przeprowadzenia wielu operacji, gdzie szczególnie ważne jest unieruchomienie pacjenta. Dotyczy to najczęściej zabiegów wykonywanych na dużym obszarze ciała np. w obrębie jamy brzusznej. Intubacja dotchawicza pacjenta jest często czynnością towarzyszącą użyciu tychże leków. Wykonywana jest w celu podtrzymania drożności dróg oddechowych podczas zabiegu, lub u pacjentów w stanie krytycznym przebywających na oddziałach Intensywnej Terapii. Leki zwiotczające mięśnie podawane są zaraz po uzyskaniu znieczulenia pacjenta, po uprzedniej aplikacji leków nasennych i p/bólowych. [70,77]. Zwiotczenie mięśni występuje najpierw w obrębie twarzy. Następnie paraliż obejmuje mięśnie kończyn, tułowia i w ostatniej kolejności przeponę i mięśnie międzybrowe. [71]

Niestabilność jaka charakteryzuje leki zwiotczające mięśnie powoduje resztkowy paraliż w czasie pooperacyjnym. Jest to stan, w którym blokada nerwowo-mięśniowa nie ustąpiła całkowicie. Przyczynia się to z kolei do wystąpienia powikłań ze strony układu oddechowego mogących prowadzić do ciężkich stanów a nawet do śmierci pacjenta. Resztkowy paraliż mięśni w okresie pooperacyjnym związany jest przede wszystkim z indywidualnymi czynnikami pacjenta. Nie da się uniknąć jego wystąpienia całkowicie, jednakże dokładny wywiad anestezyjologiczny i ostrożne dobranie dawek minimalizuje zachorowalność i śmiertelność związaną z podaniem znieczulenia. [72]

Leki zwiotczające mięśnie stosowane w anestezyjologii dzielimy na dwie grupy ze względu na różny mechanizm działania.

- Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie
- Depolaryzujące leki zwiotczające mięśnie

8. Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie (NLZM), kuraryny- otrzymywane z kurary – neurotoksyny znajdującej się w w grupie roślin o nazwie Kulczyba. [73]. Są to leki stosowane wyłącznie w leczeniu zamkniętym. Blokują przewodnictwo nerwowo mięśniowe, nie powodując depolaryzacji płytki motorycznej. Zasada ich działania polega na wiązaniu się z acetylocholinowymi receptorami nikotynowymi znajdującymi się w zakończeniach mięśni szkieletowych, uniemożliwiając przy tym wiązanie z acetylocholiną. Innymi słowy, NLZM są odwracalnymi antagonistami receptora acetylocholino, zapobiegają połączeniu się acetylocholino z receptorami w mięśniu co powoduje brak możliwości jego skurczu a w konsekwencji zwiotczenie. [74,75]

Stosowane są podczas operacji i zabiegów wymagających relaksacji ściany klatki piersiowej i mięśni przepony oraz do prowadzenia kontrolowanego oddechu z respiratora pacjentów IT. [76]

Wśród działań niepożądanych najbardziej należy zwrócić uwagę na wpływ tych leków na układ sercowo-naczyniowy. Część NLZW w mniejszym lub większym stopniu wpływają na uwalnianie histaminy, co z kolei powoduje spadek ciśnienia krwi oraz tachykardię. Mogą również powodować bezdech , depresję ośrodka oddechowego i przedłużony paraliż. U pacjentów intensywnej terapii, którzy byli poddani leczeniem środkami zwiotczającymi przez dłuższy czas częstym działaniem niepożądanym jest miopatia. Osłabienie mięśni utrzymuje się zazwyczaj kilka tygodni po odstawieniu leków. [78,79]

Odwracanie blokady wywołanej przez niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie może nastąpić samoistnie lub przy pomocy leków. Najczęściej stosowanym lekiem jest lekiem stosowanym dla odwrócenia bloku nerwowo-mięśniowego jest Neostygmina. Działanie Neostygminy polega na zwiększeniu stężenia acetylocholino w płytce nerwowo-mięśniowej. Takie samo zastosowanie ma również Sugammadeks, z tą różnicą, że niweluje tylko blokadę wywołaną po podaniu Rokuronium lub Wekuronium. Sugammadeks dzięki swoim właściwościom jest lekiem działającym dużo skuteczniej od powszechnie stosowanej Neostygminy. Po podaniu Sugammadeksu następuje szybki powrót aktywności nerwowo-mięśniowej oraz w dużym stopniu ryzyko wystąpienia paraliżu szczątkowego jest zniwelowane. Ze względu na większą skuteczność lek ten zaleca się podawać pacjentom, u

których istnieje podwyższone ryzyko powikłań pooperacyjnych. [80,81]

