

Anesteziologie a intenzivní medicína 2020/ A

ISBN 978-80-7471-341-5

ROČNÍK 31, ROK 2020, Suppl. A (PROSINEC)

Supplementum

Inhalační anestetika



Vzdělávací materiál určený pro přípravu na test po ukončení základního anesteziologického kmene a na atestační zkoušku pro získání specializované způsobilosti v oboru Anesteziologie a intenzivní medicína.

Indexováno v EMBASE, Excerpta Medica, Scopus,
Emerging Sources Citation Index.
Excerptováno v Bibliographia medica čechoslovaca,
EBSCO – ACADEMIC SEARCH COMPLETE.



Česká společnost anesteziologie,
resuscitace a intenzivní medicíny



ČESKÁ SPOLEČNOST
INTENZIVNÍ MEDICÍNY



Anesteziologie a intenzivní medicína

2020 / A

REDAKČNÍ RADA / EDITORIAL BOARD

VEDOUCÍ REDAKTOR / EDITOR-IN-CHIEF

doc. MUDr. Málek Jiří, CSc.

ZÁSTUPCI VEDOUCÍHO REDAKTORA / ASSOCIATE EDITORS

prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM

doc. MUDr. Beneš Jan, Ph.D.

EMERITNÍ VEDOUCÍ REDAKTOŘI / EMERITE EDITORS-IN-CHIEF

MUDr. Herold Ivan, CSc.

prof. MUDr. Adamus Milan, Ph.D., MBA

REDAKTOŘI / EDITORS

MUDr. Astapenko David, Ph.D.

doc. MUDr. Kosinová Martina, Ph.D.

EXTERNÍ PORADNÍ SBOR / ADVISORY BOARD

prof. MUDr. Cvachovec Karel, CSc., MBA

prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM

doc. MUDr. Drábková Jarmila, CSc.

doc. MUDr. Duška František, Ph.D., AFICM, EDIC

prof. MUDr. Matějovič Martin, Ph.D.

prof. MUDr. Šrámek Vladimír, Ph.D., EDIC

MUDr. Truhlář Anatolij, Ph.D., FERC

doc. MUDr. Záhorec Roman, CSc.

EDITORI SEKCÍ / EDITORS OF THE SECTIONS

Intenzivní medicína

doc. MUDr. Beneš Jan, Ph.D.

doc. MUDr. Balík Martin, Ph.D., EDIC

doc. MUDr. Dostál Pavel, Ph.D., MBA

doc. MUDr. Máca Jan, Ph.D.

MUDr. Stibor Bronislav

Algeziologie

doc. MUDr. Málek Jiří, CSc.

doc. MUDr. Gabrhelík Tomáš, Ph.D.

MUDr. Lejčko Jan

prof. MUDr. Ševčík Pavel, CSc.

Urgentní medicína

doc. MUDr. Škulec Roman, Ph.D.

MUDr. Kubalová Jana

MUDr. Truhlář Anatolij, Ph.D., FERC

Anesteziologie a perioperační medicína

prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM

doc. MUDr. Bláha Jan, Ph.D., MHA

doc. MUDr. Čundrle Ivan, Ph.D.

MUDr. Mach Dušan

prof. MUDr. Michálek Pavel, Ph.D., DESA, MSc.

doc. MUDr. Mixa Vladimír, Ph.D.

MUDr. Nalos Daniel

prof. MUDr. Štourač Petr, Ph.D.

MUDr. Turek Zdeněk, Ph.D.

doc. MUDr. Vymazal Tomáš, Ph.D., MHA

Nezařazené příspěvky/Jiné

prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM

MUDr. Astapenko David, Ph.D.

MUDr. Cihlář Filip, Ph.D.

MUDr. Černá Pařízková Renata, Ph.D., LL.M.

doc. MUDr. Kosinová Martina, Ph.D.

Rok 2020; Ročník/volume 31

Číslo/number Suppl. A (prosinec)

ISBN 978-80-7471-341-5

Evidováno u Ministerstva kultury ČR

pod č. j. E 6101

Cit. zkratka: **Anest intenziv Med.**

Webová stránka časopisu včetně archivu

www.aimjournal.cz

Vydavatel časopisu:

Česka lékařská společnost

J. E. Purkyně, o.s.

Sokolská 31, 120 26 Praha 2, IČ: 00444359



Nakladatel časopisu:

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Solen, s.r.o., www.solen.cz

Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ: 25553933

Nakladatel Suppl. A

a jeho grafická úprava a sazba:

GRIFART, spol. s r.o.

Haasova 37a, 616 00 Brno

Zasílání rukopisů:

Zasílejte prostřednictvím
redakčního systému ACTAVIA

na webových stránkách **www.aimjournal.cz**.

Předplatné:

Pro ČR zajišťuje:

Nakladatelské a tiskové oddělení ČLS JEP,

Sokolská 31, 120 26 Praha 2,

tel.: 296 181 805, e-mail: nto@cls.cz

Cena: předplatné na rok **660 Kč**,

jednotlivé číslo 110 Kč

Pro SR zajišťuje:

Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.,

oddelenie inej formy predaja, Stará Vajnorská 9,

P.O.BOX 183, 830 00 Bratislava 3,

Infolinka: 0800 188 826,

e-mail: predplatne@abompkapa.sk,

www.ipredplatne.sk

Cena: předplatné na rok **44,40 €**,

jednotlivé číslo 7,40 €

Vydavatel získává otištěním příspěvku výlučné nakladatelské právo k jeho užití. Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Jakákoli reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce a písemným souhlasem vlastníka autorských práv. Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

Indexováno v EMBASE, Excerpta Medica, Scopus, Emerging Sources Citation Index. Excerptováno v Bibliographia medica čechoslovaca, EBSCO – ACADEMIC SEARCH COMPLETE.

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

dostáváte do rukou speciální přílohu časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína (AIM) – suplementum věnované inhalačním anestetikům a jejich využití v současné klinické praxi. Problematika inhalační anestezie představuje trvale aktuální téma oboru AIM z řady důvodů – 1) inhalační anestetika a anesteziologické techniky na nich založené jsou unikátní atribut anesteziologické části oboru (a troufám si tvrdit, že tomu tak bude i v budoucnu), 2) celosvětově i v České republice (viz dále) jde o nejpoužívanější látky k vedení či doplnění celkové anestezie, 3) rozsah našich znalostí o mechanismech jejich účinku a případných dlouhodobých dopadech na jednotlivé orgány a systémy je stále velmi nízký, 4) v probíhající environmentální debatě se (pomalu, ale jistě) dostávají na stále rozšiřující se seznam látek přispívajících ke zhoršování životního prostředí, 5) v neposlední řadě jsou tématem (z mého pohledu nekonečných a v principu irelevantních) debat typu „co je lepší... nitrožilní anestezie? ... inhalační anestezie? ... jaká látka či anestetikum je to nejlepší?“.

Aktuálnost tématu inhalačních anestetik z řady dalších úhlů pohledu bychom mohli komentovat do nekonečna, mimochodem oxid dusný je druhá nejpobulárnější látka pro tzv. rekreační použití a zpráva 2017/2018 Crime Survey for England and Wales odhaduje, že ve sledovaném období ji jednou či vícekrát použilo až 725 tisíc osob ve věku 16–59 let.¹

Co víme „jistě“? Inhalační anestetika jsou nedílnou součástí technik celkové anestezie. Jejich role je z pohledu klinické praxe podle mého názoru nenahraditelná, přestože máme k dispozici techniky typu TIVA. Podíl inhalačních anestetik na vedení celkové anestezie v České republice je podle údajů Czech Anesthesia Day 2020 (ještě nepublikovaná data) jednoznačný a majoritní: sevofluran 69,3 % a desfluran 13,8 %, tzn. celkem cca 84 % všech celkových anestezí. Oxid dusný byl součástí vedení celkové anestezie ve 21,5 %.

Je rovněž prokázáno, že celková anestezie při použití inhalačních anestetik indukuje změny především v centrálním nervovém systému (CNS), zda jsou změny plně reverzibilní či nikoliv, je otázkou. Současný stav odborného poznání ale silně naznačuje, že expozice inhalačním anestetikům generuje trvalou „stopu“ v organismu a nemusí jít jen o CNS.^{2,3} Nakolik jde o klinicky významný podíl v kontextu řady ostatních podnětů, kterým je organismus během operace a související anestezie vystaven, není jasné. Jasně však je, že operace a anestezie jsou spojeny s možnými dlouhodobými riziky, která nelze zcela asociovat se základní chorobou, ale kde je pravděpodobný vztah k použité anesteziologické technice nebo anestetiku.^{4–8} Výsledky experimentů na zvířatech do klinické praxe extrapolovat z řady důvodů bohužel není možné. Hledání ideálního anestetika tak nadále trvá, jeho nalezení ve všech požadovaných attributech považuji za nereálné, přestože některé molekuly (např. xenon) jsou v řadě aspektů tomuto fiktivnímu cíli blíže než v současnosti ve světě nejčastěji používaná inhalační anestetika.⁹

Environmentální aspekty inhalační anestezie nabývají na aktuálnosti, bez ohledu na to, jaký každý z nás zaujímá životní postoj k otázce globálního oteplování a organizacím, které ochranu životního prostředí mají za svůj program. Postoj výboru ČSARIM k předmětné otázce má (při určitém zjednodušení komplexnosti celé problematiky) dva jasné vzkazy pro odbornou komunitu – 1) výběr inhalačního anestetika má být determinován primárně posouzením prospěšnosti a rizika použití dané látky pro individuálního pacienta a nikoliv existenci environmentálního rizika, 2) pokud máme možnost volby mezi dvěma či více postupy s identickým poměrem přínos/riziko pro konkrétního pacienta, pak volme postupy a techniky, které zatěžují prostředí co nejméně – i tento aspekt by měl být považován za součást naší oborové i individuální společenské zodpovědnosti, přestože je tento pojem zprofanován.

K otázce, jaké je tzv. nejlepší anestetikum, a k častým požadavkům našich pacientů, „prosím o to nejlepší anestetikum, co máte“, si dovoluji podělit se o můj osobní, 30 lety klinické praxe potvrzený postoj – není podstatná volba anesteziologické techniky, ale volba vašeho anesteziologa.

Děkuji sponzorovi suplementa, firmě AbbVie za volnost a nezasahování do struktury ani obsahu článků, děkuji všem autorům článků za spolupráci.

Vám, čtenářům, přeji, aby se suplementum stalo první volbou, hledáte-li přehledný zdroj klinicky orientované farmakologie inhalačních anestetik a souhrn aktuálních názorů k inhalační anestezii.

Vladimír Černý
Editor suplementa

LITERATURA

1. R A, PG M, N L (2020) Nitrous oxide-induced toxic leukoencephalopathy. *BMJ Case Rep.* <https://doi.org/10.1136/BCR-2020-238315>.
2. Z C, H C, S O, A G, O H, D O, B D, K C, S P, DH E (2019) DNA damage effects of inhalation anesthetics in human bronchoalveolar cells. *Medicine (Baltimore).* <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016518>.
3. Escher J, Ford LD (2020) General anesthesia, germ cells and the missing heritability of autism: an urgent need for research. *Environ epigenetics* 6:dvaa007.
4. OA O, BW B, MA B, OO O (2018) Food and Drug Administration warning on anesthesia and brain development: implications for obstetric and fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol.* <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2017.08.107>.
5. Chinn GA, Pearn ML, Vutskits L, et al (2020) Standards for preclinical research and publications in developmental anaesthetic neurotoxicity: expert opinion statement from the SmartTots preclinical working group. *Br J Anaesth* 124:585–593.
6. Noguchi KK, Johnson SA, Dissen GA, Martin LD, Manzella FM, Schenning KJ, Olney JW, Brambrink AM (2017) Isoflurane exposure for three hours triggers apoptotic cell death in neonatal macaque brain. *Br J Anaesth* 119:524–531.
7. Stratmann G, Sall JW, May LD V., Loepke AW, Lee MT (2010) Beyond Anesthetic Properties: The Effects of Isoflurane on Brain Cell Death, Neurogenesis, and Long-Term Neurocognitive Function. *Anesth Analg* 110:431–437.
8. K C, ND R, GA D, MD N, LD M, VC CC, C K, D F, AM B (2017) Isoflurane Anesthesia Has Long-term Consequences on Motor and Behavioral Development in Infant Rhesus Macaques. *Anesthesiology.* <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001383>.
9. Hou B, Li F, Ou S, Yang L, Zhou S (2016) Comparison of recovery parameters for xenon versus other inhalation anesthetics: systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 29:65–74.

Klinická farmakologie inhalačních anestetik – co je nutno znát k atestační zkoušce

Oxid dusný

Štourač P., Musilová T.

Klinika dětské anesteziologie a resuscitace

Masarykova univerzita

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

Fakultní nemocnice Brno

Souhrn: Oxid dusný je plynné inhalační anestetikum. Používá se pro anestezii od druhé poloviny 19. století. Jeho výhodou je analgetický a anxiolytický účinek. Oxid dusný nevytváří dostatečný anestetický účinek, pokud se používá samostatně. Používá se zejména jako adjuvanční anestetikum v kombinaci s ostatními inhalačními anestetiky. Potencuje účinek dalších anestetik a snižuje jejich spotřebu. Není metabolizován, ale narušuje metabolismus enzymů závislých na vitaminu B12. Je eliminován hlavně plícemi. Mechanismus účinku je inhibiční interakce s GABA a NMDA receptory. Je zvláště vhodný pro snížení bolesti při porodu nebo pro vedení sedace u krátkých operací. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou pooperační nevolnost a zvracení.

Klíčová slova: inhalační anestetika, analgezie, porodnictví, vitamin B12

Summary: Nitrous oxide is a gaseous inhalational anesthetic. It has been used for anesthesia since the second half of the 19th century. Its advantage is the analgetic and anxiolytic effect. Nitrous oxide does not produce sufficient anesthetic effect when is used alone. It is mainly used as an adjuvant anesthetic in combination with other inhalation anesthetics. It reduces the effect of other anesthetics and reduces their consumption. It is not metabolised, but it interferes with the metabolism of vitamin B 12- dependent enzymes. It is eliminated mainly by the lungs. The mechanism of action is inhibitory interaction with GABA and NMDA receptors. It is especially suitable for pain reduction during delivery or the sedation in minor surgical procedures. The most common side effects are postoperative nausea and vomiting.

Key words: inhalation anesthetics, analgesia, obstetric, vitamin B 12

1. Farmakokinetické vlastnosti

a) Farmakologická skupina

Oxid dusný (N_2O) je plynné inhalační anestetikum.

b) Fyzikálně chemické vlastnosti

Oxid dusný je nasládlé vonící, bezbarvý, nehořlavý plyn.

Rozpustnost

Je limitovaně rozpustný v krvi a ve tkáních, jeho adsorpce je tudíž rychlá. V plazmě je transportován fyzikálně rozpuštěný. V závislosti na vdechované koncentraci se rychle ustanoví rovnováha mezi jeho parciálním tlakem v alveolech a v mozku.

Potence a MAC

N_2O je slabé anestetikum, MAC je 105. Po dáváním samotné směsi N_2O s kyslíkem nelze pacienta uvést do anestezie.

Dávkování a systémy pro aplikace

Podává se inhalačně. Je distribuován v modrých tlakových lahvích. V klinické praxi jsou používány koncentrace v rozmezí 35–75 % objemu ve směsi s kyslíkem. Maximální inspirační koncentrace by neměla přesáhnout 70–75 % z důvodu hrozící hypoxie.

Eliminace

Vzhledem k nízké rozpustnosti je eliminován beze změny plícemi a v malém množství kůží a stolicí.

Znečištění životního prostředí

N_2O patří mezi tzv. skleníkové plyny poškozující ozonovou vrstvu.

Low flow, minimal flow anestezie

Použití low flow/minimal flow anestezie přispívá k ochraně životního prostředí.

b) Metabolismus a toxicita

N_2O není metabolizován, ale negativně zasahuje do metabolismu B12-dependentních enzymů ireverzibilní oxidací vitamínu B12. Dlouhodobá expozice anestetickým dávkám může vést ke vzniku megaloblastické anémie, útlumu kostní dřeně s agranulocytózou nebo k periferním neuropatiím.

2. Farmakodynamické účinky

a) Mechanismus účinku, účinek na centrální nervový systém

Anestetický mechanismus účinku je založený na interakci s GABA a NMDA receptory, na které působí inhibičně. Analgetický účinek je dán působením na opioidní receptory.

Mírně zvyšuje intrakraniální tlak zvýšením krevního průtoku mozkem a zvýšením objemu krve v mozkovém cévním řečišti. Zvyšuje metabolickou spotřebu kyslíku mozkem.

b) Dýchací systém

N_2O zvyšuje dechovou frekvenci a snižuje dechový objem. Snižuje ventilační odpověď na hypoxii a hyperkapnii.

c) Kardiovaskulární systém

N_2O zvyšuje aktivitu sympatiku. In vitro má negativně inotropní účinek, s ohledem na stimulaci sympatiku je účinek klinicky nevýznamný. Výrazněji se efekt projeví pouze u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo těžkou hypovolémií.

d) Gastrointestinální systém, játra, ledviny

N_2O zvyšuje riziko pooperační nauzey a zvracení. Způsobuje mírný pokles průtoku krve játry. Z důvodu zvýšení renální vaskulární rezistence mírně snižuje průtok krve ledvinami, což vede k poklesu glomerulární filtrace a výdeje moči. Nezatežuje metabolickou činnost jater a ledvin.

e) Neuromuskulární systém

N_2O nemá myorelaxační účinky. Není spouštěčem maligní hypertermie.

f) Imunitní systém, chronická expozice na pracovišti

N_2O může změnit imunitní odpověď na infekci ovlivněním chemotaxe a motility polymorfonukleárních leukocytů. Na zvířecích modelech byl zjištěn negativní vliv na fertilitu a vznik kongenitálních abnormalit. V současné době není dostatek poznatků o reprodukční a vývojové toxicitě u člověka, ale je doporučeno vyhnout se přímé inhalaci vzduchu, který je vydechován pacientem.

3. Klinické použití

a) Indikace

Dětská anestezie

N_2O je využíván zejména k inhalačním úvodům v kombinaci se sevofluranem, což se klinicky projevuje zrychlením úvodu do CA.

Porodnická anestezie

K tlumení porodních bolestí se využívá směs N_2O s kyslíkem v poměru 1:1. N_2O mění emoční vnímání porodních bolestí.

Anestezie v neurochirurgii, pacient s nitrolební hypertenzí

Použití N_2O u pacientů podstupujících operaci mozku není doporučováno, mj. může zhoršit klinický výsledek pacientů při vzduchové embolii a způsobit pooperační pneumocefalus.

Anestezie v kardiochirurgii

Použití N_2O u pacientů podstupujících operaci na srdci není doporučováno z důvodu kardiopresivního účinku. Oxid dusný může zvětšovat intravaskulární vzduchové bubliny a případně zvětšit vzduchový embolus v koronárních arteriích.

Anestezie pacientů vyššího věku

Použití N_2O není asociováno s vyšším výskytem pooperačního deliria.

Pacient s vysokým BMI

Pro rychlou eliminaci a analgetické vlastnosti představuje N_2O vhodnou volbu, ale jeho použití je limitováno vysokou spotřebou kyslíku.

Sedace

Směs N_2O s kyslíkem je vhodná pro sedaci při krátkých bolestivých výkonech jako jsou např. repozice fraktur, stomatologické ošetření, punkce kostní dřeně aj. Z důvodu inaktivace vitamínu B12 není vhodný pro sedaci na jednotkách intenzivní péče.

Ambulantní anestezie

Použití N_2O je vhodné v ambulantní anestezii pro velmi rychlé psychomotorické zotavení.

b) Kontraindikace

N_2O snadno difunduje z krve do tělních dutin vyplněných vzduchem, proto je použití kontraindikováno u ileózních stavů, pneu-

mothoraxu, pneumoperikardu, pneumocefalu, emfyzému. Jako prevence distenze střeva není vhodný k použití u pacientů s diafragmatickou hernií, gastroschízou a omfalokélou. Dalšími kontraindikacemi jsou vzduchová embolie, deficit vitamínu B12, intraokulární injekce plynu, nitrolební hypertenze a kesonova nemoc.

c) Nežádoucí účinky

Mezi nežádoucí účinky N_2O patří pooperační nevolnost a zvracení, bolesti hlavy, závrať a účinky spojené s deficitem vitamínu B12. N_2O zvyšuje tlak v manžetě tracheální rourky, což zvyšuje tlak na sliznici subglotického prostoru.

d) Lékové interakce

N_2O snižuje MAC inhalačních anestetik. Zesiluje analgetickou složku celkové anestezie a působí jako synergista nedepolarizujících myorelaxancií. Může zvyšovat toxicitu metotrexátu a nitroprusidu sodného deaktivací vitamínu B12.

e) Těhotenství a laktace

Pro možný teratogenní efekt je vhodné se N_2O vyhnout v 1. a 2. trimestru těhotenství. Neexistují data o vylučování oxidu dusného do mateřského mléka.

4. POUŽITÁ LITERATURA

- Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Klinická anesteziologie. 6. vydání. Praha: Grada; 2015, ISBN: 978-80-247-4053-9.
- Larsen R. Anestezie. 7. vydání. Grada Publishing; 2004, ISBN80-247-0476-5.
- Švihovec J, et al. Farmakologie. Grada Publishing; 2018, ISBN: 978-80-247-5558-8.
- Allman K, Wilson I, O'Donnell A. Oxford Handbook of Anaesthesia. Fourth Edition. Oxford university press; 2016.
- Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology. McGraw-Hill Education; 2018.
- Hess L. Oxid dusný. Remedica. 2011; 5: 364–371.
- Leung JM, Sands LP, Vaurio LE, Wang Y. Nitrous oxide does not change the incidence of postoperative delirium or cognitive decline in elderly surgical patients. Br J Anaesth. 2006 Jun; 96(6): 754–60. doi: 10.1093/bja/ael106. Epub 2006 May 2. PMID: 16670110.

Sevofluran

Dostálová V.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Hradci Králové

Fakultní nemocnice Hradec Králové

Souhrn: Sevofluran je halogenované inhalační anestetikum používané pro indukci a vedení celkové anestezie u dospělých a dětských pacientů v průběhu hospitalizace nebo ambulantní chirurgie. Sevofluran je těkavé anestetikum, které zajišťuje hypnózu, amnézii, analgezii, imobilizaci a autonomní blokádu během chirurgických a procedurálních výkonů. Jedná se o těkavou, nehořlavou a nedráždivou sloučeninu s nízkou rozpustností a rozdělovacím koeficientem krev–plyn. Sevofluran zvyšuje inhibiční aktivitu postsynaptického kanálu na receptorech kyseliny gama-aminomáselné a glycinu a inhibuje excitační aktivitu synaptického kanálu N-methyl-D-aspartátového, nikotinového, serotoninového a glutamátového receptoru v centrálním nervovém systému. Sevofluran je aplikován do respiračního systému pacienta pomocí sevofluranového kalibrovaného odpařovače připojeného k anesteziologickému přístroji. Sevofluran prochází minimálním jaterním metabolismem nebo vylučováním ledvinami.

Klíčová slova: sevofluran, inhalační anestetika

Summary: Sevoflurane is a halogenated inhalational anesthetic used for the induction and maintenance of general anesthesia in adults and pediatric patients for inpatient and outpatient surgery. Sevoflurane is a volatile anesthetic that provides hypnosis, amnesia, analgesia, immobilization, and autonomic blockade during surgical and procedural interventions. It is a volatile, non-flammable, and non-irritant compound with a low solubility and blood-to-gas partition coefficient. Sevoflurane enhances inhibitory postsynaptic channel activity on gamma-aminobutyric acid and glycine and inhibits excitatory synaptic channel activity on N-methyl-D-aspartate, nicotinic acetylcholine, serotonin, and glutamate receptors in the central nervous system. Sevoflurane is delivered to the respiratory system via a sevoflurane specific calibrated vaporizer attached to an anesthesia machine. Sevoflurane undergoes minimal hepatic metabolism or renal excretion.

Key words: sevoflurane, inhalation anesthetics

1. Farmakokinetické vlastnosti

a) Farmakologická skupina

Sevofluran patří mezi celková inhalační anestetika. Je to fluorovaný derivát methylopropanu.

b) Fyzikálně chemické vlastnosti

Sevofluran je chemicky fluoromethyl 2, 2, 2-trifluoro-1-(trifluoromethyl) ethyl ether, patří mezi halogenované étery. Sumární chemický vzorec je $C_4H_3F_7O$. Molekulová hmotnost je 200,05. Sevofluran je prchavý, bezbarvý, nevládný, nehořlavý tekutina s charakteristickým pachem podobným éteru. Je stabilní při pokojové teplotě. Bod varu je 58,6 °C. Parciální tlak par sevofluranu při 20 °C je 157 mm Hg. Nekompatibilní s kovem, hliníkem, mosazí ani měď. Neobsahuje stabilizační přísady.