Do stosowanych obecnie niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie zaliczamy : Cisatrakurium, Chlorek miwakurium, Bromek rokuronium, Bromek pankuronium. Bromek wekuronium.

8.1 Cisatrakurium

Cisatrakurium (bezylan cisatrakuriowy, cis izomer leku Atakurium), to niedepolaryzujący lek zwiotczający mięśnie o średnim czasie działania. Zaintubowanie pacjenta można rozpocząć około 2 min. po podaniu pierwszej dawki. Oprócz zastosowania podczas operacji, Cisatrakurium wspólnie z lekami sedatywnymi używany jest na oddziałach OIOM-u, w przypadkach gdzie wymagane jest przeprowadzenie wentylacji mechanicznej w celu wspomaganie oddychania.[78,82]

Wymienione wcześniej działania niepożądane NLZM dotyczą również Cisatrakurium, jednak nie występują często. Należy nadmienić, że korzystnym działaniem Cisatrakurium jest brak uwalniania histaminy, dzięki czemu nie ma negatywnego wpływu na układ sercowy. Szczególnie polecany u pacjentów obciążonymi chorobami nerek i wątroby, gdzie pomimo upośledzonej funkcji tych narządów nie dochodzi do kumulacji leku w organizmie. Lek jest eliminowany na drodze hydrolizy Hoffmana, a związany z nią metabolit laundozyna jest wydzielana w mniejszym stopniu niż w przypadku Atrakurium. [78]

W porównaniu do pierwotnego Atrakurium, Cisatrakurium posiada znacznie mniej działań niepożądanych.

8.2 Wekuronium

Wekuronium (bromek wekuronium), należy do grupy leków zwiotczających mięśnie o średnim czasie działania. Ze względu na aktywne metabolity posiadające siłę działania tylko o 20% mniejszą od leku pierwotnego, Wekuronium powinno się unikać u pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby i nerek. Istnieje bowiem ryzyko kumulacji, przedawkowania i przedłużonego zwiotczenia mięśni. Zalecany jest natomiast u pacjentów z chorobami układu krążenia, ponieważ w najmniejszym stopniu wpływa na uwolnienie histaminy. Spośród wszystkich NLZM, Wekuronium jest uważany za lek o wysokim profilu

bezpieczeństwa. [78,83]

8.3 Rokuronium

Rokuronium (bromek rokuronium), oprócz zastosowania w podczas planowych zabiegów, używany jest do przeprowadzenia szybkiej intubacji w sytuacjach nagłych ze względu na prawie natychmiastowy początek działania (1-2 min), oraz kiedy chlorek suksametonium jest przeciwwskazany. [84]

Rocuronium jest lekiem bezpiecznym jeśli chodzi o wpływ na układ naczyniowo-sercowy. Powikłania krążeniowe zdarzają się niezwykle rzadko w porównaniu z Miwakurium i Atrakurium. Zdarza się, że po Rocuronium dochodzi do pojawienia się szcążkowego paraliżu w okresie pooperacyjnym, opisanego powyżej jako wspólny efekt wywierany niekiedy przez NLZM. Osłabienie mięśni może wystąpić po długotrwałym wlewie Rocuronium, szczególnie u pacjentów obciążonych innymi chorobami i przyjmującymi leki sterydowe. [85]

Użycie OFF LABEL:

Zapobieganie dreszczom u pacjentów po resuscytacji serca po powrocie spontanicznego krążenia podczas hipotermii terapeutycznej. [85]