Rozpustnost

Pro uptake a distribuci jsou důležité koeficienty rozpustnosti mezi krví a plynem a tkání a krví. Rozpustnost v krvi se zvyšuje s klesající teplotou. V průběhu inspirace je sevofluran dopraven do alveolů a v důsledku nízkého koeficientu rozpustnosti krev/plyn (v rozmezí 0,6–0,7) rychle přechází přes alveolokapilární membránu. Hyperventilace, zvýšený srdeční výdej, přítomnost druhého plynu (N_2O), vysoká inspirační koncentrace sevofluranu a vysoký průtok nosné směsi zrychlují přechod do krevního oběhu. Dále je sevofluran dopraven do tkání, kde je podle koeficientu rozpustnosti (koeficient rozpustnosti olej/plyn je 47,2) vázán v tukové části a dále dopravován opět žilní krví do plic, kde dochází k dalšímu přechodu látky do krve až do doby, než dojde k alveolo kapilární

ekvilibraci sevofluranu. Do tkání a k receptorům se sevofluran dostává přechodem přes permeabilní membrány. Nasycovací, tzv. wash-in fáze, závisí na průtoku směsi s anestetikem v l/min a na objemu celého respiračního systému včetně anesteziologického okruhu a odpařovače (cca 5–6 l). Zároveň parciální tlak anestetika v okruhu musí být vyšší než v alveolech, musí existovat koncentrační gradient. Po vyrovnání tlaků v alveolech a v dobře perfundovaných tkáních včetně mozku vydechovaná koncentrace sevofluranu odpovídá koncentraci v CNS.

Potence a MAC

Klinický efekt různých parciálních tlaků inhalačních anestetik v cílové tkáni označujeme jako MAC (minimální alveolární koncentrace pro imobilizaci 50 % pacientů v době chirurgic-

ké incize) a MAC-awake ($0,34 \times \text{MAC}$; minimální alveolární koncentrace pro prevenci bdění u 50 % pacientů). V úvodu do anestezie lze krátce (do 15 minut) k prevenci pohybů při incizi použít koncentraci sevofluranu $1,2 \times \text{MAC}$. Návrat k vědomí nastává po klesnutí koncentrace sevofluranu pod MAC-awake. Minimální alveolární koncentrace je udávána v objemových procentech [Tab. 1]. Hodnota MAC se snižuje v těhotenství a za hypotermie.

Ve srovnání s desfluranem při podávání 1 MAC, korigované na věk pacienta, má sevofluran menší anestetickou potenci měřenou pomocí bispektrálního indexu (BIS) a surgical pleth indexu (SPI).

Dávkování a systémy pro aplikaci

• Odpařovač pro vedení celkové anestezie

Sevofluran patří mezi volatilní anestetika. Vlastností těchto tekutin je vaporizovat, přeměňovat se na plyn, odpařovat se. Pokud k odparu dochází v uzavřeném prostředí, např. v odpařovači, dochází k nasycení prostředí obsahu odpařovače tehdy, pokud stejný počet odpařených molekul odpovídá počtu molekul měnících se zpět na tekutinu. Po dosažení tohoto ekvilibria je dosaženo parciálního tlaku par pro sevofluran, kdy odpařené molekuly bombardují stěny odpařovače a vytvářejí daný tlak par (vapor pressure). Tekutina s větší schopností se odpařovat má také větší parciální tlak par. Tlak par je fyzikou vlastností, která má určitou hodnotu při určité teplotě, je dependentní na teplotě, ne na atmosférickém tlaku. Zvyšující se teplota zvyšuje odpar a naopak. Protože každé volatilní anestetikum vytváří jiný tlak par, musí mít i kvantitativní odpařovač kalibrovaný speciálně pro dané anestetikum. Podle požadované koncentrace anestetika dochází k rozdělení části průtoku nosné směsi podle rozdělovacího poměru (typický rozdělovací poměr pro jednotlivá anestetika při 20 °C, u sevofluranu je rozdělovací poměr 25:1 pro 1 objemové procento (V%), 12:1 pro 2 V%, 8:1 pro 3 V%) a menší část prochází částí komory, ve které je sevofluran a nasycuje se parami anestetika. Zbylá část směsi „bypasuje“ odpařovací komoru a poté se přidá k obohacené směsi na výstupu. V odpařovací komoře je 21 % sevofluranu a 79 % kyslíku (760 mm Hg je 100 %, parciální tlak par sevofluranu je 157, tedy cca 160 mm Hg, což je 21 %). Množství odpařeného sevofluranu je při atmosférickém tlaku, pokud skrze odpař-

vací komoru prochází cca 150 ml kyslíku a tlak par sevofluranu je 160 mm Hg, 40 ml (150 ml: 79 % kyslíku $\times$ 21 % sevofluranu). Ke směsi, která bypasuje, se přidává dalších cca 40 ml sevofluranu. Na výstupu je tedy celkem 2040 ml, z toho 40 ml sevofluranu jsou právě 2 V%. Odpařovač je kompenzován dle teploty pomocí bimetalového proužku, který při nižší teplotě umožní větší průtok směsi do odpařovací komory a naopak.

• Topická aplikace

Topická aplikace sevofluranu na chronické rány ischemického původu, refrakterní k běžné léčbě, vede k mnohahodinové analgezii, urychluje hojení a působí baktericidně. Kape se přímo na ránu bez kontaktu zdravé tkáně, za 2 minuty se rána ošetří běžným způsobem.

• Sedace pacientů s umělou plicní ventilací na JIP

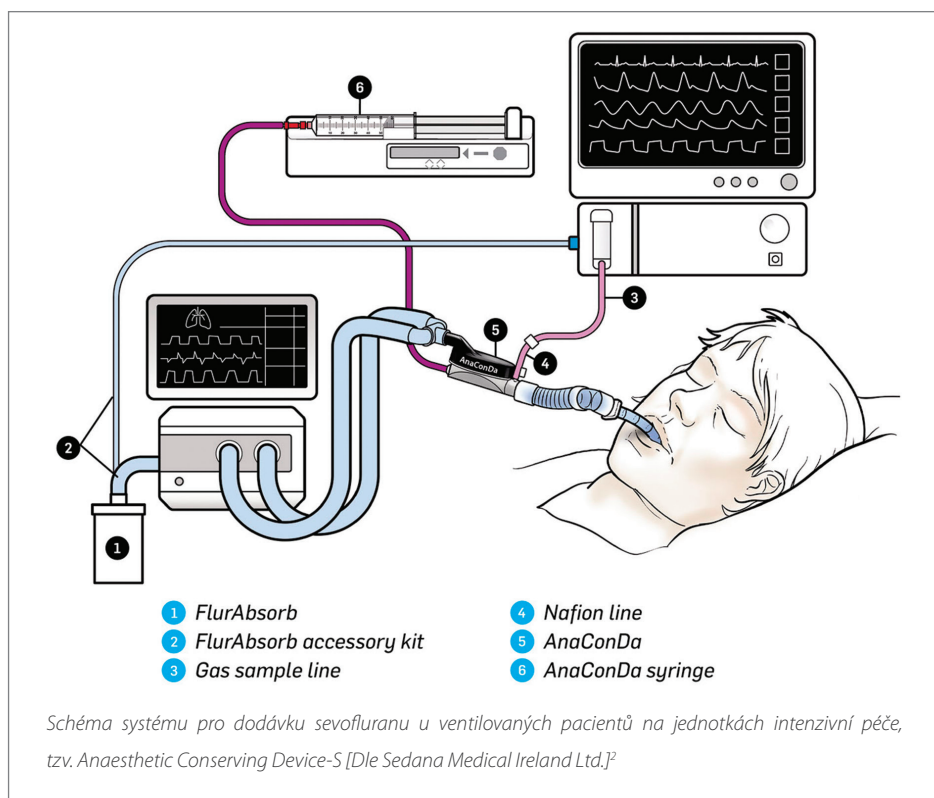
Systém tzv. **Anaesthetic Conserving Device-S (AnaConDa-S)** dodává inhalační anestetika v tekuté formě a je umístěn mezi tracheální rourku a Y část systému hadic ventilátoru místo pasivního zvlhčovače. Systém je osazen uhlíkovým filtrem, který zachycuje sevofluran vydechnutý z plic a/nebo nevdechnutý, ale odpařený. Při dalším nádechu dochází k jeho opětovnému využití. Lze měřit vydechané koncentrace a minimální alveolární koncentrace [Obr. 1].

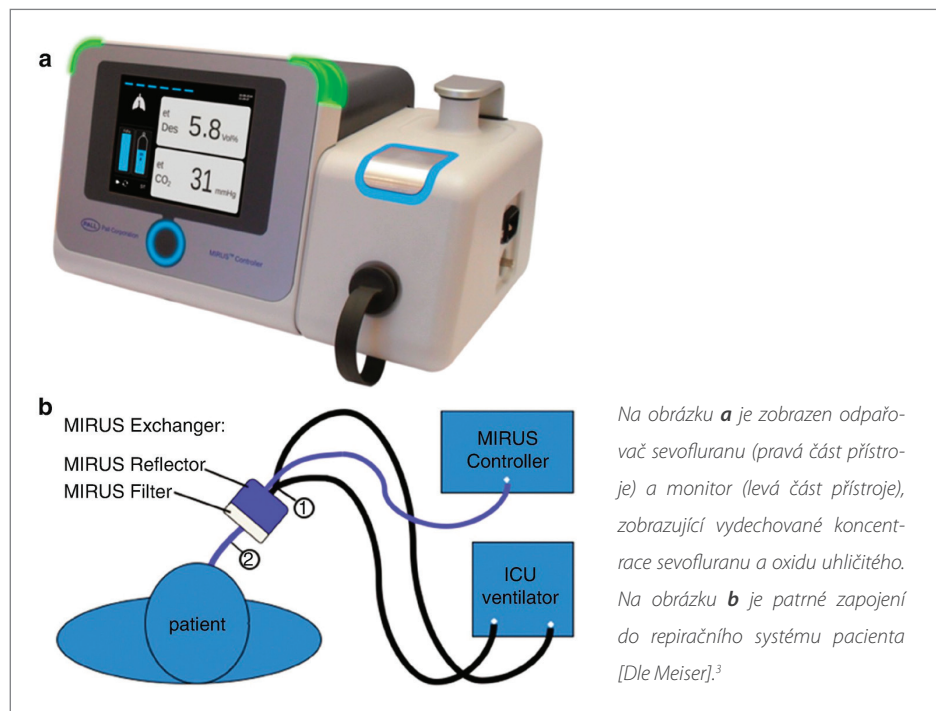
Dalším systémem je tzv. **MIRUS™ Controller**, systém obdobný pro vedení anestezie, kde je sevofluran naplněn do odpařovače a po nastavení cílové vydechované koncentrace sevofluranu je automaticky dodáváno definované množství sevofluranu v průběhu inspiria. Propojení přístroje s dýchacím systémem je pomocí tzv. reflektoru (Reflector), který v sobě zadržuje určitou část vydechovaného anestetika a tuto část uvolňuje zpět k pacientovi v době nádechu (proto reflektor), efekt na udržení teploty a vlhkosti odpovídá pasivnímu výměníku vlhkosti a teploty (HME). Množství zachyceného anestetika je řízen jednotkou, která analyzuje vydechované koncentrace anestetika a oxidu uhličitého. Měření je bez úniku vzorku do okolí. Součástí přístroje je také antibakteriální a antivirový filtr použitelný 48 hodin [Obr. 2].

• Procedurální sedace

Nosní maska s odsáváním anesteziologických plynů pro procedurální sedaci (ve stomatologii) s koncentrací sevofluranu 0,3–0,4 V% umožňuje efektivní sedaci pro děti a nespupracující pacienty v průběhu lokální anestezie [Obr. 3]. Maska je dvouplášťová, umožňující odtah anesteziologických plynů obdobně jako u anesteziologického přístroje. Vlastní podávání sevofluranu může být zajištěno výše uvedenými metodami pro sedaci u ventilovaných pacientů.

Obr. 1. Anaesthetic Conserving Device-S



Obr. 2. MIRUS™ Controller

Na obrázku **a** je zobrazen odpařovač sevofluranu (pravá část přístroje) a monitor (levá část přístroje), zobrazující vydechované koncentrace sevofluranu a oxidu uhličitého. Na obrázku **b** je patrné zapojení do respiračního systému pacienta [Dle Meiser].³

Eliminace, degradace in vitro a in vivo

• Eliminace sevofluranu

Po zastavení přívodu sevofluranu je nastolen koncentrační gradient vedoucí k přesunu sevofluranu z tkání do alveolů a je vydáván do okruhu přístroje a po odpojení od okruhu do ovzduší. Vzhledem k minimálnímu metabolismu je většina anestetika eliminována exhalací do ovzduší.

• Degradace sevofluranu

K degradaci in vivo nedochází, sevofluran nemá ani žádné stabilizační přísady. Ale v kontaktu s náplní pohlčovače CO₂, obsahující silné zásady jako KOH (nejpotentnější degradace), NaOH (méně potentní), Ba (OH)₂ a Ca (OH)₂ (minimálně reagující), se sevofluran rozkládá za vzniku velmi malého množství „sloučeniny A“ (fluoromethyl-2, 2- difluoro-1-[trifluoromethyl] vinyl ether), trifluoromethanu a fluoridu vodíku. Oxid uhelnatý se na rozdíl od desfluranu nevytváří. Současné pohlčovače již KOH a NaOH neobsahují vůbec a k degradaci sevofluranu nedochází.

Znečištění životního prostředí

Inhalační anestetika jsou posuzována ve vztahu k životnímu prostředí. Sevofluran nemá vliv na snižování vrstvy ozónu, ale má potenciální vliv na globální oteplování. Většina nemocnic se systémy, odsávajícími anesteziologické plyny, uvolňuje tyto bez filtrace přímo do ovzduší. Potenciál ke globálnímu oteplování pro sevofluran je charakterizován produkcí 130 kg CO₂ na 1 kg

sevofluranu. Nejvíce anestetika je uvolněno do ovzduší v průběhu sycení pacienta, tedy v prvních deseti minutách. Nízké průtoky mohou výrazně ovlivnit spotřebu anestetika. Šedesát procent uvolněných anestetik do atmosféry je znovu využitelných. Pokud použijeme 6 l průtok směsi s 1,6 V% sevofluranu, spotřebujeme cca 32 ml sevofluranu za hodinu. Při průtoku 1 litr redukuje spotřebu o 83 % na 5,4 ml/hod. Existují systémy automatického sycení dle nastavené vydechované koncentrace anestetik, které redukuje spotřebu o 40–55 %. Systémy se zachytáváním a znovuvyužitím anestetik mohou významně redukovat exhalace anestetika do ovzduší.

Low flow, minimal flow anestezie

Sevofluran je bezpečně používán při průtocích méně než 1 l. Dříve platné doporučení nepodávat sevofluranovou anestezii s průtoky menšími než 2 litry za minutu byly odůvodňovány potenciálně nefrotoickým účinkem tzv. složky A (Compound A). Složka A (fluoromethyl-2, 2- difluoro- 1-(trifluoromethyl) vinyl éter) vzniká interakcí sevofluranu s absorbérem obsahujícím KOH a NaOH. Nefrotoxicita složky A byla popsána u krys, ale nebyla potvrzena u lidí. Současné absorbéry s minimálním množstvím nebo bez NaOH již k tvorbě složky A nevedou. I v případě absorbérů s NaOH lze používat minimal flow anestezii zcela bezpečně, neboť toxicita složky A u lidí nebyla nikdy prokázána.

Obr. 3. Nosní maska k procedurální sedaci

Nosní maska k procedurální sedaci s odsávacím systémem [Dle Freilich].⁵

c) Metabolismus a toxicita

Metabolismus

Sevofluran je metabolizován enzymem CYP2E1, vyskytujícím se převážně v játrech a v ledvinách, který je indukován etanolem a isoniazidem a inhibován disulfiramem. Jaterní onemocnění také snižují enzymatickou aktivitu. Je znám polymorfismus CYP2E1 genu, některé varianty jsou spojeny se zvýšeným metabolismem sevofluranu, jiné se sníženým. Metabolity sevofluranu vznikají pouze následkem oxidativního metabolismu, ne reduktivního. Zahrnují hexafluoroisopropanol (HO-CH(CF₃)₂) a anorganický fluor F⁻. Je to jediné fluorované plynné anestetikum, které není metabolizováno na trifluoroctovou kyselinu.

Toxicita

Hexafluoroisopropanol je relativně stabilní a nemodifikuje buněčné proteiny. I když jsou popsány raritní případy hepatitidy, jejich podkladem není imunitní mechanismus na rozdíl od ostatních volatilních anestetik. Fluoridy mají obecně nefrotoický potenciál, ale u sevofluranu díky minimální rozpustnosti v ledvinách je produkce fluoridů velice nízká. Renální toxicita nebyla prokázána.

2. Farmakodynamické účinky

a) Mechanismus účinku, účinek na centrální nervový systém

Mechanismem účinků je sevofluranem indukovaná neuronální suprese excitačních synaptických transmisí a stimulace inhibičních synaptických funkcí cílenou reakcí s transmembránovými, amfipatickými bílkovinami. Mezi hlavní sevofluranem ovlivněné receptory pa-

tří receptory gama-aminomáselné kyseliny (GABA_A), méně a v závislosti na dávce N-methyl-D-aspartátové receptory (NMDA) a kaliové kanály s dvěma transmembránovými doménami (K_{2P}). Ovlivňuje i další receptory (nikotinové, serotoninové, glutamátové).

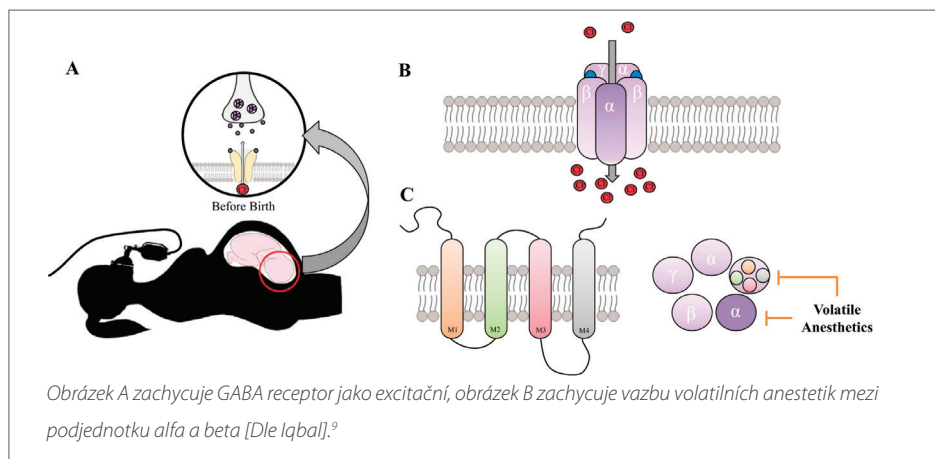
Sevofluran je GABA agonista, NMDA antagonist a zvyšuje vodivost K_{2P} kanálů.

Dalším účinkem může být modulace membránové polarity neuronů.

• GABA_A receptor

GABA_A je od druhého postnatálního týdne inhibiční ionotropní receptor. Sevofluran se váže mezi alfa a beta podjednotku, následně dochází k aktivaci chloridového kanálu, ke vstupu chloridů do buňky a k hyperpolarizaci membrány [Obr. 4]. Tímto mechanismem dochází k inhibici neuronální aktivity. Zároveň dochází ke konformačním změnám receptorů. Gabaerní synapse získávají svůj definitivní inhibiční potenciál okolo druhého postnatálního týdne. Do té doby je u vyvíjejícího se mozku GABA receptor receptorem excitačním a je důležitý pro GABA ergní synaptogenezi, neuronální migraci a plasticitu mozku. Existuje polymorfismus genů pro GABA receptory s ovlivněnou schopností vázat anestetika. Proto je dávkování individuální a koncentrace sevofluranu pro dosažení bezvědomí se mohou mezi dvěma jedinci významně lišit.

Obr. 4. GABA_A receptor



• NMDA receptor

NMDA receptory tvoří třídu excitačních glutamátergických receptorů. NMDA receptory jsou důležité pro plasticitu synapsí, učení a paměť. Pro aktivitu neuronu je zapotřebí navázání glutamátu a glycinu na dvě podjednotky receptoru a uvolnění magnesia z vnitřní části kanálu receptoru depolarizací. Poté dojde k otevření receptoru a ke vstupu sodíku a vápníku do buňky a úniku draslíku vně buňky. Akční potenciál je dále potencován a je zvýšena neuronální aktivita. Inhalační anestetika modulují aktivitu kanálu navázáním na podjednotku pro glycin [Obr. 5].

• Dvou pórové draselné kanály

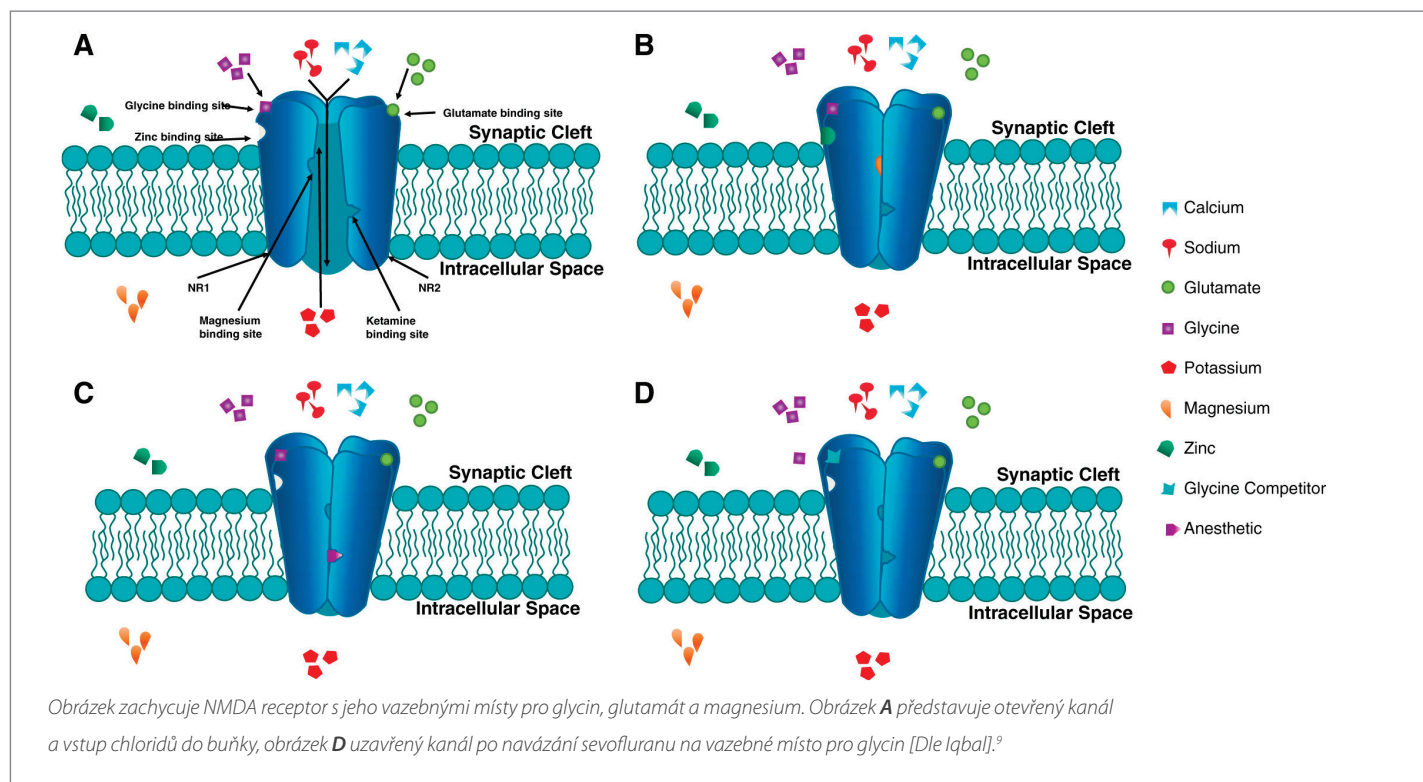
Jsou důležité pro obnovení a udržení klido-

vého potenciálu membrán vzrušivých buněk udržením rovnováhy sodíkových a draselných iontů napříč membránou, a to díky úniku draslíku vně buňky. Tyto receptory ovlivňují vědomí, vnímání bolesti, pohyb a neuroprotektci. Z těchto kanálů jsou známy kanály TREK-1 a TASK-1. Po navázání inhalačních anestetik jsou draselné kanály otevřeny a aktivní [Obr. 6].

b) Dýchací systém

Sevofluran má bronchodilatační efekt, zejména za hyperkapnie, 1 MAC sevofluranu neovlivňuje významně ani rezistanci ani compliance dechového systému, ale v případě zvýšeného uvolnění histaminu (nebo seroto-

Obr. 5. NMDA receptor



ninu) snižuje histaminem indukovanou zvýšenou rezistancí a sníženou poddajností respiračního systému. U 15 % pacientů při použití 1MAC sevofluranu je patrný pokles rezistence a zejména u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí snižuje dechovou práci poklesem rezistence zejména na plicní periférii. Bronchodilatační efekt je způsoben přímým působením na bronchiální epitel a buňky hladké svaloviny se snížením koncentrace Ca^{2+} a citlivost Ca^{2+} receptorů a nepřímo aktivací GABA_A receptorů v mozgovém kmeni a GABA_B receptorů pregangliových cholinergních nervů. Sevofluran snižuje hypoxickou odpověď baroreceptorů, což může být významné u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí a u nezralých novorozenců po mnohahodinových výkonech, kdy mohou v organismu ještě přetrvávat subanestetické koncentrace. Sevofluran tlumí obranné reflexy dýchacích cest, vznikající podrážděním vazů hlasových a sliznice trachey s následným kašlem při a po manipulaci s pomůckami pro zajištění průchodnosti dýchacích cest nebo přímou iritací neselektivních kationtových kanálů receptorů (TRP-A1) samotným anestetikem, a to i při vyšších koncentracích než 1MAC. Laryngospasmus je minimalizován při inhalačním úvodu vysokými koncentracemi sevofluranu, při zajišťování dýchacích cest nebo při extubaci v hluboké anestezii u dětí.

c) Kardiovaskulární systém

Sevofluran má negativně inotropní a lusitropní účinek obdobný jako desfluran. Kontraktilita je snížena inhibicí výměny Na^{+} a Ca^{2+} ,

a tím snížení koncentrace kalcia intracelulárně, přímým vlivem na kontraktilní systém a snížení citlivosti myofilament k vápníku. Sevofluran je potentní vazodilatátor (jako desfluran) a v závislosti na dávce vede k poklesu středního arteriálního tlaku. Srdeční výdej zůstává zachován s ohledem na menší vliv na kontraktilitu než periferní rezistanci. Sevofluran neovlivňuje tepovou frekvenci při rychlém zvýšení koncentrace. Senzitivizace myokardu k arytmogennímu účinku adrenalinu, vyvolávajícímu především komorové arytmie, je signifikantně menší než u dříve používaného halotanu. Sevofluran v kardiocirurgii vede ke snížení excesivně uvolněného kalcia uvnitř cytosolu a v mitochondriích na podkladě ischemie. Dochází také k otevření K_{ATP} kanálů mitochondrií a sarkomey a stabilizaci mitochondriální membrány se snížením produkce apoptotických bílkovin. Sevofluran také snižuje adhezi neutrofilů v průběhu reperfuze u kardiocirurgických pacientů.

d) Gastrointestinální systém, játra, ledviny

Sevofluran v koncentracích 1 MAC má minimální vliv na celkový průtok krve játry s udržením dodávky kyslíku játrům. Po sevofluranové anestezii dochází ke zvýšení sérových hodnot fluoridů bez vlivu na renální funkce nebo průkazu poškození ledvin.

e) Neuromuskulární systém

Skupina onemocnění označených jako svalové dystrofie (Duchennova svalová dystrofie, Beckerova svalová dystrofie, svalové dystrofie

pletencového typu LGMD) je po podání inhalačních anestetik zatížena rizikem rhabdomyolýzy s hyperkalemií bez známek hypermetabolismu. Proto u těchto onemocnění sevofluran nepoužíváme. Vrozené myopatie při použití sevofluranu a suxamethonia jsou spojeny s rizikem rozvoje maligní hypertermie.

f) Imunitní systém, chronická expozice na pracovišti

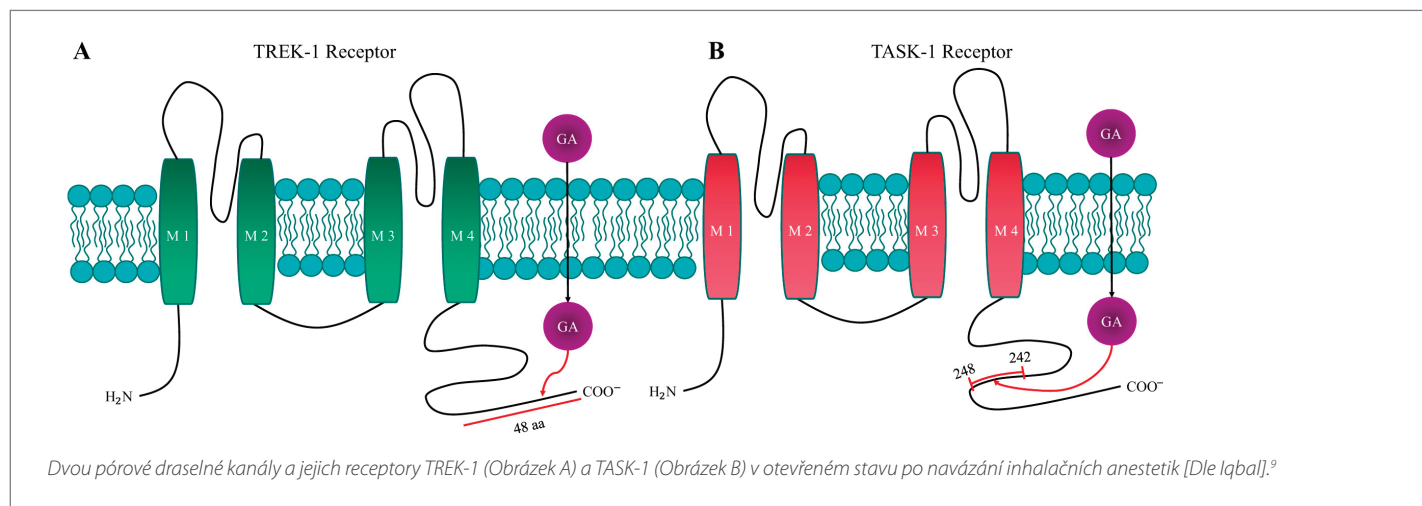
• Imunitní systém

Sevofluran má vliv na imunitní odpověď v redukci uvolnění cytokinů, zejména TNF_{α} , IL-6, IL-8 a IL-10.

• Chronická expozice na pracovišti

Sevofluran je detekován v moči u zaměstnanců. V různých studiích koncentrace převyšovaly doporučené limity pro expozici. Expozice sevofluranu indukuje genotoxickou odpověď, související také s polymorfismem genů glutathion-S transferázy (GST). Zaměstnanci operačních sálů mají statisticky významně zvýšené hodnoty aspartát aminotransferázy, alanin aminotransferázy, gamma glutamyltransferázy, alfa-glutathion-S-transferázy, sérového kreatininu, kalia, kalcia a tzv. kidney injury molecule-1, markeru ledvinného poškození. Jaterní funkce jsou ovlivněny významně více než ledvinné, ale zůstávají v referenčním rozmezí. Dlouhodobá expozice sevofluranu je spojena se subklinickými prepatologickými změnami jaterních funkcí v závislosti na délce expozice, vybavení pracoviště efektivním odsáváním a odtahy plynů, kvalitou anesteziologických přístrojů a technikou použití volatilních anestetik.

Obr. 6. Dvou pórové draselné kanály



3. Klinické použití

a) Indikace

Dětská anestezie

Sevofluran je výhodný u plánovaných výkonů k úvodu do anestezie bez nežádoucích účinků z iritace horních a dolních dýchacích cest i při použití vysokých koncentrací anestetika. Až u 30 % dětí s maximem mezi 2 a 4 lety po vyvedení z anestezie může dojít k přechodnému výraznému neklidu nebo deliriu. Plánované výkony se sevofluranem krátce před porodem a do 1 týdne po porodu, v kritické době pro vývoj nervové soustavy, by měly být váženy s ohledem na potenciální neurotoxický účinek sevofluranu. Ve studiích prováděných na jednodenních opicích *Makakus rhesus* sevofluran ovlivňoval dotvoření synaptické sítě, učení a paměť, opakované podávání sevofluranu vedlo k emočním změnám a bylo popsáno ovlivnění vizuální paměti.

Porodnická anestezie

Sevofluran je indikován k vedení celkové anestezie u císařského řezu stejně jako při řešení komplikací porodu.

Anestezie v neurochirurgii, pacient s nitrolební hypertenzí

Sevofluran může vyvolat epileptickou aktivitu na elektroencefalogramu bez klinických konsekvencí. Změny mozkové autoregulace souvisejí až s vysokými koncentracemi sevofluranu. Reaktivita k CO_2 je zachována. Sevofluran do 1 MAC snižuje metabolismus mozkové buňky a průtok krve mozkem. Při MAC 1 je průtok krve mozkem nezměněn, protože pokles metabolismu a vazodilatace se vyrovnají. Při překročení 1 MAC převládá vazodilatace a krevní průtok narůstá, tento stav označujeme jako luxusní perfúzi. Sevofluran má nejmenší vazodilatační účinek na mozkové arterioly ze všech volatilních anestetik. U pacientů s klinicky významnou nitrolební hypertenzí do otevření dury mater by přesto mělo být zváženo přednostní podávání intravenózních anestetik. Obecně nejsou inhalační anestetika pro výkony na mozku doporučována, zejména u pacientů s rizikem nitrolební hypertenze nebo již přítomnou nitrolební hypertenzí.

Anestezie v kardiocirurgii, preconditioning

Využití sevofluranu v kardiocirurgii bylo doporučováno pro řadou studií prokázanou

protekcí myokardu před ischemií s vlivem na krátkodobou a dlouhodobou morbiditu a smrtelnost na základě ovlivnění receptorů spřažených s G-proteinem, s kaliovými kanály, s intracelulárními signálními cestami, s expresí genů a funkcí mitochondrií. Podle času použití inhalačních anestetik bylo toto ovlivnění nazýváno jako preconditioning, pokud podání volatilních anestetik bylo před ischemickým inzultem, nebo jako postconditioning, tedy podání již po proběhlém inzultu, nebo při spojení podání před i po inzultu jako pre a postconditioning. V současné době některé studie srovnávající vedení anestezie s propofolem klinický význam myokardiální protekce inhalačních anestetik neprokazuje. Přesto vedení anestezie sevofluranem, zejména při osazení přístroje pro mimotělní oběh sevofluranovým odpařovačem, zůstává standardní metodou.

Anestezie pacientů vyššího věku

Použití sevofluranu je bezpečné s individualizací koncentrace v závislosti na věku. Pooperační ovlivnění kognice je v současné době přisuzováno jiným faktorům než volbě typu anestetika.

Pacient s vysokým BMI

Sevofluran má o 30 % vyšší koeficient rozpustnosti krev/plyn než desfluran a o 64 % vyšší koeficient rozpustnosti tuk/plyn, proto má delší čas do probuzení ve srovnání s desfluranem, zejména u delších výkonů. Čas do vzbuzení závisí na koeficientu rozpustnosti krev/plyn více než na koeficientu rozpustnosti v tucích. Prodloužená doba operací u sevofluranu vede k delšímu času do obnovení a udržení normální dechové aktivity a volných dýchacích cest s možností rehypnotizace při snížení minutové ventilace, zejména u operací delších než 2 hodiny. Nejedná se pouze o depo v tukové, ale také ve svalové tkáni.

Tabulky

Tab. 1. MAC sevofluranu dle věku [AbbVie Ltd.]

Věk	0–1 M*	1–6 M	0,5–3 R**	3–12 R	25 R	40 R	60 R	80 R
MAC (%) 100 % O_2	3,3	3	2,8	2,5	2,6	2,1	1,7	1,4
MAC (%) 65 % N_2O			2		1,4	1,1	0,9	0,7

* měsíc, ** rok

Sedace

Inhalační sedace je alternativou k sedaci propofolem s výhodným rychlým zotavením. Systémy k sedaci jsou popsány v kapitole Dávkování a systémy pro aplikace. Nevýhodou může být postprocedurální agitace.

Ambulantní anestezie

Sevofluran je pro minimální iritaci dýchacích cest vhodný pro ambulantní anestezii, zejména u dětí s využitím inhalačního úvodu.

b) Kontraindikace

Sevofluran nebudeme používat v případě hypersenzitivity na sevofluran a při poruše jaterních funkcí vzniklé po předchozí anestezii sevofluranem. Další kontraindikací je maligní hypertermie v anamnéze nebo u pacientů, u kterých na základě genetických souvislostí existuje podezření na možnost vzniku maligní hypertermie. Podání sevofluranu není vhodné u pacientů se svalovou dystrofií. Jeho použití v rámci celkové anestezie, respektive jakýkoli typ celkové anestezie musíme zvážit u těhotných žen krátce před porodem a u novorozeneckých dětí do 1–2 týdnů po porodu.

c) Nežádoucí účinky

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nauzea (až 25 %), zvracení (až 18 %), agitace (až 15 %), hypotenze (až 10 % v závislosti na použité koncentraci) a kašel (až 10 %). Bradykardie se vyskytuje až v 5 % případů zejména u Downova syndromu. Může se vyskytovat salivace až ve 4 % případů. I přes minimální iritační efekt na dýchací cesty je popisována obstrukce dýchacích cest (8 %), laryngospasmus (až 8 %) a zadržení dechu (až 5 %). Mezi málo časté nežádoucí účinky patří anafylaktoidní a anafylaktické reakce, síňové a komorové arytmie, změny ST segmentu, prodloužení QT intervalu s přechodem do torsade de pointes. Raritně jsou popisovány

pooperační jaterní dysfunkce a hypoglykemie u kojenců a malých dětí. Sevofluran může trigrovat maligní hypertermii.

d) Lékové interakce

Alfa a beta sympatikomimetika mohou, i když vzácně, vyvolávat srdeční arytmie. Současné použití suxamethonia může vyvolat maligní hypertermii. Sevofluran může potencovat hypotenzivní a bradykardizující účinek jiných léků. Alkohol a izoniazid zvyšují aktivitu izoenzymu CYP2E1 a mohou zvyšovat metabolismus sevofluranu. Léky se sedativním a hypnotickým účinkem a oxid dusný potencují anestetické účinky sevofluranu a snižují hodnotu MAC. Sevofluran potencuje účinky nedepolarizujících myorelaxancií.

e) Těhotenství a laktace

Sevofluran v těhotenství je bezpečný a je používán ve stejných indikacích jako u netěhotných. Po porodu z důvodu krátkého sérového poločasu sevofluranu není nutné přerušovat kojení. Matka může kojít po dostatečném zotavení z anestezie sevofluranem. Anestezie sevofluranem pro císařský řez může oddálit začátek laktace.

4. LITERATURA

- AbbVie Ltd. Sevoflurane Inhalation Vapour, liquid-Summary of Product Characteristics. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/833>.
- Sedana Medical Ireland Ltd. How does AnaConDa work? https://www.sedanamedical.com/?page_id=7189.
- Meiser A, Groesdonk HV. Inhaled Sedation and Reflection Systems. In: Vincent JL. (eds) Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. 2019. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-06067-1_48.
- Miller I, Ronald D. Miller's anesthesia. Eighth edition. 2015. Philadelphia. Elsevier Inc. ISBN 978-0-323-31479-4.
- Freilich M, Alexander L, Sándor G, Judd P. Effectiveness of 2 scavenger mask systems for reducing exposure to nitrous oxide in a hospital-based pediatric dental clinic: a pilot study. *Journal*.2007;73(7): 615.
- Yu Q, Li J, Dai C-I, Li H, Iqbal K, Liu F, et al. Anesthesia with sevoflurane or isoflurane induces severe hypoglycemia in neonatal mice. *PLoS ONE*. 2020; 15(4): e0231090. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231090>.
- Talpos JC, Chelonis JJ, Li M, Hanig JP, Paule MG. Early life exposure to extended general anesthesia with isoflurane and nitrous oxide reduces responsivity on a cognitive test battery in the nonhuman primate. *Neurotoxicology*.2019;70: 80–90. doi:10.1016/j.neuro.2018.11.005.
- Liu F, Rainosek SW, Frisch-Daiello JL, Patterson TA, Paule MG, Slikker W Jr, Wang C, Han X. Potential adverse effects of prolonged sevoflurane exposure on developing monkey brain: from abnormal lipid metabolism to neuronal damage. *Toxicol Sci*. 2015;147: 562–572. doi:10.1093/toxsci/kfv150.
- Iqbal F, Thompson AJ, Riaz S, Pehar M, Rice T, Syed NI. Anesthetics: from modes of action to unconsciousness and neurotoxicity. *J Neurophysiol*. 2019; 122(2):760-787. doi: 10.1152/jn.00210.2019. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31242059.
- Kennedy RR, Hendrickx JF, Feldman JM. There are no dragons: Low-flow anaesthesia with sevoflurane is safe. *Anaesth Intensive Care*. 2019; 47(3):223-225. doi: 10.1177/0310057X19843304. Epub 2019 May 24. PMID: 31124374.
- Ryu K, Song K, Kim J, Kim E, Kim SH. Comparison of the Analgesic Properties of Sevoflurane and Desflurane Using Surgical Pleth Index at Equi-Minimum Alveolar Concentration. *Int J Med Sci*. 2017; 14(10): 994-1001. doi: 10.7150/ijms.20291. PMID: 28924371; PMCID: PMC5599923.
- Lafuente-Urrez RF, Gilaberte Y. Sevoflurane: a valid alternative for the treatment of vascular ulcers? *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(2):202-203. doi: 10.1016/j.ad.2013.02.010. Epub 2013 Apr 19. PMID: 23608555.
- Gomes HS, Gomes HS, Sado-Filho J, Costa LR, Costa PS. Does sevoflurane add to outpatient procedural sedation in children? A randomised clinical trial. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):86. doi: 10.1186/s12887-017-0838-4. PMID: 28340572; PMCID: PMC5366115.
- van Limmen J, Wyffels P, Berrevoet F et al. Effects of propofol and sevoflurane on hepatic blood flow: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*.2020;20: 241. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01150-3>.
- Kargar SF, Neghab M, Mozdarani H, Alipour H, Yousefinejad S, Fardid R. Genotoxicity of inhalational anesthetics and its relationship with the polymorphisms of GSTT1, GSTM1, and GSTP1 genes. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019;26(4):3530-3541. doi: 10.1007/s11356-018-3859-0. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30519912.
- Neghab M, Amiri F, Soleimani E, Yousefinejad S, Hassanzadeh J. Toxic responses of the liver and kidneys following occupational exposure to anesthetic gases. *EXCLI J*. 2020;19:418-429. doi: 10.17179/excli2019-1911. PMID: 32327960; PMCID: PMC7174577.
- Jafarzadeh A, Hadavi M, Hassanshahi G, Rezaei-an M, Vazirinejad R. General Anesthetics on Immune System Cytokines: A Narrative Review Article. *Anesth Pain Med*. 2020;10(4):e103033. doi: 10.5812/aapm.103033. PMID: 33134146; PMCID: PMC7539048.
- Sondekoppam RV, Narsingani KH, Schimmel TA et al. The impact of sevoflurane anesthesia on postoperative renal function: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Can J Anesth/J Can Anesth*.2020;67:1595–1623. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01791-5>.
- Wang L, Cai Y. Effect of administration time in obese patients on speed of recovery and risk of re-hypnotization following recovery from different inhaled anesthetics: a computational simulation. *Int J Clin Exp Med*. 2018;11(6):5548-5555.
- Landoni G, Lomivorotov VV, Nigro Neto C, Monaco F, Pasyuga VV, Bradic N, Lembo R, Gazivoda G, Likhvantsev VV, Lei C, Lozovskiy A, Di Tomasso N, Bukamal NAR, Silva FS, Bautin AE, Ma J, Crivellari M, Farag AMGA, Uvaliev NS, Carollo C, Pieri M, Kunstýř J, Wang CY, Belletti A, Hajjar LA, Grigoryev EV, Agró FE, Riha H, El-Tahan MR, Scandroglio AM, Elnakera AM, Baiocchi M, Navalesi P, Shmyrev VA, Severi L, Hegazy MA, Crescenzi G, Ponomarev DN, Brazzi L, Arnoni R, Tarasov DG, Jovic M, Calabrò MG, Bove T, Bellomo R, Zangrillo A; MYRIAD Study Group. Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2019;380(13):1214-1225. doi: 10.1056/NEJMoa1816476. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30888743.
- Lim BG, Lee IO. Anesthetic management of geriatric patients. *Korean J Anesthesiol*. 2020;73(1):8-29. doi:10.4097/kja.19391.
- Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Sevoflurane. [Updated 2018 Oct 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501504/>.

Desfluran

Mach D.

ARO, NIP & Urgentní příjem, Nemocnice Nové Město na Moravě, p.o.

Souhrn: Desfluran je halogenované inhalační celkové anestetikum s nízkou rozpustností v krvi i tkáních a asi pětinovou anestetickou potencí, ve srovnání s isofluranem. Jeho nízká rozpustnost dává předpoklady k rychlému nástupu anestézie a její velmi dobré řiditelnosti. Vzhledem k jeho dráždivosti jej nelze používat k inhalačnímu úvodu v dětské anestézii. Vzdor této nepříjemné vlastnosti však nese řadu vlastností ideálního inhalačního anestetika, jako je chemická stabilita molekuly, nízká rozpustnost, zanedbatelný metabolismus a tím i minimální potenciál k hepatotoxicitě a nefrotoxicitě. Těmito fyzikálními vlastnostmi a farmakokinetickými charakteristikami představuje velmi hodnotné inhalační anestetikum nejen v ambulantní anestézii.

Klíčová slova: inhalační anestetika, desfluran

Summary: Desflurane is a halogenated inhalation general anaesthetic agent with low solubility in blood and body tissues, and approximately one-fifth the potency of isoflurane. The low solubility of desflurane facilitates a rapid induction of anaesthesia and precise control of the depth of anaesthesia. Transient airway irritant effects are the most common adverse events during induction of anaesthesia with desflurane; therefore, this agent is not recommended for induction of anaesthesia in paediatric patients. Overall it embodies many of the desirable features of an ideal agent, which include stability to chemical degradation, low solubility in blood and body tissues, negligible metabolism and low potential for hepato-renal toxicity. These favourable physical and pharmacokinetic characteristics should present desflurane as a valuable inhalation anaesthetic agent for the maintenance of general anaesthesia in ambulatory surgery as well as in nonambulatory surgical procedures.

Key words: inhalation anaesthetics, desflurane

1. Farmakokinetické vlastnosti

a) Farmakologická skupina

Desfluran patří do skupiny inhalačních celkových anestetik.

b) Fyzikálně chemické vlastnosti

Jedná se o velmi jednoduchou molekulu methyl-ethyletheru ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$), která je fluorována celkově 6 atomy fluoru. Strukturní vzorec je identický s izofluranem, v jedné pozici je však u izofluranu atom fluoru zaměněn atomem chloru. Molekulová hmotnost je 168 D.

Jedná se o čirou, nehořlavou, nevýbušnou, prchavou tekutinu s bodem varu $22,8^\circ\text{C}$ (při atmosférickém tlaku) s výrazně štiplavým až dráždivým zápachem. Molekula je stabilní a přípravek je adjustován v tmavých lahvích. Neobsahuje stabilizační přísady.

Rozpustnost

Desfluran je unikátní svými nejnižšími rozdělovacími koeficienty krev/plyn (0,42), tkáň/krev a tím i nejmenší rozpustností ze všech ha-

logenovaných inhalačních anestetik. Tyto vlastnosti s sebou nesou velmi rychlý nástup anestézie, dobrou řiditelnost a rychlé probouzení. Podobný farmakokinetický profil má sevofluran (rozdělovací koeficient krev/plyn 0,69) s logicky se překrývajícím klinickým využitím.

Potence a MAC

Desfluran má nejmenší anestetickou potenci ze skupiny halogenovaných inhalačních anestetik. Je tudíž používán ve vyšších koncentracích než ostatní anestetika. Minimální alveolární koncentrace (MAC) je, jako u ostatních inhalačních anestetik, závislá na věku a využití dalších komponent celkové anestézie (např. N_2O). Použití oxidu dusného snižuje MAC desfluranu u dětí přibližně o 25 %, u dospělých až o 50 %. Minimální alveolární koncentrace jsou uvedeny v tabulce [Tab. 1] a udáváme je v objemových procentech.

MAC-awake je asi na hodnotě jedné třetiny MAC. Desfluran má při koncentraci na úrovni 1 MAC vyšší anestetickou potenci měřenou pomocí bispektrálního indexu (BIS).

Dávkování a systémy pro aplikace

Pro aplikaci desfluranu je využíván speciálně konstruovaný temperovaný odpařovač, umožňující přesné dávkování par anestetika, vzdor jeho teplotě varu v blízkosti pokojové teploty ($22,8^\circ\text{C}$). Při průchodu nosné směsi odpařovací komorou u klasicky konstruovaného odpařovače by docházelo k odpaření enormního množství anestetika. Zároveň by docházelo k jeho výraznému ochlazování (měrné skupenské teplo varu). Desfluranový odpařovač je proto konstruován tak, že je ohříván na 39°C a v odpařovací komoře je vytvořen tlak okolo 1500 mm Hg. Tyto standardní podmínky brání jeho překotnému varu a přes dávkovací ventil je odpařené anestetikum dávkováno přímo do nosné směsi, která odpařovací komorou neprochází.

Eliminace, degradace in vitro a in vivo

• Eliminace desfluranu

Desfluran je eliminován z organismu stejnou cestou, jako je přijímán. Exhalace je tudíž

základní cestou ke snižování množství anestetika v organismu. Po vypnutí odpařovače se vytváří koncentrační gradient směrem z tkání do alveolů a z alveolů do anestetického systému. Metabolická cesta je naprosto okrajová (0,02%) a nemá klinický význam.