8.4 Miwakurium

Miwakurium (chlorek miwakurium), jest najkrócej działającym dostępnym obecnie NLZM, o szybkim początku działania stosowanym do niedługich zabiegów. Lek ten został zatwierdzony do zastosowania w anestezjologii dziecięcej ze względu na małą liczbę powikłań pooperacyjnych. Powoduje niewielki stopień uwalniania histaminy, aczkolwiek udowodniono, że u dzieci jej uwalnianie jest o wiele mniejsze niż u dorosłych. Dużym atutem stosowania Miwakurium jest szybka rekowalescencja, brak kumulacji i niski procent działań niepożądanych związanych z NLZM. [86]

8.5 Pankuronium

Pankuronium (bromek pankuronium), posiada długi czas oraz powolny początek działania. Wskazania do stosowania Pankuronium są takie same jak innych NLZM, czyli rozluźnienie

mięśni krtani, mięśni szkieletowych oraz klatki piersiowej w celu zapewnienia chirurgowi optymalnych warunków do przeprowadzenia operacji.[78,87,88].

Ze względu na pojawienie się leków zwiotczających mięśnie nowszej generacji, Pankuronium nie jest obecnie lekiem często stosowanym. Spowodowane jest to również jego długim czasem eliminacji, co może prowadzić do postoperacyjnej kumulacji w organizmie i przedłużenia działania, szczególnie u pacjentów z chorobami nerek. U pacjentów w ciężkich stanach, posiadających inne choroby, działania niepożądane po podaniu Pankuronium takie jak miopatia i polineuropatia mogą być bardziej nasilone, niż u osób nie obciążonych. [76, 87]

8.6 Atrakurium

Atrakurium (benzenosulfonian atrakurium), to lek zwiotczający mięśnie zaliczany do leków niedepolaryzujących o średnim czasie działania. [78]. Wskazania do stosowania Atrakurium są takie same jak pozostałych leków z rodziny zwiotczających mięśnie. Atrakurium nie wykazuje tendencji do kumulacji, dzięki temu jest uważany za lek o wysokim profilu bezpieczeństwa jeśli chodzi o paraliż resztkowy. Początek działania pojawia się po około 3 min. i trwa do około 1 godz. Eliminacja tego leku , podobnie jak Cisatracurium występuje poprzez nieenzymatyczną hydrolizę Hoffmana, bez udziału wątroby i nerek. Jest więc to lek polecany szczególnie pacjentom cierpiącym na choroby i inne dysfunkcje tych narządów. Najczęstsze działania niepożądane Atrakurium związane są z wydzielaniem substancji o nazwie Laudanozyna, która jest metabolitem powstającym na drodze eliminacji Hoffmana. Ma ona niekorzystny wpływ na układ sercowo- naczyniowy powodując bradykardię i spadek ciśnienia krwi. [89]

W przeciwieństwie do nowszego Cisatracurium, Atrakurium powoduje w niewielkim stopniu uwalnianie histaminy. [78]

9. Depolaryzujące leki zwiotczające mięśnie

Zwane inaczej pseudokurarynami, są agonistami acetylocholin. Mechanizm ich działania polega na blokowaniu przewodnictwa nerwowo-mięśniowego powodując depolaryzację płytki motorycznej Agonistyczne działanie depolaryzujących leków zwiotczających mięśnie wiąże się z uaktywnieniem mięśnia i wstępnie dochodzi do jego skurczu , następnie

następuje moment depolaryzacji, a kiedy mięsień jest już odporny na uwalnianą acetylocholinę następuje jego zwiotczenie. [90]

9.1 Suksametonium

Najbardziej znanym depolaryzującym środkiem zwiotczającym mięśnie jest Suksametonium (chlorek suksametonium, Sukcynylocholina) . Podobnie jak wszystkie leki zwiotczające mięśnie powiązana jest budową chemiczną z acetylocholiną. Działanie chlorku suksametonium polega na wiązaniu się z receptorami postsynaptycznymi acetylocholinę i blokadzie tych receptorów co z kolei powoduje porażenie mięśni. Sukcynylocholina jest preferowana w zabiegach, gdzie potrzebna jest szybka intubacja pacjenta przeważnie w sytuacjach nagłych. Początek działania jest szybki i czas. Jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych jakie mogą wystąpić po podaniu Chlorku suksametonium jest hipertermia złośliwa. Dochodzi wówczas do gwałtownego, niekontrolowanego wzrostu temperatury ciała, kwasicy metabolicznej, zaburzeń rytmu serca oraz rabdomiolizy. Jest to stan zagrażający życiu i konieczne w tej sytuacji jest podanie Dantrolenu, leku odwracającego działanie Sukcynylocholinę. Wśród często występujących działań niepożądanych Sukcynylocholinę można wymienić hiperkalemię. Narażeni są na nią szczególnie pacjenci długotrwanie unieruchomieni, po urazach mięśni, z chorobami nerwowo-mięśniowymi, zapaleniem mózgu, posocznicy i ostrą niewydolnością nerek. Podwyższony poziom potasu prowadzi do zaburzeń rytmu serca, co w konsekwencji może doprowadzić nawet do zatrzymania krążenia. Ze względu na szybki początek i krótki czas działania Sukcynylocholina jest idealna do stosowania w sytuacjach nagłych, jednak działania niepożądane jakie powoduje przyczyniają się do coraz większej wśród anestezjologów popularności niedepolaryzujących leków zwiotczających [91,92].