• **Degradace a absorpce desfluranu in vivo**

Pro techniky s nízkým příkonem čerstvých plynů (low/minimal flow) je zásadní i absorpce plynného anestetika pohlcovačem oxidu uhličitého. Za podmínek mírného obsahu vodních par v natronovém, nebo baryovém vápně, je absorpce zanedbatelná. U suchého natronového vápna je třeba počítat s interakcí s kyselinou křemičitou a absorpci určitého množství desfluranu.

Desfluran může reagovat s absorbenty vysušeného oxidu uhličitého (CO_2) a vytvořit oxid uhelnatý, který může vést u některých pacientů ke zvýšení hladin karboxyhemoglobinu.

Znečištění životního prostředí

Dnes již nikdo nepochybuje o tom, že lidmi produkováné a uvolňované skleníkové plyny (GHG) jsou odpovědné za globální oteplování naší planety se všemi důsledky. Mezi ty nejvýznamnější patří oxid uhličitý, metan, oxid dusný, halogenované uhlovodíky. Skutečný vliv jednotlivých GHG na oteplování je vyjádřen takzvaným potenciálem globálního oteplování (GWP). Je měřítkem toho, kolik tepla v atmosféře zachytí určitý GHG v určitém časovém horizontu ve vztahu k CO_2 (hodnota GWP pro oxid uhličitý je 1). Potenciál přispět ke globálnímu oteplování konkrétních látek závisí na dvou důležitých vlastnostech. **Kapacitě radiačního působení**, což je množství energie na jednotku plochy absorbované skleníkovým plynem, které by jinak bylo ztraceno do vesmíru. Druhou nesmírně důležitou vlastností je **životnost částice plynu v atmosféře**.

Kapacity radiačního působení halogenovaných anestetik (éter, izofluran, desfluran, enfluran) se od sebe příliš neliší. Sevofluran má kapacitu asi o 25 % nižší než anestetika ostatní. Halotan má díky absenci etherové skupiny v molekule tuto radiační aktivitu ještě poloviční než sevofluran.

Velké rozdíly mezi anestetiky však najdeme v jejich atmosférickém poločase (životnosti částice plynu v atmosféře). Sevofluran jej má 1 rok, izofluran 3 roky a desfluran dokonce 14 let. Tato

vysoká atmosférická stabilita molekuly desfluranu je dána strukturálním vzorcem a jeho reaktivitou s „uklížeči“ v atmosféře.

Desfluran je tudíž látkou s vysokým potenciálem globálního oteplování GWP a měli bychom ji s touto znalostí i používat. Vysoké koncentrace potřebné k anestézii a vysoký GWP by nás měly vždy vést k technikám low/minimal flow.

Low flow, minimal flow anestezie

Farmakokinetika desfluranu dává předpoklad elegantního využití techniky low a minimal flow při vedení anestézie. Při nízkém rozdělovacím koeficientu krev/plyn je řiditelnost anestézie, i při jakési neohrabanosti těchto technik, velmi dobrá. Vzhledem k nízké anestetické potenci (nutnosti vyšších koncentrací) a nepochybně ekologickým souvislostem, je v zásadě technika low/minimal flow jedinou cestou, jak toto anestetikum v klinické praxi používat.

c) Metabolismus a toxicita

Desfluran je ze všech klinicky používaných halogenovaných anestetik nejméně metabolizován. Podíl metabolické degradace jaterním parenchymem je udáván kolem 0,02 % (izofluran 0,2 %, sevofluran 4 %). Eliminace naprosté většiny desfluranu z těla probíhá vydýcháním. Vlastní zlomkový metabolismus probíhá stejnou cestou jako u izofluranu (jaterní oxidázový enzymatický systém CYP – cytochrom P 450). Ani při delších anestéziích nedochází k významnějšímu zvýšení sérové hladiny fluoridu. Organová toxicita vlastního desfluranu je tudíž velmi málo pravděpodobná.

2. Farmakodynamické účinky

a) Mechanismus účinku, účinek na centrální nervový systém

Mechanismus účinku inhalačních anestetik je rozebrán detailně v předchozím textu o sevofluranu. Nelze očekávat, že by se mechanismus působení na nervovou tkáň mezi jednotlivými halogenovanými uhlovodíky nějak zásadně lišil.

Působení desfluranu na aktivitu mozkové tkáně a nitrolební perfúze je velmi podobné, jak jej známe u izofluranu. Anestézie desfluranem vede k nitrolební vazodilataci, poklesu vaskulární rezistence, zvýšení perfúze, ale současně i k poklesu spotřeby kyslíku mozkovou tkání. Při

vyšších koncentracích může vést vazodilatace k nárůstu ICP. U pacientů s již zvýšeným nitrolebním tlakem se proto desfluranové anestézii raději vyhýbáme.

Se zvyšující se dávkou (MAC) dochází k útlumu EEG aktivity, která přechází u koncentrací 1,7 MAC k fenoménu „burst suppression“.

b) Dýchací systém

Základní ovlivnění dýchacího systému desfluranovou anestézií odpovídá účinkům anestézie izofluranové. Prohlubující se anestézie vede postupně ke změlnění dýchání, nárůstu dechové frekvence, alveolární hypoventilaci s hyperkapnií a konečně k apnoe. Významnou odlišností tohoto anestetika je jeho chování při inhalačním úvodu. Jako velmi dráždivý plyn vede snadno ke kašli, zadržování dechu, laryngospasmu a současně zvýšení sekrece v dýchacích cestách a slinných žlázách. Tato vlastnost jej diskvalifikuje z inhalačního úvodu u dětí i dospělých.

c) Kardiovaskulární systém

Obecně lze efekt desfluranu na kardiovaskulární systém srovnat s účinky ostatních moderních inhalačních anestetik. Můžeme proto očekávat především pokles periferní vaskulární rezistence, mírný vzestup srdeční frekvence, postupně pokles tlaku a u zdravého srdce jen malý negativně inotropní efekt. Srdeční výdej zůstává zachován s ohledem na menší vliv na kontraktilitu než periferní rezistence. Senzitizace myokardu k arytmiogennímu účinku adrenalinu je významně menší (asi 4x) než u halotanu.

Určitým specifickým je desfluranem indukovaná stimulace sympatického nervového systému s možnou tachykardií a hypertenzí. Tuto musíme očekávat především při rychlém navyšování koncentrace zpočátku anestézie. Může mít své negativní důsledky u kompromitovaného myokardu s hraniční koronární perfúzí.

d) Gastrointestinální systém, játra, ledviny

V klinicky používaných koncentracích (do 2 MAC) není prokrvení ledvin významně ovlivněno desfluranovou anestézií. Při minimální biodegradaci nedochází ke zvyšování sérových hladin fluoridů ani při dlouhé expozici.

Celkové prokrvení jater se v desfluranové anestézii mírně snižuje, což jde na vrub mírnému snížení průtoku portálním řečištěm.

Vzhledem k minimální metabolické degradaci desfluranu není při jeho použití popisována nefrotoxicita ani hepatotoxicita.

e) Neuromuskulární systém

Desfluran potencuje účinek nedepolarizujících i depolarizujících myorelaxancií. Projev se to jejich sníženou spotřebou v průběhu anestézie. Tento účinek je úměrný použité koncentraci desfluranu a je srovnatelný s ostatními inhalačními anestetiky. U vrozených myopatií je použití desfluranu a suxamethonia spojeno s rizikem rozvoje maligní hypertermie.

U pacientů se svalovou dystrofií je podání halogenovaných inhalačních anestetik spojeno se zvýšeným rizikem rhabdomyolýzy a hyperkalemie.

3. Klinické použití

a) Indikace

Dětská anestezie

Desfluran je použitelným anestetikem v pediatrické praxi. Jeho nevýhodou zůstává velká dráždivost směrem k dýchacím cestám a proto nemožnost jeho využití k inhalačnímu úvodu. Použití desfluranu v pediatrické praxi je detailně popsáno v následujícím textu.

Anestezie v neurochirurgii, pacient s nitrolební hypertenzí

Desfluran je anestetikum využitelné v anesteziologické péči o neurochirurgické pacienty. Při jeho volbě vycházíme ze znalostí o jeho působení na nitrolební perfúzi a metabolismus. Desfluran snižuje cerebrální vaskulární rezistenci se současným poklesem spotřeby kyslíku mozkovou tkání. Cévní reaktivita k CO_2 je za anestézie zachována. Desfluranem indukovaná nitrolební vazodilatace může vést k nárůstu nitrolebního tlaku u pacientů s již sníženou nitrolební compliance.

U pacientů s klinicky významnou nitrolební hypertenzí bychom se proto měli inhalačním anestetikům vyhnout (až do otevření dury).

Anestezie pacientů vyššího věku

Použití desfluranu u geriatrických pacientů může těžit s dobré říditelnosti anestézie a rychlého buzení. Vždy je však třeba brát na zřetel desflu-

ranem indukovanou sympatomimetickou reakci, která může u kardiálně handikepovaných pacientů způsobit komplikace. Neexistují jasná a přesvědčivá data o vlivu desfluranu na nižší výskyt kognitivní dysfunkce v pooperačním období.

Pacient s vysokým BMI

Desfluran má teoreticky řadu výhodných farmakokinetických vlastností, kterých lze využít u pacientů s vysokým BMI. Nejnižší koeficient rozpustnosti krev/plyn a tuk/plyn vytváří podmínky pro velmi rychlé buzení a dobrou říditelnost anestézie i u pacientů s vysokým podílem tělesného tuku.

Ambulantní anestezie

Desfluran se díky svým vlastnostem jeví jako vhodné anestetikum pro ambulantní anestezii (s výjimkou inhalačního úvodu).

b) Kontraindikace

Desfluran je kontraindikován u pacientů se známou přecitlivělostí k halogenovaným inhalačním anestetikům a u pacientů se známou (nebo geneticky vázanou) dispozicí k maligní hypertermii.

Vzdor jeho minimálnímu metabolickému odbourávání desfluran by neměl být používán u pacientů po předchozí halogenovanými anestetiky navozené hepatitidě.

Jeho výrazná dráždivost jej kontraindikuje k inhalačnímu úvodu u dětí. Vyhnout se mu musíme u pacientů, kde aktivace sympatiku (tachykardie a hypertenze) může způsobit deterioraci chronického (ale i akutního) onemocnění (dekompenzovaná hypertenze, nestabilní ICHS, hypertrofická KMP).

c) Nežádoucí účinky

Mezi nejčastější nežádoucí účinky (s výskytem v jednotkách až desítkách procent) patří nauzea, zvracení, hypersekrece slin, agitace, bolest hlavy, závratě, kašel, laryngospasmus, apnoe, hypertenze, tachykardie v důsledku aktivace sympatiku, abnormální EKG. Sevofluran může vyvolat maligní hypertermii.

d) Lékové interakce

Léky se sedativním a hypnotickým účinkem a oxid dusný potencují anestetické účinky desfluranu a snižují hodnotu MAC, čehož je v praxi hojně využíváno. Desfluran potencuje účinek běžně používaných nedepolarizujících relaxancií i suxamethonia. Anestetická koncentrace desfluranu sniží ED₉₅ u suxamethonia o 30 % a u běžných nedepolarizujících relaxancií až o 50 %.

e) Těhotenství a laktace

Stávající SPC pro desfluran v České republice uvádí, že není k dispozici dostatek údajů o použití desfluranu u těhotných. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, takže se má desfluran použít u těhotných a u žen nepoužívajících antikoncepci ve fertilním věku jen v případě nezbytné nutnosti. Současně udává, že není k dispozici dostatek údajů o použití desfluranu u kojících žen.

4. LITERATURA

- Brunton Laurence L. Goodman Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition 2011, McGraw-Hill, ISBN 978-0-07-162442-8.
- Miller I, Ronald D. Miller's anesthesia. Eighth edition. 2015. Philadelphia. Elsevier Inc. ISBN 978-0-323-31479-4.
- Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Klinická anesteziologie. 6.vydání. Praha: Grada; 2015, ISBN: 978-80-247-4053-9.
- Larsen R. Anestezie. 7.vydání. Grada Publishing; 2004, ISBN 80-247-0476-5.
- Wang L, Cai Y. Effect of administration time in obese patients on speed of recovery and risk of rehypnotization following recovery from different inhaled anesthetics: a computational simulation. Int J Clin Exp Med. 2018;11(6):5548-5555.
- Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology. McGraw-Hill Education; 2018.
- Chen G, Zhou Y, Shi Q, Zhou H. Comparison of early recovery and cognitive function after desflurane and sevoflurane anaesthesia in elderly patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Int Med Res. 2015;43(5):619–628. doi: 10.1177/0300060515591064.

Tab. 1. MAC desfluranu dle věku dle SPC

Věk	9 měs	3 roky	4 roky	7 let	25 let	45 let	70 let
MAC (%) 100 % O ₂	3,3		8,6	8,1	7,3	6,0	5,2
MAC (%) 60 % N ₂ O	7,5	6,4			4,0	2,8	1,7

Inhalační anestetika v současné anesteziologické praxi

Gabrhelík T.¹, Nekvindová K.¹

¹ Oddělení anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny,
Krajská nemocnice Tomáše Bati, a.s., Zlín

Souhrn: Inhalační anestetika jsou používána k úvodu a vedení celkové doplňované anestezie. Volatilní anestetika (halotan, izofluran, desfluran a sevofluran) jsou za pokojové teploty a tlaku tekutiny, oxid dusný je v plynném skupenství. Použití inhalačních anestetik vede k amnézii a imobilitě, která je na dávce závislá. Výjimkou je oxid dusný, který má i analgetický účinek. V přehledném článku je diskutován efekt inhalačních anestetik na jednotlivé orgánové systémy a vysvětleny zásady klinického použití, výhod a limitací jednotlivých inhalačních anestetik.

Klíčová slova: inhalační anestetika, oxid dusný, izofluran, sevofluran, desfluran

Inhalational anesthetics in current anesthetic practice

Summary: Inhalational anesthetics are used for induction and maintenance of general anesthesia in the operating room. The volatile anesthetics (halothane, isoflurane, desflurane, and sevoflurane) are liquids and nitrous oxide is gas under normal temperature and pressure. All inhalational anesthetics provide dose-dependent amnesia and immobility, except for nitrous oxide, which also provides analgesia. This review article brings information about effects on organs, clinical use of the currently used anesthetics, their advantages and limitations.

Key words: inhalational anesthetics, nitrous oxide, isoflurane, sevoflurane, desflurane

Úvod

Inhalační anestetika (oxid dusný, halotan, izofluran, desfluran, sevofluran) jsou určena k vedení doplňované anestezie jako její hypnotická složka. Primární klinický efekt inhalačních anestetik je na dávce závislá sedace vedoucí k celkové anestezii s hypnotickou složkou, amnézií, akinezií, autonomnímu a senzorickému bloku (v případě oxidu dusného).

Jejich výhodou je rychlý přechod do arteriální krve v plicní cirkulaci, což umožňuje relativně snadnou říditelnost hloubky anestezie. Nevýhodou oproti nitrožilním anestetikům je delší doba úvodu i probouzení daná mírou výměny plynů v plicích a rozpustností inhalačních anestetik. Jejich popularita je založena na jednoduchosti podání (inhalační) a možnosti monitorovat je-

jich účinnost (klinické příznaky a koncentrace ve vdechované směsi).

Hlavní rozdíl mezi volatilními a nevolatilními anestetiky vychází z jejich chemických vlastností. Nevolatilní anestetika mají vysoké odpařovací tlaky a nízké body varu, což znamená, že vytvoří plyn při pokojové teplotě (oxid dusný, kyslík), zatímco volatilní mají opačné vlastnosti, a proto k použití vyžadují odpařovače (halogenovaná anestetika). Nevolatilní anestetika primárně inhibují NMDA receptory a signalizaci glutamátu, zatímco volatilní anestetika GABA signalizaci.¹

Celková anestezie, a to se týká i podávání inhalačních anestetik, by měla být monitorována. Bezpečnost celkové anestezie vyžaduje zkušený anesteziologický tým, monitoraci ventilace, oxygenace, teploty a cirkulace. Doporučeno je sledování úrovně sedace na podkladě monito-

race EEG, např. pomocí bispektrálního indexu (BIS; Aspect Medical Systems, Inc, Norwood, MA, USA) nebo entropie (Entropy, GE Healthcare, Chicago, IL, USA).

Indikace a kontraindikace

Inhalační anestetika jsou indikována pro primární nebo adjuvanční vyvolání sedace během úvodu do anestezie a perioperační zajištění anestezie a amnézie během chirurgických zákroků (většinou jako složka doplňované anestezie).

Použití inhalačních anestetik u dospělých:

1. Inhalační úvod může být preferován v případech, kdy je požadováno zachování spontánní ventilace (tracheální stenóza, obtížné zajištění dýchacích cest). Pro pacienty

je ovšem zápach anestetik nepříjemný a spojen s vyšším rizikem PONV.

2. Udržování anestezie dle MAC, který je snížený při podávání oxidu dusného nebo ostatních i.v. anestetik.
3. Optimální čas pro přerušení podávání anestetika na konci chirurgického výkonu závisí na použitém anestetiku, podané dávce a době expozice.

V některých státech jsou inhalační anestetika používána při sedaci v intenzivní péči, kde usnadňují provádění širokého spektra bolestivých výkonů a/nebo postupů ošetrovatelské péče. Mezi výhody jejich použití v intenzivní péči patří rychlý nástup účinku, nevzniká na ně tolerance nebo symptomy z odnětí, nemají aktivní metabolity, mají bronchodilatační účinky a u naprosté většiny pacientů nealterují reální a hepatální funkce ani při dlouhodobém a/nebo opakovaném používání.

Kontraindikace použití inhalačních anestetik zahrnují maligní hypertermii, hypovolémii a intrakraniální hypertenzi.

Klinické souvislosti

Každé inhalační anestetikum má odlišnou hodnotu MAC (minimální alveolární koncentrace), což umožňuje porovnávat jejich potenci (lépe než pomocí parciálního tlaku). V klinické praxi zabrání 0,4–0,5 MAC vybavování si události a sebeuvědomění se, 1,2–1,3 MAC brání pohybům během chirurgické stimulace. Tzv. MAC-awake stanovuje stupeň hloubky anestezie, který brání otevření očí na slovní výzvu nebo taktilní bolestivý stimul u 50 % pacientů. Jediný oxid dusný má MAC > 100 (105), což vysvětluje jeho nízkou potenci.

Centrální nervový systém

Halogenovaná anestetika (sevofluran, desfluran, izofluran a halotan) snižují CMR (cerebral metabolic rate), snižují mozkovou autoregulaci, zvyšují průtok krve mozkem (CBF) a intrakraniální tlak (ICP). Hyperkapnie je spojena s dramatickým zvýšením CBF při podání i bez podání volatilních anestetik. N₂O může zvýšit CBF, CMR a ICP.

Neuroprotektivní účinek inhalačních anestetik je diskutován již od 60. let 20. století. U ischemického poškození mozku se na experimentálních modelech ischemického poškození mozku prokázal krátkodobý neuroprotektivní

efekt (do 1 týdne), ale výsledky u delšího časového období jsou kontroverzní.² Zvažované mechanismy neuroprotektce zahrnují aktivaci ATP dependentních sodíkových kanálů, up-regulaci syntázy oxidu dusnatého, redukce excitotoxických stresorů a upregulaci antiapoptických faktorů včetně MAP-kináz. Existují rozpory, zda má sevofluran prokonvulzivní efekt.³

Autonomní nervový systém

Izofluran, sevofluran a desfluran způsobují minimální, na dávce závislou depresi reflexní kontroly sympatiku. Desfluran jako jediný zvyšuje aktivitu sympatiku, v okamžiku zvýšení jeho koncentrace. Oxid dusný zvyšuje aktivitu sympatiku, a přestože jeho používání nebylo asociováno se zvýšením rizikem kardiálních komplikací po nekardiální operaci, není doporučeno jeho použití u pacientů se závažnou kardiomyopatií.

Oběhový systém

Volatilní anestetika mají předvídatelný efekt na oběhový systém. Způsobují na dávce závislou alteraci krevního tlaku, kontraktility a srdečního rytmu. Halogenovaná anestetika snižují krevní tlak díky relaxaci hladké svaloviny, vazodilataci a hromadění krve (pooling) v kapacitním krevním řečišti.

Izofluran, sevofluran a desfluran nezvyšují dispozici k arytmiím ani senzitivitu myokardu k arytmogenním účinkům adrenalinu. Mají však tendenci zvýraznit tachykardii ve vyšších koncentracích (u sevofluranu při MAC > 1.0). Koronární steal fenomén nebyl u koncentrací do 1,5 MAC potvrzen. Anestetika napodobují ischemický preconditioning (krátké období ischémie chrání před dalšími ischemickými inzulty) a působí jako ochrana před následky infarktu myokardu i maligními komorovými arytmiemi. Zahajují kaskádu intracelulárních dějů, které vedou k myokardiální protekci proti ischémii a reperfučnímu traumatu, jež trvá i po eliminaci anestetika.³

Dýchací systém

Expozice všem volatilním anestetikům způsobuje snížení ventilační odpovědi na hyperkapnii a hypoxii, na zvířecích modelech zmírňuje hypoxickou plicní vazokonstrikci. Efekt na plicní vaskulární rezistenci je vyjádřen daleko méně než na systémovou vaskulární rezistenci,

kromě N₂O, jehož použití může vést k zvýšení plicní vazokonstrikce a zvýšenému pulmonálnímu arteriálnímu tlaku.

Halogenovaná anestetika mají bronchodilatační účinky – zvýšení intracelulárního cyklického adenosin monofosfátu stimulací beta2 receptorů vede k relaxaci hladkých svalů. Anestetika lze použít pro léčbu těžkého, na jinou farmakologickou léčbu refrakterního status astmaticus. U vnímavých jedinců mohou naopak způsobit podráždění dýchacích cest, kašel nebo laryngospasmus během indukce anestezie (častější výskyt u kuřáků a CHOPN).

Dle metaanalýzy provedené Uhligem bylo použití inhalačních anestetik ve srovnání s totální intravenózní anestézií u kardiálních operací asociováno se sníženou mortalitou a nižší incidencí pooperačních plicních komplikací.⁴

Kosterní a hladké svalstvo

Potencují relaxaci a klinický efekt NMBA v závislosti na koncentraci podaného anestetika, době expozice a specifické látce. Způsobují relaxaci hladkých svalů, což zásadní měrou přispívá ke zvýšené incidenci PONV a ileu.

Játra

Éterová anestetika (izofluran, desfluran, sevofluran) udržují nebo zvyšují krevní průtok v arteria hepatica. V minulosti existovala asociace mezi pooperační jaterní dysfunkcí a podáváním halotanu, v dnešní době je výskyt hepatotoxicity spíše raritní (low flow).

Ledviny

Halogenovaná anestetika jsou ve vysokých dávkách potenciálně nefrotoxická. Při metabolismu sevofluranu vzniká zvýšené množství anorganického fluoridu, který v in vivo studiích způsobil poškození ledvin. V klinické praxi však nebylo poškození ledvin pozorováno. Naopak díky svým protiischemickým a protizánětlivým účinkům ledviny chrání proti ischemické AKI.⁵

PONV

Všechna volatilní anestetika stimulují area postrema a relaxují hladké svalstvo. Jejich použití je asociováno se zvýšeným rizikem PONV ve srovnání s totální intravenózní anestézií. Nejvyšší incidence PONV je spojována s použitím oxidu dusného.⁶

Maligní hypertermie

Všechna halogenovaná anestetika mohou indukovat jednu z nejbávanějších anesteziologických komplikací u predisponovaných jedinců.

Toxicita

Při opakované expozici inhalačním anestetikům jsou popisovány hematotoxicita, reprodukční toxicita, kancerogenní, teratogenní účinky. U teratogenního efektu jsou data konfliktní.

Otrava CO je možným rizikem při absenci výměny CO₂ absorbentu (inhalační anestetika mohou produkovat CO při styku se suchým CO₂ absorbentem).

Dle aktuálních poznatků z animálních studií mohou halogenovaná anestetika, podobně jako opioidy, ovlivňovat výskyt minimální reziduální choroby u onkologických chorob.⁷

Oxid dusný nebo vzduch?

Kombinace oxidu dusného s kyslíkem jako nosné směsi pro inhalační anestetika má i dnes své zastánce i odpůrce. Jeho používání v posledních dekadách neustále klesá ve prospěch užití nosné směsi kyslíku s vzduchem. Odpůrci použití N₂O argumentují hlavně účinky „second gass effect“ při úvodu do celkové anestezie. Oxid dusný urychluje přesun směsi podaných plynů z alveolů do krve plicních kapilár, čímž uvolní prostor v alveolech pro další objem plyných anestetik. Při probouzení může N₂O naopak způsobit tzv. difúzní hypoxii. Zvyšuje incidenci pooperační nauzey a zvracení (PONV),⁸ čemuž se však dá předejít profylaxi. Dle metanalýzy provedené Peytonem nebyl u krátkých výkonů trvajících pod jednu hodinu tento efekt prokázán.⁹

Přestože nejsou dle stanoviska ESA (Evropská anesteziologická společnost) aktuálně důkazy prokazující rizika poškození zdraví v moderním pracovním prostředí,¹⁰ je popsána řada nežádoucích účinků spojená s jeho expozicí. Zasahuje do metabolismu kyseliny listové a vitamínu B12 (nevhodný u vegetariánů a vzácných metabolických onemocnění). Inhibuje enzym methionin syntázu, což může vést ke snížení tvorby myelinu a poškození míchy. U zdravotnických pracovníků, kteří byli opakovaně vystaveni působení plynu v nedostatečně větraných místnostech, byla pozorována snížená fertilita. Mezi další zápory patří teratogenita a zvýšení homocysteinu. Nezanedbatelný je

i jeho skleníkový efekt, je 300x silnější než CO₂ a v půdě a atmosféře přetrvává zhruba 120 let.

Anesteziologové, kteří upřednostňují používání N₂O (při znalosti všech rizik), poukazují především na jeho schopnost zesílení účinku ostatních anestetik a analgetik. Lze jej použít pro procedurální management bolesti (v terénu urgentního příjmu, na standardním oddělení nebo v přednemocniční péči), pro management porodní bolesti, anxiolýzu a sedaci v zubním lékařství.¹⁰ Jeho používání v posledních letech podporují především dva trendy moderní anestezie – sledování hloubky anestezie (N₂O snižuje riziko bdělosti) a snaha o minimalizaci používání opioidů během anestezie (opioid-free anesthesia, resp. opioid sparing anesthesia).¹¹ S ohledem na další moderní trend v perioperační medicíně, ERAS protokol (Enhanced Recovery After Surgery), zůstává postavení používání N₂O rozporuplné (vyšší incidence PONV vs. nižší spotřeba opioidů).

Podle randomizované studie ENIGMA II se 1 rok po podání N₂O nezvyšuje kompozitní riziko úmrtí a závažných kardiovaskulárních komplikací, což potvrzuje bezpečnost podání u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním.¹² Podle současného stanoviska ESA není důvod nepoužívat oxid dusný, pokud není v daném případě kontraindikován.¹³

Halotan

Halotan od svého uvedení na trh v roce 1956 zcela nahradil používání diethyletheru. Jeho aplikace byla snadněji říditelná, nedráždil dýchací cesty a způsoboval bronchiální relaxaci. Má však pomalou clearance, negativní inotropní efekt, při vysokých hladinách způsobuje kardiální útlum a senzibilizaci srdce na katecholaminy.

Při opakované expozici halotanu byl vzácně příčinou vážného poškození jater (halotanová hepatitida, četnost 1:10000 expozic). Selhání jater způsobené přeměnou halotanu na kyselinu trifluorooctovou prostřednictvím oxidačních reakcí v játrech má úmrtnost 30 až 70 %. Proto byl halotan od 80. let 20. století nahrazován izofluranem, později sevofluranem, a v roce 2009 byl v České republice stažen z trhu. Pro nízkou cenu je stále používán v rozvojových zemích.

Izofluran

Izofluran se pro svou stabilitu a dobrou říditelnost stal od svého uvedení do praxe v roce 1970

na dlouhou dobu „zlatým standardem“ v inhalační anestezii. Snižuje regionální i systémovou vaskulární rezistenci, což vede k poklesu krevního tlaku s reflexním zvýšením tepové frekvence. Pro relativně delší nástup účinku, dráždivost, zápach i delší zotavení z anestezie je v klinické praxi nahrazen sevofluranem a desfluranem, přesto je na některých pracovištích stále používaným anestetikem. Pro nízkou cenu je jeho použití výhodné u dlouhých výkonů. Relativní kontraindikací je jeho použití u pacientů s nedostatečně kontrolovaným astmatem nebo rizikem bronchospazmu z jiných příčin. Opakovaná expozice u zárodků ovcí ve středním období těhotenství způsobila zvýšenou neuroapoptózu frontálního laloku, která přetrvávala do pozdního období těhotenství a eskalovala do snížené denzity neuronů.¹⁴

Sevofluran

Tento fluorovaný derivát etheru byl uveden do klinické praxe v roce 1990. Pro svůj rychlý nástup i ukončení účinku (díky nízké rozpustnosti ve tkáních a krvi) a středně vysokou potenci začal v anestezii všech věkových skupin rychle nahrazovat halotan a izofluran. Mezi výhody patří sladká vůně a nízká dráždivost sliznic dýchacích cest, které jsou ideální pro inhalační úvod. Postrádá významné negativní chronotropní a ionotropní působení, ale jako ostatní inhalační anestetika způsobuje na dávce závislou vazodilataci s poklesem tlaku. Má malý efekt na mozkovou autoregulaci. U výkonů delších jak 2 hodiny je čas vyvedení z anestezie srovnatelný s izofluranem, díky podobné akumulaci ve tkáních u delšího podávání. Pro svou vysokou cenu je jeho spotřeba snižována technikami low-flow nebo minimal-flow anestezie.

Data z animálních studií poukázala na možné neurotoxické působení inhalačních anestetik na vyvíjející se mozek (včetně sevofluranu).¹⁵ Pozornost tomuto problému byla věnována ve třech studiích (GAS, PANDA, MASK), které zkoumaly neurotoxické působení inhalačních anestetik v dětském věku.^{16,17,18} Ani jedna studie tento nepříznivý účinek halogenovaných anestetik v průběhu krátké celkové anestezie (1 h) neprokázala. Zda má delší expozice anestetikům vliv na kognitivní funkce v dlouhodobém horizontu, zůstává neznámé. Nicméně Americký úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) varuje, že používání anestetik a sedativ může být spojeno s ovlivněním neurologického vývoje, a doporu-

čuje vyhnout se celkové anestezii u dětí do 6 let věku, pokud je to možné.

Je relativně kontraindikován u renální dysfunkce, ale dle metanalýzy publikované Sionem v roce 2017 u zdravých jedinců bez koezistujícího renálního poškození nezpůsobuje zvýšení hladin kreatininu.¹⁹

Desfluran

Volatilní fluorovaný derivát etheru s nejnižším koeficientem rozpustnosti v krvi a tkáních. Jeho hlavní výhodou je rychlý nástup účinku i vyvedení pacienta z anestezie. Má velmi nízký koeficient rozpustnosti tuk–krev, což vede k zanedbatelné akumulaci desfluranu v tukové tkáni (rychlejší probuzení u obézních pacientů). Desfluran má nepříjemný zápach, irituje dýchací cesty v koncentracích MAC > 1,5, a není tedy vhodný pro inhalační úvod. Kvůli svým sympatomimetickým vlastnostem způsobuje hypertenzi a tachykardii, která může přetrvávat. Neměl by se používat u pacientů se závažnou ischemickou chorobou srdeční, obstrukční nebo hypertrofickou kardiomyopatií. Stejně jako ostatní inhalační anestetika je sledován pro možné neurotoxické působení (viz izofluran a sevofluran).

Desfluran patří mezi významné skleníkové plyny,²⁰ při absenci výměny CO₂ absorbentu dochází k detekovatelné produkci CO. Jeho nevýhodou jsou vysoké náklady, i když při nízkém průtoku čerstvého plynu se cenový rozdíl mezi desfluranem a sevofluranem jeví jako nevýznamný.

Sevofluran nebo desfluran?

Řadu let trvající diskuze, zda je pro anesteziologickou praxi výhodnější sevofluran nebo desfluran, bude zřejmě pokračovat i nadále, na jejím udržování se mnohdy podílí jiné faktory než odborné. Současný stav odborného poznání umožňuje formulovat jednoznačně – žádné z uvedených anestetik nelze absolutně preferovat. Obě anestetika mají svůj specifický farmakologický profil, který rozšiřuje možnosti optimální strategie anestezie.²¹

Sevofluran je vhodný pro inhalační úvod všech věkových kategorií pacientů, je vhodný pro procedurální sedaci a má minimální negativní inotropní a chronotropní efekt.

Desfluran je indikován především u obézních pacientů.²² Jeho výhodou je rychlý nástup účinku, rychlé probuzení z anestezie a zanedbatelný podíl metabolizace látky.

Tab. 1. Srovnání vlastností sevofluranu a desfluranu

Sevofluran	Desfluran
• indukce a udržování celkové anestezie u dospělých a dětí i pro ambulantní anestezii	• indukce a udržování celkové anestezie u hospitalizovaných a ambulantních dospělých pacientů a dětí pod 12 let • neindikován jako inhalační indukční anestetikum u dětí a novorozenců (kašel, laryngospasmus, zvýšená bronchiální sekrece) • není schválen pro udržování anestezie u neintubovaných dětí mladších 6 let
• vhodný pro inhalační úvod maskou	• nevhodný pro inhalační úvod maskou (iritace dýchacích cest)
• pomalejší úvod do anestezie	• rychlejší úvod do anestezie
• metabolizováno 2–5 %	• metabolizováno 0,02 %
• vyšší koeficient rozpustnosti v krvi a tkáních	• nižší koeficient rozpustnosti v krvi a tkáních
• s výhodou u onemocnění koronárních tepen • srdeční výdej obvykle zachován • srdeční frekvence se nemění nebo snižuje	• neměl by se používat k indukci anestezie u koronárních onemocnění nebo v situacích, kdy je nežádoucí výskyt tachykardie a hypertenze
• bronchodilatace	• při MAC 1 působí bronchodilatačně • MAC > 2 může způsobovat zvýšenou rezistenci dýchacích cest • u kuřáků působí bronchokonstrikčně
• u starších pacientů (> 65 let) je probuzení pomalejší	
• u obézních pacientů je nutné brát na zřetel i jejich komorbiditu jako COPD a hypertenzi, u nichž může být s výhodou použit sevofluran	• rychlejší probuzení u starších pacientů (> 65 let)
• bez rozdílu v četnosti incidence PONV	• nízký koeficient rozpustnosti tuk–krev, rychlejší probuzení u obézních pacientů
• u osob nad 65 let jsou obě anestetika srovnatelná ve vlivu na kognitivní funkce po vyvedení z anestezie	

Xenon

Byl objeven v roce 1898 jako vzácný inertní plyn, který má anestetické účinky i v normobarických podmínkách. V některých státech se začíná používat v klinické praxi, ale dostupnost je limitována vysokou cenou (asi 2000x dražší než oxid dusný) a používá se pouze u specifických indikací. Má minimální vliv na kardiovaskulární a jiné systémy. Není metabolizován. Má rychlý nástup a ukončení účinku bez ohledu na délku trvání anestezie. Je tedy blízký ideálnímu anestetiku.

Metoxyfluran

Metoxyfluran je inhalační anestetikum patří do skupiny fluranů. Disponuje silnou ovocnou vůní, velmi dobrou rozpustností v tucích a je metabolizován z 50 %. MAC má 0,16 %. Analgezie pokračuje i po skončení inhalace, protože má vysoký koeficient rozpustnosti krev–plyn. Při metabolismu vznikají vysoké koncentrace anorganického fluoru a dichloracetylové kyseliny, jež je

pravděpodobně příčinou nefrotoxicity látky.²³ Z anesteziologické praxe byl proto stažen. Protože v analgetických dávkách se nefrotoxicita methoxyfluranu nevyskytuje, používá se jeho inhalační podání pro analgezii v přednemocniční péči (Penthrox®).

Propofol vs. inhalační anestetika

U anestezie vedené inhalačními anestetiky je prokazatelně nižší spotřeba svalových relaxancií a rychlejší zotavení respiračního systému. Naproti tomu totální intravenózní anestezie (TIVA) propofolem má o 39 % nižší výskyt PONV proti kombinované celkové anestezii,²⁴ je udáván menší výskyt pooperační bolesti a větší spokojenost pacientů. TIVA se s výhodou používá u operací mozku pro pokles intrakraniálního tlaku a vzestup perfúzního tlaku. Nicméně efekt na mortalitu, morbiditu nebo délku hospitalizace při porovnání TIVA a kombinované celkové anestezie nebyl pro heterogenitu studií a nízkou úroveň evidence prokázán.²⁵

LITERATURA

1. Covarrubias M, Barber AF, Carnevale V, Treptow W, Eckenhoff RG. Mechanistic Insights into the Modulation of Voltage-Gated Ion Channels by Inhalational Anesthetics. *Biophys J*. 2015;109(10):2003-2011. doi: 10.1016/j.bpj.2015.09.032.
2. Matchett GA, Allard MW, Martin RD, Zhang JH. Neuroprotective effect of volatile anesthetic agents: molecular mechanisms. *Neurol. Res.* 2009;31(2):128-134.
3. Cahalan MK. Inhalační anestetika. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MCh. *Klinická anestezilogie*. 1. vyd.. Praha: Grada 2015, p.165-166.
4. Uhlig CH, Bluth T, Schwarz K, Deckert S, Heinrich L, De Hert S., et al. Effects of Volatile Anesthetics on Mortality and Postoperative Pulmonary and Other Complications in Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2016;124:1230-1245.
5. Fukazawa K, Lee HT. Volatile Anesthetics and AKI: Risks, Mechanisms, and a Potential Therapeutic Window. *JASN* 2014;25(5): 884-892. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2013111215>.
6. Fernández-Guisasola J, Gómez-Arnau JI, Cabrera Y, García del Valle S. Association between nitrous oxide and the incidence of postoperative nausea and vomiting in adults, a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2010;65(4):379-387.
7. Hooijmans CR, Geessink FJ, Ritskes-Hoitinga M, Scheffer GJ. A Systematic Review of the Modifying Effect of Anaesthetic Drugs on Metastasis in Animal Models for Cancer. *PLoS ONE* 2016;11(5): e0156152. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156152>.
8. Husum B, Stenqvist O, Alahuhta S, Sigurdsson GH, Dále O. Current use of nitrous oxide in public hospitals in Scandinavian countries. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57(9):1131-1137.
9. Peyton PJ, Wu CY. Nitrous oxide-related postoperative nausea and vomiting depends on duration of exposure. *Anesthesiology*. 2014;120(5):1137-1145.
10. European Society of Anaesthesiology task force on the use of nitrous oxide in clinical anaesthetic practise. The current place of nitrous oxide in clinical practice: An expert opinion-based task force consensus statement of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32(8):517-520. doi: 10.1097/EJA.0000000000000264.
11. Thota RS, Ramkiran S, Garg R, Goswami J, Baxi V, Thomas M. Opioid free onco-anesthesia: Is it time to convict opioids? A systematic review of literature. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019;35:441-452.
12. Myles PS, Leslie K, Chan MTV, Forbes A, Peyton PJ, Paech MJ, et al., ANZCA Trials Group for the ENIGMA-II investigators. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. *Lancet* 2014;384(9952):1446-1454.
13. Buhre W, Disma N, Hendrickx J, DeHert S, Hollmann MW, Huhn R, et al. European Society of Anaesthesiology Task Force on Nitrous Oxide: a narrative review of its role in clinical practice. *Br J Anaesth*. 2019;122(5):587-604.
14. Olutoye OA, Sheikh F, Zamora JJ, Yu L, Akinkuotu AC, Adesina AM. Repeated isoflurane exposure and neuroapoptosis in the midgestation fetal sheep brain. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(4):542. doi: 10.1016/j.jog.2015.10.927.
15. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br J* 2010; 105(Suppl 1): i61-i68. doi:10.1093/bja/aeq302.
16. McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, Disma N, Withington D, Bell G, et al., GAS Consortium: Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): An international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet* 2019;393:664-677.
17. Sun LS, Li G, Miller TL, Salorio C, Byrne MW, Bellingier DC, et al. Association between a single general anesthesia exposure before age 36 months and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA* 2016;315:2312-2320.
18. Warner DO, Zaccariello MJ, Katusic SK, Schroeder DR, Hanson AC, Schulte PJ, et al. Neuropsychological and behavioral outcomes after exposure of young children to procedures requiring general anesthesia: The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) Study. *Anesthesiology* 2018;129:89-105.
19. Sio CLO, dela Cruz RGC, Bautista AF. Sevoflurane and renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Med Gas Res*. 2017;7(3):186-193. doi: 10.4103/2045-9912.215748.
20. Vollmer MK, Rhee TS, Rigby M, Hofstetter D, Hill M, Schoenenberger F, et al. Modern inhalation anesthetics: Potent greenhouse gases in the global atmosphere. *Geophysical Research Letters*. 2015;42(5):1606-1611. doi: <https://doi.org/10.1002/2014GL062785>.
21. Macario A, Dexter F, Lubarsky D. Meta-analysis of trials comparing postoperative recovery after anesthesia with sevoflurane or desflurane. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(1):63-68.
22. Chen G, Zhou Y, Shi Q, Zhou H. Comparison of early recovery and cognitive function after desflurane and sevoflurane anaesthesia in elderly patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Int Med Res*. 2015;43(5):619-628. doi: 10.1177/0300060515591064.
23. Dayan AD. Analgesic use of inhaled methoxyflurane: Evaluation of its potential nephrotoxicity. *Hum Exp Toxicol*. 2016;35:91-100.
24. Schraag S, Pradelli L, Alsaleh AJO, Bellone M, Ghetti G, Chung TL, et al. Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 2018;18:online. doi: <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0632-3>.
25. Miller D, Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Shelton CL, Alderson P, et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2018(8): CD012317. doi: 10.1002/14651858.CD012317.pub2.

Inhalační anestetika v dětské anestézii

Mixa V.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. LF UK a FN Motol

Abstrakt: Inhalační anestetika jsou dlouhodobě základní součástí doplňované i kombinované anestézie podávané dětským pacientům. V současné době je používán především sevofluran, méně často desfluran a oxid dusný. Sevofluran je svými vlastnostmi určen jak pro hladký inhalační úvod, tak pro vedení anestézie ve všech věkových skupinách dětí včetně novorozenců a nedonošených. Doplněn sufentanilem a cisatrakuriem, případně kombinován s levobupivacainem, je základem bezpečné celkové anestézie vyznačující se oběhovou stabilitou a snadnou říditelností. Desfluran se nehodí k inhalačnímu úvodu, neboť dráždí dýchací cesty. Sevofluran i desfluran se vyznačují malou neurotoxicitou pro dozrávající dětský mozek. Nebezpečí neurotoxicity z dětské anestézie eliminovalo izofluran.

Probuzení ze sevofluranové anestézie je rychlé, výjimečně provázené pooperační nauzeou a zvracením. Sevofluran ani desfluran nemají analgetický účinek, proto je po bolestivých výkonech nutno zajistit pooperační analgezi. Ve 25–50 % je po ukončení inhalační anestézie pozorován neklid až zmatenost nazývaný emergentní delirium (ED). Pravděpodobnou příčinou je rychlé probuzení anestézie a neschopnost malého dítěte kompenzovat nepříjemné pocity. Častěji se vyskytuje tam, kde nebyl v průběhu anestézie použit žádný lék se sedativní složkou. Stav zklidní i.v. aplikace propofolu 1 mg/kg.

Zdá se, že inhalace sevofluranu bude ještě dlouho bezpečným základem dětské anestézie. Neurotoxicitu ani jiné komplikace (např. maligní hypertermii) nelze nikdy zcela vyloučit. Proto je třeba anestézii indikovat uvážlivě, minimalizovat její délku a pečlivě eliminovat arteficiální hypoxii, hypoglykemii, hypotenzi, hypotermii a další faktory, které by úspěch anestézie dítěte ohrozily.

Klíčová slova: dětská anestézie, inhalační anestetika, sevofluran, desfluran, emergentní delirium, neurotoxicita anestetik

Inhalation anesthetics in pediatric anesthesia

Summary: Inhalation anesthetics have long been an essential part of supplemented and combined anesthesia administered to pediatric patients. Sevoflurane is currently used in most cases, with desflurane and nitrous oxide being used to a lesser extent. Due to its properties, sevoflurane is intended both for smooth inhalation introduction and for anesthesia in all age groups of children, including newborns and premature infants. Supplemented with sufentanil and cisatracurium, or combined with levobupivacaine, it is the basis for safe general anesthesia characterized by circulatory stability and ease of control. Desflurane is not suitable for inhalation as it irritates the respiratory tract. Both sevoflurane and desflurane have low neurotoxicity for a maturing child's brain. Isoflurane has eliminated the risk of neurotoxicity from pediatric anesthesia.

Emergence from sevoflurane anesthesia is rapid, and is only accompanied by postoperative nausea or vomiting in exceptional cases. Sevoflurane and desflurane do not have an analgesic effect; therefore, postoperative analgesia must be provided after painful procedures. In 25–50% of cases, restlessness and confusion, known as emergence delirium (ED), are observed after inhalation anesthesia. This is probably caused by a rapid emergence from the anesthesia and the inability of a small child to compensate for discomfort. It is more common where no sedative medicine has been used during the anesthesia. This condition may be counteracted by the i.v. application of 1 mg/kg of propofol.

It appears that inhalation of sevoflurane will long be a safe basis for pediatric anesthesia. Neurotoxicity or other complications (e.g. malignant hyperthermia) should never be completely excluded. Therefore, anesthesia should be indicated prudently, its duration minimized, and artificial hypoxia, hypoglycemia, hypotension, hypothermia, and other factors that may compromise the success of the anesthesia of the child should be carefully eliminated.

Key words: pediatric anesthesia, inhalation anesthetics, sevoflurane, desflurane, emergence delirium, neurotoxicity of anesthetics

Z historie inhalačních anestetik

Inhalační anestetika dlouhodobě zůstávají v dětské anestézii nejužívanějšími anestetiky. Je poměrně málo známou skutečností, že čtyři roky před slavnou Mortonovou demonstrací éterové anestézie v Bostonu podal inhalační anestézií éterem osmiletému chlapci v Georgii vesnický lékař dr. Crawford Long. Úspěšně mu amputoval poraněný palec a stal se tak nepochybně prvním dětským anesteziologem.¹ Takřka sto let dominoval dětské anestézii dietyter společně s divinyleterem. Podávána různými typy jednocestných systémů byla tato anestetika v rukou zkušených anesteziologů účinná a bezpečná. Tato skutečnost vynikne obzvláště, pokud si uvědomíme, že jedinými prostředky monitorace byl fonendoskop a Guedelovo schéma. Postupně byly zkoušeny také metoxyfluran nebo enfluran. Teprve začátkem šedesátých let byly étery v širší míře nahrazeny halotanem a o něco později izofluranem. Překvapí, že halotan byl tehdy považován za méně bezpečný než éter, bylo ho možné dítěti předávkovat několika vdechy.² Charakterizoval ho sice rychlý úvod do anestézie bez dráždění dýchacích cest a rychlé probuzení, nevýhodou byl však poměrně významný negativně inotropní účinek patrný zejména u malých dětí a senzibilizace myokardu vůči katecholaminům. To bylo kompenzováno používáním druhově specifických kvantitativních odpařovačů. Halotan byl levný a navíc nehořlavý a tím umožnil rozvoj chirurgických metod založených na elektrokoagulaci. Direktivně byl v našich podmínkách kolem roku 2000 zrušen a vystřídán sevofluranem, excelentním inhalačním anestetikem, a také izofluranem. Vysoká cena sevofluranu vedla často k jeho kombinaci s levnější izofluranem. Inhalační úvod se prováděl sevofluranem. Izofluran, který při úvodu silně dráždí dýchací cesty, byl použit k vedení anestézie. Podobně ho také bylo možné používat po intravenózním úvodu například v dětské neurochirurgii nebo kardiocirurgii.

Neurotoxita inhalačních anestetik

Poměrně značné změny do ustálené praxe používání inhalačních anestetik v péči o dětské pacienty přinesla řada prací publikovaných po roce 2010. Tyto práce se týkaly neurotoxicity anestetik na dozrávající dětský mozek, tedy ovlivnění neurogeneze. Neurogenezí je zde myšleno funkční dozrávání centrálního nervového systému odehrávající se přibližně od 24. týdne těhotenství přibližně do konce třetího roku života. V této době

dochází k zásadním procesům, jako je intenzivní synaptogeneze, dozrávání myelinových pochev axonů a apoptóza nadbytečně založených neuronů. K bezchybnému průběhu těchto procesů je nezbytná trvalá interneuronální signalizace, komunikace a zpětná vazba. Značná část této komunikace se odehrává prostřednictvím receptorů, jejichž mediátorem je GABA (kyselina gama-aminomáselná) a NMDA (N-metyl-D-aspartát).³ Vzhledem k tomu, že ovlivněním přenosu vzruchu na těchto receptorech je také charakterizován účinek řady anestetik, je vzájemná interakce těchto dvou procesů předpokladatelná.^{4,5}

Studie in vitro a na zvířecích modelech vliv řady anestetik na tento proces potvrdily a posléze provedené klinické studie tento výsledek v humánní medicíně sice jednoznačně nepotvrdily, ale také nevyvrátily. Ve skupině inhalačních anestetik, která je pro anestézii dětí nejdůležitější, bylo nejsilnější ovlivnění neuroapoptózy a synaptogeneze prokázáno u izofluranu. Míra ovlivnění byla taková, že bylo doporučeno neužívat isofluran v anestézii dětí přibližně v roce 2013, tedy řadu let před jeho úplným stažením z provozu. Značná rizika pro dozrávající dětský mozek byla stanovena i v případě oxidu dusného – způsobuje defekt tvorby metylových skupin pro tvorbu DNA i RNA, defekt mitochondriálních funkcí a syntézy myelinu.⁶ Klinický dopad těchto zjištění však není veliký, neboť oxid dusný se v anestézii malých dětí používá minimálně. Neurotoxické účinky sevofluranu a desfluranu byly v těchto studiích stanoveny jako významně menší.^{7,8}

Z této skutečnosti vycházejí v současné době platná doporučení odborných společností^{9,10} a také široce užívaná anesteziologická praxe. Ve vztahu k inhalačním anestetikům sevofluran a desfluran lze konstatovat, že současné znalosti a dostupné experimentální a klinické důkazy zatím nestačí ke změně anesteziologických postupů. Lze je tedy považovat za bezpečné, avšak i při jejich používání je nutné minimalizovat délku expozice anestetiku a racionalizovat jeho dávku. Vzhledem k tomu, že nebezpečí ovlivnění dozrávání dětského mozku hrozí nejvíce do tří let věku, je třeba v této věkové kategorii indikovat operační i diagnostické výkony v inhalační anestézii velmi uvážlivě. Mimořádně důležité je v průběhu anestézie dítěte se vyvarovat hypoxemii, hypotenzi, hypotermii, hypoglykémii, hypovolemii a dalším jevům, které by mohly případnou neurotoxicitu anestetik potencovat.^{11,12}

Fyziologické a farmakologické poznámky

Je-li inhalační anestézie podávána dítěti, zejména malému, ve věku novorozence či kojence, je třeba vzít v úvahu určité odlišnosti této věkové kategorie. Příjem (úvod do anestézie) a eliminace inhalačního anestetika je u malých dětí rychlejší než u dospělých. Sledujeme rychlý vzestup alveolární koncentrace a rychlý vzestup koncentrace anestetika v krvi. Příčinou je vyšší alveolární ventilace, menší funkční reziduální kapacita a vyšší dechová frekvence. Na rychlém inhalačním úvodu se u malých podílí též hyperkinetická cirkulace a větší podíl minutového objemu srdečního směřujícího k mozku a nízká rozpustnost anestetika v krvi.