PODSUMOWANIE

Znieczulenie ogólne jest uważane za bezpieczny zabieg i większość ludzi, nawet z poważnymi schorzeniami może być poddana narkozie , oczywiście po uprzedniej konsultacji anestezjologicznej. W rzeczywistości ryzyko powikłań jest ściślej związane z rodzajem zabiegu i ogólnym stanem zdrowia fizycznego, a nie z rodzajem znieczulenia.
[94]

W anestezjologii obecnie zmierza się do uzyskania rezultatu jak najkrótszego obciążania organizmu mieszanką leków znieczulających przy jednoczesnym zniwelowaniu bólu. Stosuje się precyzyjnie wlewy i wyliczone dawki, a kiedy nie jest to już potrzebne, zatrzymuje się podaż leku. Cały czas na podstawie dotychczasowych doświadczeń i znajomości farmakokinetyki środków znieczulających, opracowywane są nowe, ulepszone leki, które w porównaniu z lekami starszych generacji posiadają wyższy profil bezpieczeństwa i mniej działań niepożądanych. Jednakże ,pomimo zaawansowanych technik i ogromnej wiedzy, poszukiwania idealnych leków anestetycznych, w pełni bezpiecznych dla organizmu nadal trwają.[93]

Bibliografia

1. Are opioids indispensable for general anaesthesia? Talmage D. Egan , 127-135, June 01, 2019.
2. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice, Brown, Emery N. MD, PhD, Pavone, Kara J. BS, Naranjo, Marusa MD , 1246-1258, 2018.
3. <https://health.ucsd.edu/specialties/anes/Pages/regional-nerveblock.aspx>
4. <https://www.longdom.org/scholarly/surgical-anesthesia-journals-articles-ppts-list-4104.html>
5. <https://www.pl/artykuly/znieczulenie-w-anestezjologii-rodzaje-miejscowe-ogolne,69553.html>, 2021.
6. <https://www.imedpub.com/scholarly/general-anesthesia-journals-articles-ppts-list.php>
International Journal of Anesthesiology and Pain Medicine , 2021.
7. <https://edraubran.pl/ssl/book-sample-file/anestezjologia-larsen-tom-1/pdf/anestezjologia-larsen-t1.pdf>, 2018.
8. Praca doktorska : Wpływ Remifentanylu i Fentanylu na farmakokinetykę Sewofluranu u pacjentek posiadających zabiegom ginekologicznym metodą laparoskopową. Magdalena Olejniczak-Rabinek, 2011.
9. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/anesthesia/about/pac-20384568>. 2019
10. <https://zfc.wum.edu.pl/sites/zfc.wum.edu.pl/files/Leki%20anestetyczne2.pdf>. Leki anestetyczne Adam Nawrocki, Paweł Koziół, 2011.
11. <https://www.wbbib.uj.edu.pl/documents/41648/136458727/D2+W4.pdf/0ec53db4-89fd-40c9-8472-99479631ea19>
12. <https://www.aptekarzypolski.pl/wiedza/12-2015-nowoczesna-anestezjologia>.
13. Guerin Smith; Jason R. D'Cruz; Bryan Rondeau; Julie Goldman. General Anesthesia for Surgeons. 2020.
14. <http://www.medicines.si/wp-content/uploads/2012/09/Essential-Anesthesia-From-Science-to-Practice-1st-ed.-2004-Pg.pdf>
15. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00599>
16. Thiopental(Tiopental) Karta charakterystyki produktu leczniczego CHPL.
17. Thomas B. Folino; Erind Muco; Anthony O. Safadi; Lance J. Parks. Propofol. 2020.
18. Andrés Ricardo Pérez Riera, Augusto Hiroshi Uchida, Edgardo Schapachnik, Sergio Dubner, Celso Ferreira Filho , Celso Ferreira Zespół propofolowy i elektrokardiograficzna fenokopia zespołu Brugadów. 2010, 221-227.
19. Michel-Macías C, Morales-Barquet DA, Reyes-Palomino AM, Machuca-Vaca JA,