Sevofluran, v současné době v péči o dětské pacienty nejužívanější inhalační anestetikum, má koeficient rozpustnosti krev/plyn 0,65, minimální alveolární koncentrace novorozence je 3,3%, ve dvanácti letech 2–2,6 %.

Účinek sevofluranu na kardiovaskulární systém dítěte charakterizuje stabilita tepové frekvence. Pokles krevního tlaku je patrný při vyšších dávkách (přes 1,5 MAC) a je způsoben kombinací negativně inotropního účinku (zejména u malých dětí) a periferní vasodilatace. Sevofluran nemá arytmogenní účinky a nesenzibilizuje myokard vůči katecholaminům. Z účinků na dýchací systém dominuje bronchodilatace, sevofluran nedráždí horní dýchací cesty a nezvyšuje tracheobronchiální sekreci. Nemá hepatotoxické účinky a jako všechna halogenovaná inhalační anestetika je možným spouštěčem maligní hypertermie. Vasodilataci cév CNS způsobuje ve vysokých koncentracích ještě méně než isofluran. Klinicky se hojně využívá jeho myorelaxační účinek. Ve vysoké vdechované koncentraci (1,5–2,5 MAC) snižuje napětí příčně pruhovaných svalů a umožní endotracheální intubaci bez svalového relancia. Příčinou je snížené prejunkční uvolňování kvant acetylcholinu, vliv na fluiditu lipidové vrstvy buněčné membrány svalové buňky a přímý vliv na její membránový kalciový proud. Desfluran má ještě menší koeficient rozpustnosti než sevofluran (0,42), jeho nástup i odeznění anestézie je tedy ještě rychlejší. Velmi intenzivní dráždivý zápach nedovoluje provedení inhalačního úvodu, a proto je jeho použití v dětské anestézii omezeno.

Jako nosná směs byl v dětské anestézii odevládava používán kyslík ve směsi se vzduchem při FiO_2 nejméně 30 %. Zejména u větších dětí je

výhodné kombinovat kyslík s oxidem dusným (N_2O). Tento postup má určité limity, přesto bývá používán na některých pracovištích i v současnosti. Oxid dusný je velmi málo rozpustný v krvi (koeficient rozpustnosti 0,46), nemetabolizuje se, po skončení anestézie je velmi rychle a v nezměněné podobě vylučován plicemi. Nedráždí dýchací cesty, neovlivní myokard ani regulaci dýchání. Na rozdíl od halogenovaných éterů má výborné analgetické a euforizující účinky. Nevýhodou oxidu dusného je skutečnost, že jeho molekuly snadno difundují do dutin vyplněných vzduchem (střední dutina, pneumothorax, plicní cista, středouší) výměnou za dusík a tím významně zvyšují jejich objem. Dalšími nežádoucími účinky pooperační nauzea a zvracení po delší expozici, zvýšení nitrolebního tlaku a výše popsaná neurotoxická. Přesto jej řada anesteziologů neváhá použít k anestézii pro kratší, bolestivé výkony (repozice a osteosyntézy kostí, sutury tkání, stomatologické výkony). V anestézii malých dětí nebo při delších výkonech, zejména s otevřenou břišní dutinou, jej ovšem použít nelze.

Kyslík ve směsi se vzduchem s FiO_2 40 % (měřeno analyzátozem na vdechu) je obvyklá nosná směs v anestézii dětí. Vyšší procento kyslíku je použito proto, aby byla prodloužena doba do nástupu hypoxemie při jakékoliv hypoventilaci, útlaku dýchacích cest či plic chirurgem, sníženém srdečním výdeji nebo technické závadě. Zejména při anestézii malého dítěte mohou tyto komplikace nastat velmi snadno. Zvyšování nebo snižování FiO_2 v nosné směsi odpovídá momentálním nárokům pacienta na kyslík vyplývajícím z jeho předoperačního stavu a průběhu operace. I čistý kyslík jako nosnou směs je tedy možné v indikovaných případech použít. Podání vysokých koncentrací kyslíku je spojeno s vysokým rizikem pro novorozence do 44. gestačního týdne. Při kontaktu s vyšším parciálním tlakem O_2 může dojít k poškození dosud nezralé sítnice a bronchopulmonální dysplazii. Toto nebezpečí hrozí při expozici PaO_2 vyššímu než 80 mmHg po dobu delší než tři hodiny. V praxi to znamená udržovat SaO_2 měřenou v periferní krvi na hodnotách 95–97 %.

Indikace inhalační anestézie a její vedení

Úvod do anestézie dítěte probíhá dle věku buď inhalačně, nebo intravenózně, vedení obvykle ve formě doplňované či kombinované anestézie. Hladké vyvedení z anestézie závisí na

správném snižování koncentrace inhalačního anestetika ve vdechované směsi.

Inhalační úvod do anestézie sevofluranem je indikován u malých dětí (přibližně do školního věku). Při předpokladu obtížného zajištění nitrožilního vstupu je inhalační úvod využíván výjimečně i u dětí vyššího věku. Provádí se 8 % sevofluranu v nosné směsi cca 5–6 l/min. U klidných a spolupracujících dětí úvod probíhá klidně, neboť sevofluran skutečně nedráždí. Nespolupracující děti ztrácí vědomí po cca 30 vteřinách inhalace. Co nejrychleji je třeba zajistit základní monitoraci vitálních funkcí – u bránického se dítěte je to někdy možné až po nástupu bezvědomí. Po ztrátě vědomí je vždy třeba počítat s někdy poměrně silně vyjádřenou mimovolní obranou fází, po níž následuje klidné, pravidelné dýchání bez inspiračních pauzy, známka úspěšně provedeného inhalačního úvodu. Celý úvod trvá 2–2,5 minuty. Periferní vazodilatace po úvodu usnadní venepunkci. Po další jedné až dvou minutách je možná tracheální intubace i bez použití svalového relaxancia. V průběhu výkonu koncentrace anestetika odpovídá zvolenému typu anestézie, druhu operace a věku pacienta. Na jednotlivé fáze operace lze reagovat zvyšováním či snižováním koncentrace sevoranu, prohloubit anestézii a využít jeho myorelaxační účinky a do značné míry nahradit potřebu svalových relaxancií i analgetik. Je-li používáno podávání sevofluranu systémem low flow, zvyšování či snižování jeho koncentrace ve vdechované směsi probíhá pomalu. K rychlé změně je třeba zvýšit průtok čerstvé směsi na 5–6 l/min.

V závěrečné fázi operace je ovšem třeba si uvědomit, že s odeznáním anestézie vyvstává potřeba účinné analgezie k překlenutí období transportu pacienta na pooperační oddělení. Prudké zvyšování koncentrace inhalovaného sevofluranu v závěru operace a následné rychlé zastavení inhalace může také za určitých podmínek přispívat ke vzniku emergentního deliria. Při možnosti monitorování koncentrace sevofluranu ve vydechované směsi je probouzení z inhalační anestézie předvídatelné. Pokud útlum dýchání resp. vědomí není způsoben jinými vlivy (působení opioidů, hypokapnie nebo nedostatečná dekurarizace), lze probuzení dítěte očekávat při Et sevofluranu kolem 0,6 %.

Inhalační anestézii sevofluranem lze použít ve všech oblastech anesteziologické péče o dětské pacienty. V následujících řádcích jsou shrnuty a zopakovány některé pozoruhodné

postupy, které se tak či onak odlišují od běžné praxe dospělých anesteziologů:

- možnost tracheální intubace bez použití svalových relaxancií je velkou výhodou sevofluranového úvodu do anestézie. Jak bylo zmíněno výše, je po cca 3–4 minutách inhalace 8% koncentrace sevofluranu při průtoku nosné směsi aspoň 5 l/min možná bezproblémová oro i nasotracheální intubace. Je-li pro další průběh anestézie plánováno podání opioidů, je lépe je podat před intubací a obranné reflexy tak minimalizovat. I v hluboké inhalační anestézii zůstává karina trachey reflexogenní oblastí, a proto je třeba se vyhnout jejímu dráždění. Tento postup lze využít i při řešení obtížné intubace,
- zvýšení koncentrace vdechovaného sevofluranu na více než 1,5 MAC prohloubí svalovou relaxaci a sníží spotřebu myorelaxancií při vedení anestézie o více než 50 %. Toho lze využít nejen k toleranci umělé plicní ventilace, ale také k uvolnění svalového napětí na výzvu chirurga. K urychlení nástupu relaxace je třeba nejen zvýšit koncentraci inhalačního anestetika, ale také průtok směsi přístrojem. Vzhledem k malému negativně inotropnímu účinku sevofluranu je tento postup bezpečný i u malých dětí,
- dýchací okruh použitý ke spojení anesteziologického přístroje s pacientem musí být přiměřené velikosti (je k dispozici celá řada „dětských okruhů“). Pokud nejsou dýchací cesty zajištěny rourkou s balonkem, nelze okruh považovat za těsný, a tudíž nelze použít minimal flow. Příkon směsi se doporučuje 1,5 ml/min a více. Mimořádnou pozornost je třeba věnovat nárůstu arteficiálního mrtvého prostoru nepřiměřeně velkými filtry či vrapovými hadičkami,
- v anestézii dětí je stále používán také jednoduchý Jackson-Rees přímo vycházející z Ayreova T. Výhodou je snadná manipulace, nevýhodou nutnost velkého příkonu čerstvé směsi, velká spotřeba inhalačního anestetika a zátěž životního prostředí. V posledních letech se žila aplikace sevofluranu kyslíkovou maskou pro děti upevněnou k hlavě elastickým popruhem. Při pečlivém na polohování pacienta lze takto odvádět anestézii například pro CT nebo MRI vyšetření,
- periferní vazodilatace a negativně inotropní účinek při inhalačním úvodu může způsobit až srdeční selhání u oběhově ne-

stabilních pacientů. Proto se doporučuje hypovolemické děti (průjem, dehydratace, krvácení) nebo například pacienty se srdeční vadou uvádět do anestézie intravenózně, nejlépe ketaminem 5 mg/kg.

Emergentní delirium

Po skončení podávání celkových anestetik dítěti občas můžeme sledovat silně vyjádřený psychomotorický neklid, percepční poruchu a excitaci. Ačkoliv mohou být tyto jevy patrné i po intravenózně vedené anestézii (propofol, remifentanil, ketamin), nejčastěji jsou pozorovány po použití inhalačních anestetik. Vzhledem k frekvenci používání sevofluranu v péči o dětské pacienty bývá tento stav spojován nejčastěji s ním a bylo pro něj stanoveno označení emergentní delirium (ED) nebo též emergence agitation (EA). Frekvence výskytu různě rozvinutého emergentního deliria se v dětské populaci pohybuje kolem 25 %. ED se objevuje v prvních minutách po ukončení inhalace a jeho příznaky jsou velmi individuální. Bývají modifikovány věkem dítěte a případným hypnosedativním účinkem léčiv podaných před anestézií a v jejím průběhu. Dominuje nezišitelný neklid, necílené zmítání i cílený odpor proti snaze pacienta přidržet. U novorozenců a malých kojenců nezvyklé mávané pohyby končetin. Důležité je, že nářek, pláč a sténání je nezišitelné domluvou, s pacientem naprosto nelze navázat kontakt způsobem, který by odpovídal jeho věku. Bez farmakologického ovlivnění může ED trvat až několik desítek minut.¹³ Klinická zkušenost ukazuje, že ED je častější po anestézii, kde nebyla použita farmaka hypnotickým efektem (midazolam), ale např. po inhalační anestézii kombinované s epidurální blokádou.

Pro objektivní stanovení přítomnosti ED a hodnocení jeho závažnosti bylo stanoveno PAED skóre (Paediatric Emergence Delirium score).¹⁴ Je totiž nezbytné vyloučit všechny ostatní příčiny pooperačního neklidu a excitace. Především je třeba odlišit nedostatečně léčenou pooperační bolest. Poté lze pomocí PAED skóre vyloučit neklid způsobený hypoglykemií, hypoxií nebo naopak psychickou nestabilitou dítěte. Je třeba si uvědomit, že pooperační excitaci až agresivitu dítěte může způsobit též upoutání na lůžko, zavedení nitrožilní vstupy, obvaz operační rány a podobně.

Příčiny ED nejsou jednoznačně stanoveny. Nejčastěji se vznik přičítá rychlému probuzení z inhalační sevofluranové anestézie. Dítě se ne-

dokáže vyrovnat s nepříjemnými pocity, které probuzení z anestézie provázejí. Této představě odpovídá i nejčastější výskyt ED ve věkové kategorii 1 až 6 let a ještě častější výskyt ED po desfluranové anestézii.¹⁵ Zvažuje se též přímý účinek sevofluranu na CNS, resp. individuální míra doznívání modifikace funkce iontových kanálů membrány mozkové buňky. Metaanalýzy a klinické zkušenosti ukázaly, že ke zvládnutí ED dítěte je nejvhodnější i.v. propofol v dávce 0,5–1 mg/kg. Pacient se bezprostředně zklidní, a pokud se skutečně jednalo o ED, neklid se již neobnoví.^{16,17}

Závěr

V této době se zdá být velmi pravděpodobné, že moderní inhalační anestetika – především sevofluran – zůstanou i nadále zásadní součástí dětské anestézie. Řešení otázky jejich neurotoxicity v posledních letech nepřineslo závěry, které by současnou praxi výrazně měnily. Úvahy o tom, že intravenózní preparáty jako remifentanil, midazolam, propofol či dexmedetomidin svojí snadnou říditelností a bezpečností inhalační anestetika vytlačí, se nepotvrdily.¹⁸ Naopak se zdá, že se objevují stále nové oblasti jejich využití. Inhalační anestetika nyní velmi často nahrazují myorelaxancia, respektive významně snižují jejich spotřebu. Velmi zajímavé se zdá být jejich využití při kombinované analgosedaci dětských pacientů na jednotkách intenzivní péče.¹⁹ Použití moderního anesteziologického přístroje s analyzátozem plynů společně s neuromonitorací činí z inhalační anestézie bezpečnou a perspektivní metodu péče o dětské pacienty.

LITERATURA

1. Mai CH, Coté CH: A history of pediatric anesthesia: a tale of pioneers and equipment. *Pediatric Anesthesia* 2012; 22: 511-520.
2. Koutecký J: Vzpomínky na pražskou dětskou anesteziologii 50. let. *Anest. intenziv. Med.*, 2010; 21 (1): 47-49.
3. Li T, Huang Z, Wang X et al: Role of the GABA receptors in the long-term cognitive impairments caused by neonatal sevoflurane exposure. *Rev Neurosci* 2019; 30(8), 869-879.
4. Olsen EA, Brambrink AM: Anesthetic neurotoxicity in the newborn and infant. *Curr Opin Anesthesiol*, 2013; 26, 535-542.
5. Vutsits L, Xie Z: Lasting impact of general anaesthesia on the brain: mechanism and relevance. *Nat Rev Neurosci* 2016; 18: 705-717.
6. Brambrink AM, Back SA, Ridle A, et al: Isoflurane-induced apoptosis of oligodendrocytes in the neonatal primate brain. *Ann Neurol* 2012; 72: 525-235.

7. Sun LS, Li G, Miller TL, et al: Association between a single general anesthesia exposure age 36 month and neurocognitive outcomes in later childhood. *JAMA* 2016; 315: 2312-2320.
8. Davidson AJ, Disma N, de Graaff JC, et al: Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 239-250.
9. Andropoulos DB, Greene MF: Anesthesia and Developing Brains – Implication of FDA Warning. *NEJM* org. 2016; 1-3.
10. Hansen TG: Use of anaesthetics in young children. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34: 327-328.
11. Mixa V: Neurotoxicita anestetik a dozrávající dětský mozek. *Anest. intenziv. Med.*, 2017; 28: 282-286.
12. Mixa V: Dětská anestézie 2016 – jistoty a rizika, *Postgraduální medicína* 2016; 18 (5): 165-169.
13. Veyckemans F: Excitation phenomena during sevoflurane anaesthesia in children. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14(3): 339-343.
14. Locatelli BG, Ingelmo PM, Emre S et al: Emergence delirium in Children: a comparison of sevoflurane and desflurane anesthesia using the Paediatric Emergence Delirium scale. *Paediatr Anaesth* 2013; 23(4): 301-308.
15. Byung GL, IL OL, Hyeongsik A, Dong KL et al: Comparison of the incidence of emergence agitation and emergence times between desflurane and sevoflurane anesthesia in children: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Sep; 95(38): e4927.
16. Dahmani S, Stany I, Brasher C et al: Pharmacological preventiv of sevoflurane and desflurane-related emergence agitation in children: a metaanalysis of Publisher studies. *Br J Anaesth* 2010; 104(2): 216-223.
17. Ramlan AAW, Pardede DKB, Marsaban AH, Hidayat J, Peddyandhari FS: Efficacy of 0.5 mg/kg of propofol at the end of anesthesia to reduce the incidence of emergence agitation in children undergoing general anesthesia with sevoflurane. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. Apr-Jun 2020; 36(2): 177-181.
18. Lauder GR: Total intravenous anesthesia will supersede inhalational anesthesia in pediatric anesthetic practice. *Paediatr Anaesth*. 2015 Jan; 25(1): 52-64.
19. Mencía S, Palacios A, García M, Llorente AM, Ordóñez O, Toledo B, López-Herce J: An Exploratory Study of Sevoflurane as an Alternative for Difficult Sedation in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2018 Jul; 19(7): e335-e341.
20. Mixa V. a kol.: Dětská anestézie. 1. vydání, Praha, Mladá fronta, 2019, ISBN 978-80-204-5053-1.
21. Jöhr M: Inhalation and intravenous anesthesia in pediatric patients. *Anaesthesist*. 2016; 65(6): 415-22.

Jak správně podávat inhalační anestetika

Horáček M.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole a Katedra anesteziologie a intenzivní medicíny Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

Souhrn: V přehledném článku je uvedena definice anestezie s nízkým/minimálním příkonem čerstvých plynů, jsou představeny její výhody a nevýhody, indikace a kontraindikace, požadavky na monitorování. Jsou popsány techniky s proměnlivým a s pevným nastavením příkonu čerstvých plynů a odpařovače, vedení anestezie, prohloubení či změkčení její hloubky a ukončení anestezie včetně techniky přistávání („coasting“).

Klíčová slova: anestezie s nízkým příkonem čerstvých plynů, sevofluran, desfluran

How to administer inhaled anesthetics correctly

Summary: In this review article anaesthesia with low-flow and minimal-flow of fresh gases is defined, its advantages and disadvantages, indications, contraindications and monitoring requirements are presented. Techniques with variable or fixed fresh gas flow and vaporizer settings, anaesthesia maintenance, increasing or decreasing the depth of anaesthesia and its reversal including the technique of coasting are described.

Key words: low-flow anaesthesia, sevoflurane, desflurane

„Musíme šetřit“, vyhlásili premiér Babiš a ministryně financí Schillerová při přípravě státního rozpočtu již v roce 2019,* dlouho před současnými schodky. Platí to i ve zdravotnictví, nepochybně je třeba rozumně alokovat vzácné zdroje. Chcete-li vědět, jak spotřebovat jen 10 ml sevofluranu za hodinu anestezie (obr. 1), vysvětlí Vám to tento článek.

V posledním desetiletí se v ČR každoročně podává asi 825 000 anestezí. Podle údajů získaných v průzkumu Czech Anesthesia Day 2010 (1.6.2010 7–24 hod, podle odhadu hlášeno asi 75 % všech anestezí podaných ten den) se u asi 80 % pacientů používá celková anestezie. Naprosto převažuje doplňovaná anestezie s nitrožilním úvodem propofolem a opioidy, případně se svalovými relaxancií (60 %),¹ která se následně vede inhalačními anestetiky. **Inhalační anestetika tedy každý rok dostane více než 600 000 lidí.** Je proto nutné podávat je z klinických, ekonomických i ekologických důvodů správně. V roce 2020 to znamená, jak bude dále vysvětleno, technikou anestezie

s nízkým nebo s minimálním příkonem čerstvých plynů (FGF, Fresh Gas Flow), není-li kontraindikace. K dispozici jsou v současnosti jen dvě látky, sevofluran a desfluran, případně oxid dusný, kdežto dříve hojně používaný isofluran již není běžně dostupný.

Současná filosofie celkové doplňované anestezie

Celková doplňovaná anestezie má čtyři složky (hypnóza, resp. amnieze, antinocicepce, svalová relaxace a imobilizace). Hypnotický účinek celkových inhalačních anestetik je vyvolán jejich působením na mozek, imobilizace též jejich účinkem na míchu. Hypnotický účinek je potencován sedativním účinkem opioidů. Jejich spotřebu však ovlivňují nejenom celková anestetika, ale i svalová relaxancia, jsou-li pro výkon potřebná. Dostatečná antinocicepce a případně i dostatečná svalová relaxace zase naopak snižují potřebu celkových anestetik. Jednotlivé složky anestezie tedy nejsou na sobě zcela nezávislé, jak se soudilo dříve, nýbrž všechny na sebe vzájemně působí.

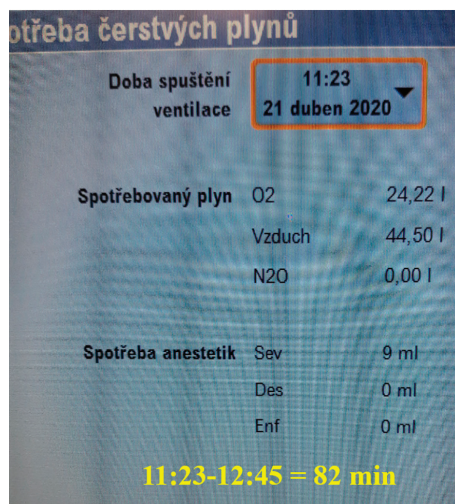
Definice anestezie s nízkým/minimálním příkonem čerstvých plynů

Anestezie s nízkým FGF, čili low-flow anestezie (LFA) je podle Baxtera jednoduše definována jako technika, při níž je FGF do anesteziologického systému ≤ 1 l/min, minimal-flow anestezie (MFA) jako $\text{FGF} \leq 0,5$ l/min.² Podle Bauma je low-flow anestezie technika, při níž je míra zpětného vdechování vydechovaného plynu ≥ 50 % (tab. 1).³ Míru zpětného vdechování lze vypočítat podle vzorce $(1 - \text{FGF}/\text{MV}) \cdot 100$ (%), kde MV je minutová ventilace.³

Výhody anestezie s nízkým/minimálním příkonem čerstvých plynů jsou klinické, ekonomické a ekologické

• **Klinické výhody:** Vdechování ohřáté a zvlhčené směsi plynů je žádoucí pro prevenci poruch funkce řasinkového epitelu, zejména u dlouhých výkonů, což přispívá ke snížení rizika plicních komplikací. Ztráty tepla a vlhkosti z dýchacích

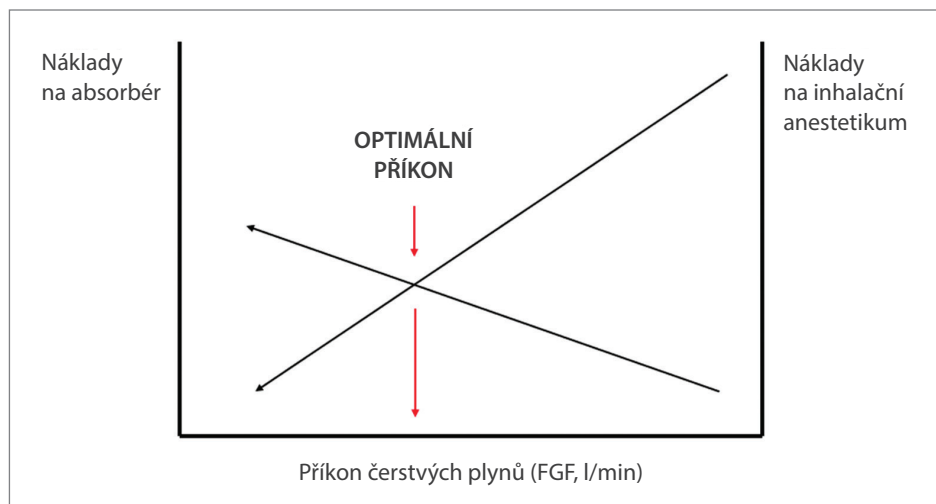
Obr. 1. Příklad skutečné spotřeby anesteziologických plynů při endarterektomii a plastice stehenní tepny u 76letého muže tělesné hmotnosti 82 kg (BMI 27).



cest pacienta a z anesteziologického systému se snižují se zvyšující se mírou zpětného vdechování. Ohřívání a zvlhčování vdechované směsi plynů napomáhá i reakce pohlcování CO_2 v náplni absorbéru, při níž se uvolňuje teplo a voda.

• **Ekonomické výhody:** Vysoká míra zpětného vdechování snižuje spotřebu anesteziologických plynů a inhalačních anestetik. Inhalační anestetika se podávají v gramových dávkách, metabolizují se však jen málo (sevofluran 2–5 %, desfluran 0,02 % podané dávky), takže vydechnutá lze znovu přivádět pacientovi. Zpětné vdechování vydechnuté směsi plynů však zvyšuje zátěž pohlcovače (absorbéru), protože vydechnutý CO_2 vznikající v metabolismu je třeba ze systému účinně odstraňovat, aby nedocházelo k jeho hromadění a k rozvoji respirační acidózy. Podle místních podmínek (cena anesteziologických plynů, O_2 , vzduchu či N_2O , a inhalačních anestetik na jedné

Obr. 2. Se snižujícím se příkonem čerstvých plynů (FGF) klesají náklady na spotřebované inhalační anestetikum, ale kvůli vyššímu zpětnému vdechování se více zatěžuje absorbér CO_2 a náklady na jeho náplň či kazety stoupají. V závislosti na cenách, za něž se oboje nakupuje, existuje ekonomicky optimální FGF.⁶ Při používání sevofluranu a desfluranu je zřejmě vždy výhodnější $\text{FGF} \leq 1 \text{ l/min}$.



straně a náplně nebo kazety pohlcovače na druhé straně) tudíž na každém pracovišti existuje jeden ekonomicky optimální příkon čerstvých plynů (obr. 2).⁴ Studie však ukazují, že při používání sevofluranu a desfluranu klesají se snižujícím se FGF náklady více, než rostou náklady na pohlcovač.

• **Ekologické výhody:** Jsou důležité jak pro jednotlivé pacienty („klimatizace“ vdechovaných plynů), tak pro ovzduší operačního sálu i pro atmosféru celé Země. Vyšší míra zpětného vdechování znamená nižší znečištění atmosféry operačních sálů, zejména v místech, kde doposud stále není k dispozici centrální odsávání přebytků anesteziologických plynů (např. rentgenová pracoviště). Vysokým zpětným vdechováním se pochopitelně snižuje i znečištění atmosféry Země, do níž systémy odsávání anesteziologických plynů na sálech jejich přebytky vypouštějí. Zdravotnictví jako celek přispívá ke znečištění

atmosféry asi 5–10 %, je pátým největším emitentem skleníkových plynů,⁵ tj. plynů, které v atmosféře absorbují infračervené záření a tím ohřívají planetu. Kromě jiných k nim patří i CO_2 , N_2O a inhalační anestetika. Nižší spotřeba anesteziologických plynů tedy snižuje nejen skleníkový efekt (tabulka 2)⁶, ale i destrukci ozonové vrstvy účinkem N_2O i starších halogenovaných inhalačních anestetik (halotan, enfluran, isofluran).⁷

Z hlediska poluce atmosféry je ideální regionální anestezie. Atmosféru přímo neovlivňuje ani totální intravenózní anestezie (TIVA). Při ní však zbývá větší množství nespotebovaných anestetik než při inhalační anestezii. Jejich nemetabolizované zbytky mohou kontaminovat životní prostředí a jsou toxické pro život ve vodě. TIVA produkuje i více plastových odpadů (injekční stříkačky), a to znamená více CO_2 .⁸ Rovněž je náročnější na vybavení (dávkovače).

Tab. 1. Bakerova klasifikace příkonu čerstvých plynů²

Příkon čerstvých plynů	Příkon čerstvých plynů (FGF, l/min)
Velmi vysoký	> 4
Vysoký	2–4
Střední	1–2
Nízký (Low-Flow Anesthesia)	0,5–1
Minimální (Minimal-Flow Anesthesia)	< 0,5
Metabolický (zavřený systém)	cca 0,25 (pouze spotřeba O_2)

Tab. 2. Ekologické parametry používaných inhalačních anestetik⁶

Látka	Poločas v atmosféře (rok)	GWP ₂₀	GWP ₁₀₀	ODP
N_2O	114	289	298	0,017
Isofluran	3,2	1800	510	0,01
Sevofluran	1,1	440	130	0
Desfluran	14	6810	2540	0

GWP = Global Warming Potential čili potenciál globálního oteplování je měřítkem toho, kolikrát více tepla zachytí v atmosféře v určitém období určité množství skleníkového plynu než stejné množství CO_2 . Počítá se za dobu 20, 100 či 500 let.²¹

ODP = Ozone Depletion Potential čili potenciál poškození ozonové vrstvy je definován jako poměr globální ztráty ozonu v důsledku dané látky ke globální ztrátě ozonu v důsledku účinku freonu CFC-11 (trichlorfluormetan) stejné hmotnosti.²²

Nevýhody anestezie s nízkým/minimálním příkonem čerstvých plynů

Za zásadní nevýhodu LFA/MFA většina anesteziologů považuje nedostatek kontroly složení vdechované směsi plynů. Čím nižší je FGF, tím větší jsou rozdíly mezi nastavenými a skutečně vdechovanými koncentracemi plynů a inhalačního anestetika. Při nízkém FGF se více projevuje variabilita mezi pacienty ve spotřebě O_2 , produkci CO_2 a v pohlcování anestetika. Rozdíl mezi nastavenými a vdechovanými koncentracemi anesteziologických plynů zvyšuje nároky při vedení anestezie. Techniky LFA/MFA proto v současnosti bezpodmínečně vyžadují monitorování analyzátozem anesteziologických plynů a vhodně nastavené hodnoty alarmů.

Za další nevýhodu LFA/MFA považují někteří horší řiditelnost anestezie kvůli dlouhé časové konstantě τ . Ta charakterizuje dobu ekvibrace, během níž se vyrovnají nastavené přiváděné koncentrace čerstvých plynů a anestetika (FGF) s koncentracemi v anesteziologickém systému, které vdechuje pacient. Složení směsi se totiž po změně nastavení nemění lineárně, nýbrž exponenciálně, zpočátku rychle, pak stále pomaleji. Po uplynutí jedné časové konstanty dosáhne koncentrace plynu či anestetika v systému 63 % nastavených hodnot, po uplynutí dalších časových konstant pak postupně 86,5 %, 95 %, 98 % a 99 %. Časová konstanta je přímo úměrná objemu systému (tj. hadic, pohlčovače a vaku, u okruhu pro dospělé obvykle 6 l), zanedbá-li se funkční reziduální kapacita pacienta, a nepřímo úměrná FGF (při konstantním pohlcování plynů a anestetika, Conwayova rovnice, viz rámeček). Záleží na ní rychlost nasycování (wash-in) a vyplavování (wash-out) anestetika z organismu pacienta i rychlost změn hloubky anestezie. Např. při FGF 6 l/min a objemu systému 6 l je τ 1 min, 99% ekvibrace se tedy dosáhne za 5 min, kdežto při FGF 0,5 l/min je τ 12 min a 99% ekvibrace se dosáhne za 36 min! Pro rychlejší ekvibraci je nutné zvýšit FGF, nebo nastavenou koncentraci anestetika. Riziko předávkování lze snížit vhodně nastavenou hodnotou alarmu vdechované koncentrace.

K dalším nevýhodám patří rizika hypoxie při nevhodně nastavené frakci vdechovaného kyslíku (FiO_2), hypoventilace při netěsnostech v systému, možnost hromadění cizích plynů

jako oxidu uhelnatého, metanu, alkoholu, acetonu, sloučenin vzniklých případnou degradací inhalačních anestetik v pohlčovači.

Kdy používat anestezii s nízkým/minimálním příkonem čerstvých plynů?

Podle současných názorů by se tyto techniky měly používat z klinických, ekonomických i ekologických důvodů vždy, je-li dostupné vybavení a nejsou-li přítomny kontraindikace. Dostupné vybavení znamená mít vhodný anesteziologický přístroj s přesnými rotametry (klasickými či elektronickými), s výkonným a přesným odpařovačem (ideálně umožňujícím nastavit dodávanou koncentraci inhalačního anestetika v krocích po 0,1 %) nebo injektorem inhalačních anestetik a těsný systém (únik < 150 ml/min při tlaku 30 cm H_2O).⁹ Nezbytný je analyzátor anesteziologických plynů (O_2 , N_2O , inhalační anestetika), u něhož je třeba vědět, jaký objem plynů přístroj odebírá k měření koncentrací a zda tento objem vrací, či nevrací zpět do systému. Pulsní oxymetr a kapnometr patří do základního monitorování všech pacientů v anestezii, výhodou je monitor hloubky anestezie. *Je etickým závazkem všech anesteziologů minimalizovat škodlivé dopady anesteziologické praxe na udržitelné životní prostředí.*¹⁰

Kdy nepoužívat anestezii s nízkým/minimálním příkonem čerstvých plynů – kontraindikace?

Techniky LFA/MFA jsou kontraindikovány při nedostupnosti vhodného vybavení, při neznalosti a existuje-li možnost hromadění dalších plynů v systému. Z nich nejdůležitější v praxi je oxid uhelnatý, který může vznikat v pohlčovačích CO_2 s vyschlou náplní, proto je doporučeno měnit pohlčovače v pondělí ráno. CO se rovněž uvolňuje při rozpadu hemoglobinu, např. v důsledku hemolýzy, nebezpečí může existovat i při masivních transfuzích. Dalším plynem je metan, který vzniká ve střevě, páry alkoholu při opilosti, aceton při diabetické ketoacidóze.

Ručně, nebo automatizovaně?

Techniky LFA/MFA lze používat nejenom na nejmodernějších a špičkových anesteziologických přístrojích, ale i na těch méně vybavených. U nich je nutné nastavovat FGF a do-

dávanou koncentraci anestetika ručně, což vyžaduje pochopení principů technik LFA/MFA a znalost farmakokinetiky inhalačních anestetik. Nicméně moderní inhalační anestetika s nízkou rozpustností v krvi a v tkáních (rozdělovací koeficienty krev/plyn, krev/tkání) vyžadují jen málo úprav nastavení odpařovače. Nejmodernější anesteziologické přístroje vyšších tříd využívají metody automatizovaného řízení plynů (Automated Gas Control), takže potřebují nastavit jen cílovou koncentraci vdechovaného kyslíku (FiO_2) a cílovou koncentraci inhalačního anestetika na konci výdechu (Fe_A), přičemž velikost FGF řídí přístroj zcela sám. Tyto systémy vedou k vyššímu využívání technik LFA/MFA, snížení nákladů a zátěže pro životní prostředí.¹¹

Jaký nosný plyn používat při anestezii s nízkým/minimálním příkonem plynů?

Jako nosný plyn lze používat buď směs kyslíku se vzduchem, nebo směs kyslíku s oxidem dusným. Podávání směsi kyslíku a vzduchu je jednodušší zejména proto, že není nutné zabývat se denitrogenací či úbytkem plynu v systému v důsledku rychlého pohlcování N_2O na začátku anestezie. Naopak k výhodám N_2O patří nízký rozdělovací koeficient krev/plyn (0,47), který umožňuje rychlý nástup a rychlé odeznění účinku. Zařazení N_2O na pouze konci výkonu může urychlit probouzení, jenže nutnost rychlého nasycení vyžaduje zvýšit FGF, což zvyšuje spotřebu plynů a cenu anestezie. N_2O má rovněž analgetický účinek, snižuje potřebné dávky ostatních anestetik, snad pomáhá stabilizovat krevní tlak. K jeho nevýhodám patří riziko nevolnosti a zvracení při delších výkonech a možnost difúzní hypoxie na konci výkonu. Je nutné pamatovat, že je to skleníkový plyn, takže podle nejnovějších názorů (2020) je lépe ho nepoužívat a vyhradit si ho jen pro zvláštní indikace,⁵ ačkoliv Evropská anesteziologická společnost (ESA) byla ještě nedávno (2015) názoru, že „není důvod N_2O nepoužívat, není-li specificky kontraindikován.“¹²

Technika anestezie s nízkým/minimálním příkonem plynů

Nejmenší bezpečný FGF přivádí dostatek kyslíku odpovídající jeho spotřebě pacientem (alespoň 250 ml/min) a další objem rovnající se pohlcování anestetika v organismu paci-

enta a velikosti ztrát plynu v důsledku úniků ze systému a/nebo z analyzátoru anesteziologických plynů.

Spotřebu anesteziologických plynů nejvíce ovlivňuje tzv. **nasycovací fáze (wash-in)**, během níž je potřeba do organismu přivést dostatek inhalačního anestetika. Mírou pohlcování plynů a anestetika v organismu popisují rovnice uvedené v rámečku. Doposud byla publikována celá řada různých technik, jak nasycení zajistit v co nejkratší době. Lze je rozdělit na techniky s proměnlivým, nebo s pevným nastavením FGF a odpařovače.

Při využití **technik s proměnlivým nastavením** se okamžik přechodu z vysokého FGF na nízký či minimální řídí trváním doby, která uplynula od začátku podávání (20, 15 či 10 min), nebo okamžikem ekvibrace (hodnota MAC_{age} = 0,8, resp. poměr vydechované k vdechované koncentraci anestetika F_{et}/F_i = 0,8). Je třeba nezapomenout, že mezi dosažením dostatečného parciálního tlaku inhalačního anestetika ve výdechu a hodnotou parciálního tlaku inhalačního anestetika v CNS (na místě účinku) je určitá

prodleva, která závisí na velikosti průtoku krve mozkem a na rozpustnosti inhalačního anestetika v mozku (rozdělovací koeficient krev/mozek u N_2O 0,49, u desfluranu 0,55, u sevofluranu 1,1). Tato prodleva činí asi 2,5 minuty u sevofluranu, 1,1 minuty u desfluranu.

Techniky s pevným nastavením jsou jednodušší a v současnosti se jim dává přednost, protože u dospělých se úvod do anestezie provádí obvykle nitrožilně a protože moderní, málo rozpustná inhalační anestetika (rozdělovací koeficienty krev/plyn: sevofluran 0,65, resp. desfluran 0,42) umožňují dostatečné nasycení organismu pacienta dostatečně rychle i při nízkém FGF. Zabrání se tím tzv. „údolí bez anestezie“ (obr. 3), tj. možnému znovunabytí vědomí pacienta v období, kdy mohl účinek látek podaných při úvodu odeznít a účinek inhalačního anestetika ještě nestačil nastoupit.

Techniky s pevným nastavením FGF a odpařovače při použití sevofluranu lze charakterizovat většinou jako 1-1-8, tzn. od začátku se přivádí kyslík 1 l/min + vzduch, nebo N_2O 1 l/min a odpařovač se nastaví na 8 %. Při tomto sché-

matu se dosáhne alveolární koncentrace sevofluranu 2 % (= 1 MAC, minimální alveolární koncentrace bránící pohybové reakci na kožní řez u 50 % pacientů) za 2 minuty, a to se vzduchem stejně rychle jako s N_2O (tabulka 3).¹⁴ Pro aplikaci desfluranu existuje podobné schéma 1-1-12, při němž se 6% koncentrace v alveolech (1 MAC) docílí za 4 minuty (tabulka 3).¹⁵ Respektuje se přitom pravidlo 24, tzn. že součin FGF a koncentrace desfluranu nastavené na odpařovači nemá překročit hodnotu 24.

Nicméně, parciálního tlaku inhalačního anestetika v alveolech odpovídajícího hodnotě 1 MAC korigované podle věku (MAC_{age}) lze totiž u sevofluranu dosáhnout dostatečně rychle i s FGF jen 1 l/min, a to za $6,2 \pm 1,3$ minuty při nastavení odpařovače na 6 % (tj. $3 \times MAC$), u desfluranu za $3,7 \pm 0,7$ minuty při nastavení odpařovače na 18 % (tj. $3 \times MAC$).¹³ Hodnotu MAC nutnou k zajištění dostatečné hloubky anestezie, nehybnosti v průběhu výkonu a oběhové stability lze navíc ještě snížit opioidy, současnou svodnou anestézií, případně přidáním N_2O .

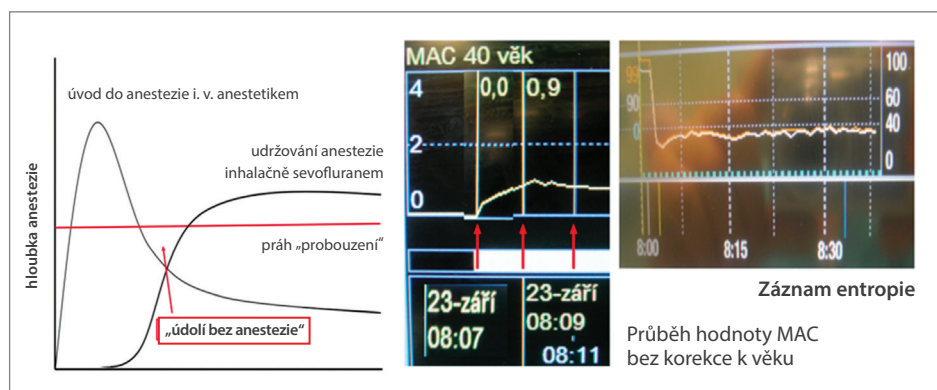
Jakou konkrétní techniku používám já? **Modifikovanou techniku s pevným nastavením odpařovače podle Horwitz(ové) a Jakobssona.**¹³

- Preoxygencace pacienta podle potřeby. Intravenózní úvod obvyklým způsobem v kombinaci i. v. anestetika a opioidu, případně svalového relaxancia, po úvodu umělé ventilace pacienta vakem rukou podle potřeby.

- Před zavedením laryngeální masky nebo intubací vypnout přívod čerstvých plynů, ale ponechat zapnutý odpařovač, pokud byl těsně po úvodu používán. Tento postup zamezí úniku inhalačního anestetika z dýchacího systému anesteziologického přístroje do ovzduší sálu a snižuje spotřebu inhalačního anestetika. Pokud by se vypnul naopak odpařovač a ponechal se FGF, došlo by k vypláchnutí inhalačního anestetika ze systému do ovzduší sálu a ke zvýšení spotřeby. Po zajištění průchodnosti dýchacích cest zase zapnout FGF a ověřit funkčnost pomůcek ventilací rukou vakem. Nastavit FGF na 1, nebo 0,5 l/min podle toho, za jak dlouho může začít operace.

- Přepnout na umělou ventilaci plic ventilátorem a podle potřeby nastavit ventilační parametry (režim, dechový objem nebo inspirační tlak, frekvenci, PEEP). FiO_2 nastavit v závislosti na příkonu čerstvých plynů, FGF 1 l/min vyžaduje

Obr. 3. K „údolí bez anestezie“ nedochází ani při použití technik s nízkým FGF již od začátku anestezie, jak dokumentuje skutečný záznam vzestupu MAC a průběhu entropie u 71letého pacienta s BMI 26,5 po úvodu etomidátem a sufentanilem podstupujícího koronární revaskularizaci. Aplikace sevofluranu byla zahájena bezprostředně po intubaci (rocuronium 1 mg/kg), odpařovač nastaven na 8 %, FGF 1 l/min, FiO_2 0,5. Hodnoty MAC 0,8 (chybně nekorigované podle věku) bylo dosaženo za 4 minuty).



Tab. 3. Doba do dosažení určité koncentrace látky v alveolech (min) při použití sevofluranu ve schématu 1-1-8, resp. desfluranu 1-1-12

Látka	Doba do dosažení určité koncentrace látky v alveolech (min)					
Sevofluran 8%	1 %	1,5 %	2 % = 1 MAC	2,5 %	3 %	3,5 %
O₂ 1 l/min + Air 1 l/min¹⁴	1	1,5	2	3	4	5
O₂ 1 l/min + N₂O 1 l/min¹⁴	1	1,5	2	3	3,5	4
Desfluran 12%	1 %	2 %	3 %	4 %	5 %	6 % = 1 MAC
O₂ 1 l/min + Air 1 l/min¹⁹	0,6	1,0	1,5	2	3	4
O₂ 1 l/min + N₂O 1 l/min²⁰	0,6	1,0	1,5	2	3	4

$\text{FiO}_2 \geq 40\%$, FGF 0,5 l/min $\geq 50\%$. Odpařovač nastavit na hodnotu $3 \times \text{MAC}$, tj. u sevofluranu $\geq 6\%$, u desfluranu 18 %. Zkontrolovat dosahovaný tlak při objemové ventilaci, resp. dechový objem při tlakové ventilaci, posoudit křivky průtoku a tlaku (distanze, atelektáza, úplnost výdechu).

- Nastavit hodnotu MAC korigovanou podle věku pacienta (MAC_{age}). Nastavit alarmové hodnoty, tj. alarm nejnižší koncentrace kyslíku ve vdechované směsi na 30 %, alarm nejvyšší vdechované koncentrace inhalačního anestetika u sevofluranu na 3–3,5 %, u desfluranu na 8 %, aby se předešlo příliš hluboké anestezii. Po dosažení hodnoty MAC_{age} 0,7–0,8 postupně snižovat koncentraci inhalačního anestetika na odpařovači, počítat přitom s prodlevou mezi hodnotou MAC v plicích a hodnotou v mozku, případně pak snížit FGF na 0,5 l/min, na můj obvyklý příkon plynů v průběhu anestezie. Koncentraci na odpařovači upravovat podle potřeby, aby se hodnota MAC_{age} udržovala v rozmezí 0,6–1,0.

- Hloubka anestezie se nejlépe posuzuje prostřednictvím monitorování EEG. Na rozdíl od MAC_{age} , což je vlastně populační hodnota (viz definice MAC), EEG ukazuje reakci mozku jednotlivého pacienta na látky podávané v anestezii (obr. 4) (vliv na EEG mají nejenom celková anestetika, ale i opioidy a svalová relaxancia!). Je nutné posuzovat nejenom index hloubky anestezie (BIS, entropie, PSI Patient State Index aj.), ale alespoň orientačně i „syrové“ křivky EEG (burst suppression). Intenzita nocicepce, resp. antinocicepce se hodnotí jako obvykle klinicky, lze využít i další markery z EEG, monitorování SPI (Surgical Pleth Index) z pulsní oxymetrie, pupilometrie, nebo změnu compliance dýchacího systému měřenou ventilátorem („pacient se při bolesti zatíná“).