- Orozco-Guillén A. Single dose of propofol causing propofol infusion syndrome in a newborn. 2018.
20. Stuart A. Forman, MD, PhD, Clinical and Molecular Pharmacology of Etomidate. *Anesthesiology*, 2019, 695-707.
21. Hüter L, Schreiber T, Gugel M, Schwarzkopf K. Low-dose intravenous midazolam reduces etomidate-induced myoclonus: a prospective, randomized study in patients undergoing elective cardioversion. *Anesth Analg* 2007; 105: 1298-1302.
22. Hueter L, Schwarzkopf K, Simon M, Bredle D, Fritz H. Pretreatment with sufentanil reduces myoclonus after etomidate. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 482-484.
23. Joanna Ficek, Magdalena Zygmunt, Marcin Piechota, Dzesika Hoinkis, Jan Rodriguez Parkitna, Ryszard Przewlocki and Michal Korostynski. Molecular profile of dissociative drug ketamine in relation to its rapid antidepressant action. 2016.
24. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care Madhuri S. Kurdi, Kaushic A. Theerth, and Radhika S. Deva *Anesth Essays Res.* 2014 Sep-Dec; 8(3): 283–29
25. Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Ketamine: current applications in anesthesia, pain and critical care. *Anesth Essays Res.* 2014;8(3):283-290.2.
26. Ori C, Freo U, Merico A, et al. Effects of ketamine-enantiomers anesthesia on local glucose utilization in the rat. *Anesthesiology*. 1999;91(3A)A772.
27. Ketalar (Ketamina) Karta charakterystyki produktu leczniczego CHPL.
28. E. Roy John, PhD, Leslie S. Prichep, PhD. *The Anesthetic Cascade: A Theory of How Anesthesia Suppresses Consciousness*. 2005, 441-471.
29. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743181617300987?via%3Dihub>
30. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01219> Dantrolene.
31. Henry Rosenberg, Neil Pollock, Anja Schiemann, Terasa Bulger, Kathryn Stowell. *Malignant hyperthermia: a review*, 2015.
32. Andrew E. Hudson, Hugh C. Hemmings Jr., *Pharmacokinetics of inhaled anesthetics. Pharmacology and physiology for anesthesia*, 2019, 44-69.
33. Mark G. Papich DVM, MS, DACVCP, in *Saunders Handbook of Veterinary Drugs Isoflurane, (Fourth Edition)*, 2016, 411-412.
34. Dimitris E. Emmanouil, DDS, MS, PhD, Raymond M Quock, PhD. in *Understanding the Actions of Nitrous Oxide*. 2007, 54(1): 9–18 .
35. Monika Tomasik, Wojciech Gaszyński, Anna Samborska-Sablik. *Podtlenek azotu. Fakty i mity. Anestezjologia i Ratownictwo* 2008; 2: 250-255.
36. https://www.cda.org/portals/0/pdfs/fact_sheets/nitrous_oxide_english.pdf
37. Leticia Delgado-Herrera, Randall D. Ostroff, and Sharon A. Rogers *Sevoflurane: Approaching the ideal inhalational anesthetic, a pharmacologic, pharmacoeconomic, and clinical review*. 2006.
38. Sanjay S. Patel and Karen L. Goa *Adis . Sevoflurane, a review of its pharmacodynamic*

- and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia .1996, 658-700.
39. Amanda L. Miller; Danny Theodore; Jason Widrich , Inhalational anesthetics, 2021.
 40. Sevoflurane (Sewofluran) Karta charakterystyki produktu leczniczego CHPL.
 41. https://www.machala.info/media/repository/Wyklady/umlodz_rat_med_ii_anest_wyklad_4_machala_w.pdf
 42. <https://www.drugs.com/pro/isoflurane.html>
 43. Steven I. Ganzberg, Daniel A. Haas, General Anesthesia in Pharmacology and Therapeutics for Dentistry (Seventh Edition), 2017.
 44. Pharmacology of Inhalation Anesthetics David B. Brunson, in Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals (Second Edition), 2008.
 45. Aerrane (Sewofluran) Karta charakterystyki produktu leczniczego CHPL.
 46. Paul F. White, PhD, MD, FANZCA, Tang, Jun MD, Wender Ronald H. MD, Yumul Roya MD, PhD, Stokes O. Jameson MS, MD, Sloninsky Alexander MD; Naruse Robert MD; Kariger Robert MD; Norel Evelyn MD; Mandel Steven MD; Webb Tom MD; Zaentz Alan MD. Desflurane versus sevoflurane for maintenance of outpatient anesthesia: the effect on early versus late recovery and perioperative coughing. 2009, 387-393 .
 47. Marcin Rawicz, Farmakologia anestetyków wziewnych <https://www.machala.info/media/repository/PTAiIT>, 2009
 48. Tomasz Gaszyński, Znieczulenie pacjentów dorosłych z użyciem desfluranu. 2011.
 49. Suprane (Desfluran) Karta charakterystyki produktu leczniczego CHPL.
 50. <http://a.umed.pl/anestezja/dokumenty/znieczulenie.pdf>
 51. <http://vento.net.pl/enfluran-2/>
 52. Ali Dabbgah, Samira Rajaei. Halothane: Is there still any place for using the gas as an anesthetic? 2011, 511–512.
 53. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Halothane>
 54. J.G. Bovill. Inhalation anaesthesia: from diethyl ether to xenon .2008, 121-142.
 55. Michael Gyorfí, Peggy Y. Kim. Halothane toxicity, 2020.
 56. Hugh C. Hemmings, Jr., MD, PhD., Talmage E. Egan, MD. Pharmacology and physiology for anesthesia. Foundations and clinical applications. 2013.
 57. Małgorzata Krajnik, Zbigniew Żylicz, Mechanizmy działania przeciwbólowego opioidów, Polska Medycyna Paliatywna 2003, 2, 2, 111–118 .
 58. Jens Scholz, Markus Steinfath, Martin Schulz Clinical Pharmacokinetics of Alfentanil, Fentanyl and Sufentanil, 1996, 275–292.
 59. Andrea M. Trescot, MD, Sukdeb Datta, MD, Marion Lee, MD, and Hans Hansen, MD, Opioid Pharmacology, 2008, 133-153.
 60. Marcin Zawadzki, Karolina Nowak, Fentanyl i jego pochodne jako grupa nowych substancji psychoaktywnych (dopalaczy) Katedra i Zakład Medycyny Sądowej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, 2018; 72: 547-556.
 61. Carlos F. Ramos-Matos; Karllyle G. Bistas; Wilfredo Lopez-Ojeda , Fentanyl, 2020.

62. Stefan Bushuven, Sascha Kreuer, Peter Kranke, Remifentanyl – Part 2 , *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2017 Sep;52(9):630-639.
63. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00899#BE0000770>
64. Rafał Kowalczyk, Elżbieta Nowacka, Swietłana Krzemień-Wiczyńska, Michał Kostyra , Remifentanyl – zastosowanie w położnictwie, *Anestezjologia i Ratownictwo* 2012; 6: 343-349.
65. Remifentanyl Hospira Karta charakterystyki produktu leczniczego CHPL.
66. Seok Kyeong Oh, Il Ok Lee, Byung Gun Lim, Hyerim Jeong, Young Sung Kim, Sul Gi Ji. Comparison of the Analgesic Effect of Sufentanyl versus Fentanyl in Intravenous Patient-Controlled Analgesia after Total Laparoscopic Hysterectomy: A Randomized, Double-blind, Prospective Study. 2019, 1439-1449.
67. Jacob Mathew, J. Kendall Killgore. Methods for the synthesis of alfentanyl, sufentanyl and remifentanyl. 2007.
68. A. Bodenham, G.R.Park, Alfentanyl Infusions in Patients Requiring Intensive Care, 1988, 216-226.
69. <https://pl.wikipedia.org/wiki/Alfentanyl>
70. Urszula Kościuczuk, Andrzej Siemiątkowski, Paulina Świryo, Agnieszka Mijalska, Dominik Andrzej Panasiuk, Anna Bohdanowicz, Ewa Rozenbajgier. Akademia Medycyny, Stabilność hemodynamiczna podczas intubacji dotchawiczej bez zastosowania środków zwiotczających mięśnie szkieletowe. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2017; 11: 256-263
71. https://www.amboss.com/us/knowledge/Skeletal_muscle_relaxants
72. Leo H.D.J Booij, Leon Drobnik , Zmienność działania środków zwiotczających mięśnie. Czynniki odpowiedzialne za profil farmakodynamiczny blokerów nerwowo mięśniowych. Część II. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2009: 3:42-56.
73. G. Philippe, L. Angenot, M. Tits, M. Frédéricich. About the toxicity of some Strychnos species and their alkaloids. „*Toxicon*” 2004, 405–416.
74. W. C. Bowman (2006). Neuromuscular block. *British Journal of Pharmacology*. 2006, 277–286.
75. Yong Byum Kim, Tae-Yun Sung, and Hong Seuk Yang , Factors that affect the onset of action of non-depolarizing neuromuscular blocking agents, 2017 Oct; 70(5): 500–510.
76. <https://www.statpearls.com/kb/viewarticle/26582> , Pancuronium.
77. Benoît Plaud, M.D.; Bertrand Debaene, M.D.; François Donati, Ph.D., M.D., F.R.C.P.C. Duration of anesthesia before muscle relaxant injection influences level of paralysis September 2002, 616–621.
78. https://www.amboss.com/us/knowledge/Skeletal_muscle_relaxants 79. Donati François PhD, MD, FRCPC, Neuromuscular Blocking Drugs for the New Millennium: Current Practice, Future Trends—Comparative Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs

Anesthesia & Analgesia: May 2000 , p S2-S6.

80. Andrzej Tokarz, Tomasz Gaszyński, Monitorowanie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego- wybrane zagadnienia, 2011.

81. Rawicz Marcin, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Bridion, 2009

82. Andrew D. Strawbridge; Niloufar R. Khanna; Joshua M. Hauser. Cisatracurium, July 10,2020

83. Mark Ramzy; Russell K. McAllister, Vecuronium, 2021.

84. Tran, DT; Newton, EK; Mount, VA; Lee, JS; Wells, GA; Perry, JJ , 29 October 2015. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation 10 (10): CD002788.

85. Ankit Jain; Harrison R. Wermuth; Anterpreet Dua; Karampal Singh; Christopher V. Maani ,Rocuronium, 2020.

86. The efficacy and safety of mivacurium in pediatric patients Ruifeng Zeng, Xiulan Liu, Jing Zhang, Ning Yin, Jian Fei, Shan Zhong, Zhiyong Hu, Miaofeng Hu, Mazhong Zhang, Bo Li, Jun Li, Qingquan Lian, and Wangning Shang Guan . 2017 Apr 17;17(1):58

87. Gyan N. Das; Piyush Sharma; Christopher V. Maani. Pancuronium , 2021.

88. N.Levin, J. B. Dillon Cardiovascular effects of pancuronium bromide 808-812, 1971.

89. Borgis - Anestezjologia Intensywna Terapia 4/2001, s. 233-236
Piotr Harbut, Alfred Doenicke, Heike Kroll, Elke Czeslick, Markus Kräh, Andrzej Kübler
Farmakodynamika cisatrakurium podawanego w dawkach 2,3,5 x ED95

90. Zmienność działania środków zwiotczających mięśnie. Czynniki odpowiedzialne za profil farmakodynamiczny blokerów nerwowo-mięśniowych. Część I. Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3 : 144-153.

91. Is succinylcholine appropriate or obsolete in the intensive care unit? Leo HDJ Booij , 2001; 5(5): 245–246

92. Depolarizing Neuromuscular Blocking Drugs, Michael Gulenay; Josephin K. Mathai, 2020.

93. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/anesthesia/about/pac-20384568>