Monitorování v průběhu anestezie s nízkým/minimálním příkonem čerstvých plynů

Sledování a monitorování pacienta v průběhu LFA/MFA se řídí doporučením ČSARIM. Kromě základních parametrů je třeba dále věnovat pozornost těmto ukazatelům:

- oxygenace: saturace hemoglobinu pulsním oxymetrem, nastavit příslušně práh alarmu, nikdy neohrozit pacienta hypoxií, čím nižší FGF, tím vyšší musí být vdechovaná koncentrace kyslíku!
- ventilace: koncentrace CO_2 na konci výdechu (ETCO_2), nastavit příslušně prahy alarmů

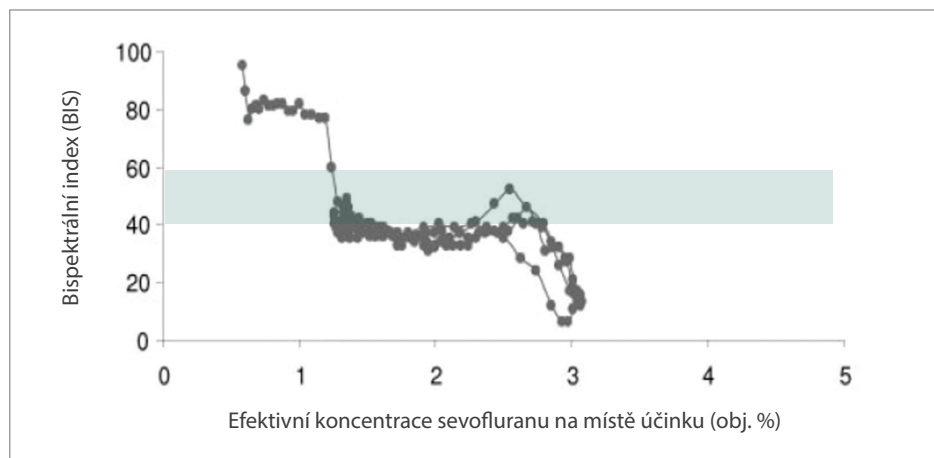
- příkon čerstvých plynů FGF
- dostatek plynů v anesteziologickém systému podle stoupání vlnovce v okruhu
- správná funkce pohlčovače CO_2 : podle vdechované koncentrace CO_2 (FiCO_2), musí být nižší než 0,5 kPa, jeho teplota, barva indikátoru vyčerpání, okamžik výměny se řídí především podle FiCO_2
- koncentrace kyslíku ve vdechované směsi (FiO_2), nastavit práh alarmu na 0,3
- koncentrace kyslíku ve vydechované směsi plynů (FeO_2)
- spotřeba kyslíku ($(\text{MV} \times (\text{FiO}_2 - \text{FeO}_2))$ vs. dodávka ($\text{MV} \times \text{FiO}_2$)
- koncentrace inhalačního anestetika nastavená na odpařovači
- koncentrace inhalačního anestetika vdechovaná (Fi_A)
- koncentrace inhalačního anestetika vydechovaná (Fe_A)

Vedení anestezie s nízkým/minimálním příkonem čerstvých plynů – prohloubení, nebo snížení hloubky anestezie

Prohloubení inhalační anestezie při technice LFA/MFA není rychle možné vzhledem k dlouhé časové konstantě systému, která je nepřímo úměrná FGF. Vždy je však nutné uvážit, co je podnětem k prohloubení anestezie, zda nedostatečný hypnotický účinek, nebo zda je to spíše nedostatečná úroveň antinocicepce (častěji). Zasáhnout je třeba kauzálně.

Rychlé prohloubení hypnotického účinku je nejjednodušší přidáním malé dávky propofolu. Jinak lze použít techniku tzv. inhalačního bolusu, tj. **přechodně** zvýšit FGF a/nebo koncentraci anestetika na odpařovači, např. zvýšit FGF na 4–6 l/min, na odpařovači nastavit trojnásobek MAC (sevofluran 6 %, desfluran 18 %), ponechat po dobu 30–60 sekund, pak opět snížit

Obr. 4. Vztah dávka–účinek (měřen bispektrálním indexem hloubky anestezie (BIS). Křivka dokládá **bisigmoidální vztah** mezi koncentrací sevofluranu a hodnotou BIS. Zelená oblast je cílové pásmo hodnot BIS 40–60 v průběhu anestezie, MAC sevofluranu je 2,0 %. Upraveno z Ellerkmann et al.³



Rámeček. Vzorce pro pohlcování anesteziologických plynů a inhalačních anestetik a Conwayova rovnice

Látka	Autor	Vzorec
Kyslík (O_2)	Brody	$\text{VO}_2 [\text{ml/min}] = 10 \times \text{těl. hmotnost} [\text{kg}]^{3/4}$
		$\text{VO}_2 [\text{ml/min}] = 3,5 \times \text{těl. hmotnost} [\text{kg}]$
Oxid dusný (N_2O)	Severinghaus	$\text{VN}_2\text{O} = 1\,000 \times t^{1/2}$
Inhalační anestetikum	Löwe	$\text{VAN} [\text{mL/min}] = Q \times a_{\text{B/G}} \times f \times \text{MAC} \times t^{1/2}$
Časová konstanta τ	Conway	$\tau [\text{s}] = V_s / (V_D - V_U)$

VO_2 = pohlcování, resp. spotřeba kyslíku, 2. rovnice vlastně uvádí klidovou spotřebu, která odpovídá 1 metabolickému ekvivalentu (MET).

VN_2O = pohlcování N_2O [ml/min], t = doba od začátku anestezie

Časová konstanta τ = objem systému (V_s) děleno rozdílem mezi dodávaným (V_D) a pohlcovaným

množstvím anestetika (V_U)

VAN = pohlcování inhalačního anestetika [ml/min], $f \times \text{MAC}$ = požadovaná vydechovaná koncentrace anestetika jako funkce minimální alveolární koncentrace zvoleného anestetika, např. $0,8 \times \text{MAC}$, $a_{\text{B/G}}$ = rozdělovací koeficient krev/plyn (blood/gas), CO = srdeční výdej (cardiac output) [l/min], t je doba od začátku anestezie.

FGF na původní hodnotu a odpařovač otevřít o něco více než před bolusem.¹⁶ Účinek se optimálně sleduje na monitoru hloubky anestezie, nebo podle oběhové odpovědi.

K rychlému snížení hloubky inhalační anestezie se vypne odpařovač a zvýší se příkon čerstvých plynů podle potřeby na 4–6 l/min na dobu, než se projeví žádoucí účinek.

Využití „coastingu“ („přistávání“) na konci výkonu

„Coasting“ je technika, kdy při minimálním příkonu čerstvých plynů, nejlépe při zavřeném okruhu (přívod O₂ ve velikosti jeho spotřeby – úplné zpětné vdechování), se vypne přívod málo metabolizovaného inhalačního anestetika (sevofluran, desfluran), takže probíhá jeho redistribuce mezi jednotlivými tělesnými kompartmenty.¹⁷ Koncentrace inhalačního anestetika v mozku sice klesá, ale jeho eliminace ze systému je minimální, takže koncentrace v mozku může být po určité době dostatečná k zajištění pokračování anestezie. Tato doba záleží na trvání anestezie, je tím delší, čím delší byla anestezie. Průběh se sleduje na analyzátoru anesteziologických plynů.

Ukončení anestezie s nízkým/minimálním příkonem čerstvých plynů

Ke konci výkonu („coasting“) se podle potřeby vypne odpařovač, na konci se zvýší příkon čerstvých plynů nad úroveň minutové ventilace, aby se předešlo zpětnému vdechování, vyprázdní se a znovu naplní vak (objem 2 l) směsí plynů bez anestetika, pacient se postupně převede na spontánní ventilaci obvyklým způsobem. Reverze účinku svalových relaxancií, pokud byla podána, případně opioidů, podle potřeby. Eliminace anestetika se sleduje na analyzátoru plynů. Ve studii Leijonhufvuda s dvěma různými anesteziologickými přístroji (Flow-i, Maquet Critical Care a Aisys GE Healthcare) a testovou plící se trvání vyplavování sevofluranu ani desfluranu významně nezkrátilo příkonem čerstvých plynů vyšším než 4–6 l/min.¹⁸

LITERATURA

* Kopecký J: Musíme šetřit, vyhlásili Babiš a Schillerová. Navrhli propouštění úředníků. Idnes.cz, 1. 9. 2019. Dostupné z https://www.idnes.cz/zpravy/domaci/schillerova-rozpocet-2020-statni-zamestnanci.A190201_161738_domaci_kop (poslední přístup 11. 11. 2020).

1. Černý V., Adamus M., Cvachovec K., Ševčík P., Herold I.: Anestezie v České republice 2010 – jednodenní prospektivní observační dotazníková studie. *Anest. intenziv. Med* 2011; 22(1): 5–12.
2. Baxter AD: Low and minimal flow inhalational anaesthesia. *Can J Anaesth* 1997; 44(6): 643–653.
3. Baum JA: Low-flow anesthesia: Theory, practice, technical preconditions, advantages, and foreign gas accumulation. *J Anesth* 1999; 13: 166–174.
4. Hendrickx J: Getting the most out of the least. How the fraction of rebreathing defines machine, CO₂ absorbent and agent use efficiency. Dostupné z <http://www.navat.org/videos-2>, Videos NAVAt III 2015, nebo https://www.youtube.com/watch?v=BdBBA8B2alg&feature=emb_logo (poslední přístup 10. 11. 2020).
5. Koch S, Pecher S: Neue Herausforderungen für die Anästhesie durch den Klimawandel. *Anaesthesist* 2020 Jul; 69(7): 453–462. doi: 10.1007/s00101-020-00770-1.
6. Andersen MP, Nielsen OJ, Wallington TJ, Karpachev B, Sander S: Assessing the impact on global climate from general anesthetic gases. *Anesth Analg* 2012; 114(5): 1081–5. doi: 10.1213/ANE.0b013e31824d6150.
7. Ishizawa Y: Special article: general anesthetic gases and the global environment. *Anesth Analg*. 2011 Jan; 112(1): 213–7. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181fe02c2.
8. American Society of Anesthesiologists Task Force on Environmental Sustainability Committee on Equipment and Facilities. Greening the Operating Room and Perioperative Arena: Environmental Sustainability for Anesthesia Practice. October 2014. Dostupné z <https://www.asahq.org/about-asa/governance-and-committees/asa-committees/committee-on-equipment-and-facilities/environmental-sustainability/greening-the-operating-room#3gas> (poslední přístup 10. 11. 2020).
9. Awati MN, Gurulingappa A. Patil, Fathima A, Samudiyath TJ: Low Flow Anaesthesia. *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare* 2014; 1(9): 1150–1162.
10. Van Norman GA, Jackson S. The anesthesiologist and global climate change: an ethical obligation to act. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020 Aug; 33(4): 577–583. doi: 10.1097/ACO.0000000000000887.
11. Tay S, Weinberg L, Peyton P, Story D, Briedis J: Financial and environmental costs of manual versus automated control of end-tidal gas concentrations. *Anaesth Intensive Care* 2013 Jan; 41(1): 95–101. doi: 10.1177/0310057X1304100116.
12. European Society of Anaesthesiology task force on use of nitrous oxide in clinical anaesthetic practice. The current place of nitrous oxide in clinical practice: an expert opinion-based task force consensus statement of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32: 517–520.
13. Horwitz M, Jakobsson JG: Desflurane and sevoflurane use during low- and minimal-flow anesthesia at fixed vaporizer settings. *Minerva Anesthesiol*. 2016 Feb; 82(2): 180–5.
14. Tribuddharat S, Sathitkarnmanee T, Vattanasiriporn N, Thananun M, Nonhaopol D, Somdee W: 1-1-8 one-step sevoflurane wash-in scheme for low-flow anesthesia: simple, rapid, and predictable induction. *BMC Anesthesiol*. 2020 Jan 24;20(1):23. doi: 10.1186/s12871-020-0940-2.
15. Khetarpal R, Attri JP, Banerjee A, Verma R: Advantages of 1-1-12 Wash in Scheme during Induction with Low Flow Anesthesia with and without Nitrous Oxide. *Anesth Essays Res*. 2018 Apr-Jun; 12(2): 371–376. doi: 10.4103/aer.AER_20_18.
16. Matute E. et al. An Inhalation Bolus of Sevoflurane Versus an Intravenous Bolus of Remifentanyl for Controlling Hemodynamic Responses to Surgical Stress During Major Surgery: A Prospective Randomized Trial. *Anesth Analg* 2002; 94: 1217–1222. doi: 10.1097/0000539-200205000-00031.
17. Hendrickx JF, De Cooman S, Van Zundert AA, Grouls RE, Mortier E, De Wolf AM.: Coasting: worth the effort? *Acta Anaesthesiol Belg*. 2011; 62(3): 147–50.
18. Leijonhufvud F, Jönby F, Jakobsson JG: The impact of fresh gas flow on wash-in, wash-out time and gas consumption for sevoflurane and desflurane, comparing two anaesthesia machines, a test-lung study. *F1000Res*. 2017 Nov 13; 6: 1997. doi: 10.12688/f1000research.13064.2.
19. Sathitkarnmanee T, Tribuddharat S, Nonhaopol D, Thananun M, Somdee W: 1-1-12 one-step wash-in scheme for desflurane low flow anesthesia: performance without nitrous oxide. *Drug Des Devel Ther*. 2015 Feb 17; 9: 977–81. doi: 10.2147/DDDT.S78233.
20. Sathitkarnmanee T, Tribuddharat S, Suttinrakorn C, Nonhaopol D, Thananun M, Somdee W, Theerapongpakdee S: 1-1-12 One-Step Wash-In Scheme for Desflurane-Nitrous Oxide Low-Flow Anesthesia: Rapid and Predictable Induction. *Biomed Res Int*. 2014; Article ID 867504. doi: 10.1155/2014/867504.
21. Potenciál globálního oteplování. Wikipedie. Dostupné z https://cs.wikipedia.org/wiki/Potenci%C3%A1l_glob%C3%A1ln%C3%ADho_otepliv%C3%A1n%C3%AD (poslední přístup 11. 11. 2020).
22. Potenciál poškození ozonu. Dostupné z https://cs.qaz.wiki/wiki/Ozone_depletion_potential (poslední přístup 11. 11. 2020).



Expertní stanovisko výboru ČSARIM č. 3/2020

ENVIRONMENTÁLNÍ DOPADY INHALAČNÍCH ANESTETIK

Na základě požadavku firmy AbbVie s.r.o. (dále jen AbbVie) a souvisejícího smluvního ujednání mezi ČSARIM a AbbVie o provedení práce vypracovala pracovní skupina (PS) ČSARIM expertní stanovisko (dále jen stanovisko) k environmentálním dopadům používání inhalačních anestetik.

1. Úvod do problematiky

V České republice (ČR) jsou v současné době registrována inhalační anestetika sevofluran, desfluran a medicínalní zkapalněný plyn oxid dusný (N_2O). Používají se pro svůj anestetický, resp. analgetický účinek. Současně však v různé míře ovlivňují životní prostředí, jako skleníkové plyny přispívají ke změně klimatu, ohřevu atmosféry, extrémnímu počasí a proměnlivosti srážek.¹ Zdravotnictví je zdrojem 3 % (Švédsko) – 10 % (USA) emisí skleníkových plynů, přičemž největší podíl pochází z hospitalizační a zejména z perioperační péče.² Světová zdravotnická organizace (WHO) považuje změnu klimatu za největší hrozbu globálnímu zdraví v 21. století.³ Cílem expertního stanoviska je shrnutí současného stavu odborného poznání o vlivu inhalačních anestetik na životní prostředí a stav globálního klimatu.

2. Současný stav odborného poznání

Moderní inhalační anestetika jako sevofluran a desfluran jsou v tkáních velmi málo metabolizována, N_2O se nemetabolizuje vůbec. Po vyloučení plícemi pacientů se tyto látky odvádějí mimo operační sál do atmosféry Země jako „odpadní medicínské plyny“.

Sevofluran, desfluran i N_2O patří mezi tzv. skleníkové plyny.^{2,4} To jsou plyny schopné pohlcovat a vyzařovat infračervené (tepelné) záření.⁴ Patří k nim většina dvoumolekulových plynů se dvěma různými atomy (např. oxidy uhelnatý a uhličitý) a všechny plyny se třemi nebo více atomy (tj. inhalační anestetika).⁵ Skleníkové plyny vyvolávají skleníkový efekt či jev, při němž záření z atmosféry ohřívá povrch planety na teplotu vyšší, než by planeta měla bez atmosféry.⁵ Skleníkové plyny v atmosféře brání úniku tepla z povrchu Země do vesmíru.⁴ Jejich koncentrace v atmosféře Země stoupají.⁵ Existuje shoda, že změna klimatu je způsobena převážně zvyšující se koncentrací skleníkových plynů.^{2,7} Hlavní skleníkové plyny jsou vodní pára, CO_2 , metan, N_2O , ozón a freony (halogenované deriváty nižších uhlovodíků, které obsahují minimálně dva vázané halogeny, z nich alespoň jeden musí být fluor).



Jednotlivé skleníkové plyny pohlcují tepelné záření různě intenzivně v různých vlnových délkách, každý má své unikátní absorpční spektrum. Největší skleníkový efekt vyvolávají plyny, které absorbují v „okně“ vlnových délek, v němž je atmosféra prozatím poměrně průhledná (8-14 μm). V něm se bohužel uplatňují právě halogenovaná inhalační anestetika, která se tím liší od přirozeně se vyskytujících skleníkových plynů, jako jsou CO_2 , vodní pára, ozón a metan, které absorbují nejvíce v kratších, nebo naopak v delších vlnových délkách.⁴

Velikost účinku jednotlivých skleníkových plynů na klima závisí kromě absorpčního spektra také na době jejich setrvání v atmosféře a na jejich množství. Příspěvek plynu ke skleníkovému efektu se vyjadřuje ukazateli, jako jsou radiační působení, radiační účinnost, potenciál globálního oteplování a ekvivalent CO_2 (CDE). Nejpoužívanějším z nich je potenciál globálního oteplování.

Radiační působení (radiation forcing) vyjadřuje změnu radiační bilance planety působením nějakého dodatečného faktoru, např. změny koncentrace skleníkového plynu, na klimatický systém.⁸ Kvůli stoupajícím koncentracím skleníkových plynů se zvyšuje neprůsvitnost atmosféry v infračervené oblasti spektra, takže do vesmíru odchází záření až z větší výšky s nižší teplotou, zatímco záření z ovzduší na zem pochází z nižších, tj. teplejších vrstev atmosféry. Mění se tím bilance zářivých toků, tj. rozdíl dopadajícího a odcházejícího záření, hodnota se vyjadřuje ve wattech na m^2 . Je-li kladná, teplota se zvyšuje, skleníkový jev zesiluje. *Radiační účinnost* (radiation efficiency, $\text{W} \cdot \text{m}^{-2}$) ukazuje, o kolik více energie ze Slunce se kvůli jednotlivým plynům zadrží v atmosféře ve srovnání se stavem na začátku průmyslové revoluce, tj. v roce 1750.⁹

Potenciál globálního oteplování (PGO čili Global Warming Potential, GWP) závisí na velikosti radiačního působení a na době setrvání plynů v atmosféře. Je tím větší, čím je radiační působení vyšší a doba setrvání delší. Vyjadřuje, kolikrát více tepla zachytí v určitém časovém horizontu v atmosféře jednotlivý skleníkový plyn ve srovnání s referenčním CO_2 , čili jednoduše řečeno 1 molekula plynu zadrží stejně tepla jako tolik molekul CO_2 , kolik činí hodnota PGO plynu.¹⁰ Hodnoty PGO se uvádějí za 20, 100 a 500 let, u inhalačních anestetik se doporučuje používat hodnoty PGO_{20} , pouze u N_2O s poločasem 114 let je třeba počítat s hodnotou PGO_{100} (je dokonce vyšší než PGO_{20}).

Ukazatele užívané k posouzení klimatického dopadu inhalačních anestetik jsou uvedeny v tabulce 1.⁴ Různé literární zdroje uvádějí poněkud odlišné hodnoty v závislosti na metodice použité k jejich stanovení.



Tabulka 1

Ukazatele užívané k posouzení klimatického dopadu inhalačních anestetik a jejich uváděné hodnoty

Látka	Doba setrvání v atmosféře [rok]	Radiační účinnost [W.m ⁻² .ppb ⁻¹]	PGO ₂₀	PGO ₁₀₀	PGO ₅₀₀	ODP
N ₂ O	114	0,00303	289	298	153	0,017
Isofluran	3,2	0,453	1401 ¹⁰ /1800 ⁴	510	160	0,01
Sevofluran	1,1	0,351	349 ¹⁰ /440 ⁴	130	40	0
Desfluran	14	0,469	3714 ¹⁰ /6810 ⁴	2540	130	0

PGO = potenciál globálního oteplování za dobu 20, 100 a 500 let

Radiační účinnost uvedena v Wm⁻² na ppb (partes per billion, tj. 10⁻⁹)

ODP = potenciál deplece ozónu (ozone depletion potential)

Isofluran ničí ozónovou vrstvu kvůli atomu chlóru ve své molekule, kterou ostatní moderní inhalační anestetika nemají.

Ekvivalent CO₂ (carbon dioxide equivalent, CDE) je čtvrtým používaným ukazatelem. Oproti PGO zohledňuje nejen účinnost ve srovnání s CO₂, ale navíc i vypuštěné množství škodlivé látky, považuje se za tzv. „uhlíkovou stopu“ anestezie. Je součinem GWP_t (kde t je délka časového období) a vypuštěného množství anestetika (g.hod⁻¹, resp. za jinou časovou jednotku). CDE_t odpovídá množství CO₂, které by v období t ohřálo Zemi stejně. Množství vypuštěného anestetika určuje příkon čerstvých plynů a míra zpětného vdechování, koncentrace anestetika v nosné směsi (záleží na hodnotě MAC anestetika) a trvání anestezie, resp. počty anestezí. CDE_t lze vypočítat podle Özelsela¹¹ takto:

1. spotřeba anestetika [l.hod⁻¹] = příkon čerstvých plynů [l.min⁻¹] x 60 [min.h⁻¹] x MAC [%]
2. spotřeba anestetika [g.hod⁻¹] = spotřeba anestetika [l.hod⁻¹] / 22,4 [l.mol⁻¹] x molekulová hmotnost anestetika [g.mol⁻¹]
3. CDE_t [g.hod⁻¹] = spotřeba anestetika [g.hod⁻¹] x GWP_t

Klimatické dopady inhalační anestezie podle hodnoty CDE₂₀ uvádí tabulka 2



Tabulka 2

Srovnání dopadu 1 MAC-hodiny anestezie sevofluranem (MAC 2 %) a desfluranem (MAC 6 %) podávané různými příkony čerstvých plynů

Příkon čerstvých plynů [l.min ⁻¹]	Spotřeba [g.hod ⁻¹]	PGO ₂₀	CDE ₂₀ [g.hod ⁻¹]	Poměr CDE ₂₀ vůči referenční hodnotě CDE ₂₀ (sevo, 2 l.min ⁻¹)
2% sevofluran				
2	20,0	349 ¹⁰	6980	1
1	10,0		3490	0,5
0,5	5,0		1745	0,25
6% desfluran				
2	50,4	3714 ¹⁰	187186	26,8
1	25,2		93593	13,4
0,5	12,6		46796	6,7

MAC = minimální alveolární koncentrace, PGO₂₀ = potenciál globálního oteplování za 20 let (GWP anglicky) použity ze zdroje 10. Hodnota CDE₂₀ pro sevofluran podávaný příkonem čerstvých plynů 2 l.min⁻¹ byla zvolena proto, že sevofluran je nejčastěji používaným inhalačním anestetikem a příkon 2 l.min⁻¹ je v některých zemích (např. USA) považován za minimální povolený příkon.

Inhalační anestetika se sice podávají u velkého počtu anestezí v ČR i na celém světě, ale jejich celkový klimatický dopad se přesto odhaduje jen na 0,01 % dopadu z globálního spalování fosilních paliv,⁴ resp. považuje se za srovnatelný s emisemi jedné uhelné elektrárny.^{4,12}

Oxid dusný přispívá k negativnímu vlivu na životní prostředí mnohem více, protože je vypouštěn z operačních sálů do atmosféry ve velkém množství. V USA se odhaduje, že se zdravotnictví podílí na celkových emisích N₂O sice jen 3 % (nejvíce zemědělství a spalování fosilních paliv)⁴ a tím přispívá ke změně klimatu 0,1 %.¹³ Tento příspěvek je 10x vyšší než příspěvek ostatních inhalačních anestetik, dokonce i vyšší než u desfluranu,¹⁴ který má nejvyšší hodnotu PGO z inhalačních anestetik. Navíc, N₂O jako jediný z inhalačních anestetik poškozuje ozónovou vrstvu Země. K porovnání tohoto účinku se používá ODP (potenciál deplece ozónu, tj. ozone depletion potential, viz tabulka 1). Tento ukazatel srovnává účinnost ničení ozónu určitou látkou vůči účinnosti téhož množství freonu CFC-11 (CCl₃F).⁴ Hodnota ODP N₂O je sice nízká, ale N₂O se i tak považuje za nejvýznamnější látku ničící ozón¹⁵ a jeho koncentrace v atmosféře postupně stoupá. Xenon je z klimatického hlediska nejšetrnější anestetikum, při zahrnutí elektrické energie spotřebované při jeho výrobě, je jeho dopad na životní prostředí negativní.



3. Stanovisko

Stanovisko bylo formulováno na základě existující literatury k následujícím otázkám:

- Existují rozdíly mezi inhalačními anestetiky z pohledu jejich dopadu na životní prostředí?
- Lze formulovat rámcová doporučení ke snižování dopadů inhalační anestezie na životní prostředí?

3.1 Existují rozdíly mezi inhalačními anestetiky z pohledu jejich dopadu na životní prostředí?

Mezi sevofluranem, desfluranem, isofluranem a oxidem dusným existují zásadní rozdíly z pohledu jejich dopadů na životní prostředí. Nejnižší hodnotu GWP₁₀₀ vykazuje oxid dusný (298), nejvyšší pak desfluran (2540). Nejnižší hodnotu GWP₂₀ vykazuje sevofluran (349), nejvyšší desfluran (3714). Nejkratší poločas v atmosféře vykazuje sevofluran (1,2 roky), nejdelší oxid dusný (114 let).

3.2 Lze formulovat rámcová doporučení ke snižování dopadů inhalační anestezie na životní prostředí?

Obecným východiskem postoje k předmětné problematice by měl být princip etické povinností a společenské odpovědnosti anesteziologů minimalizovat škodlivé dopady své praxe na životní prostředí¹⁶. Výběr inhalačního anestetika má být determinován v první řadě posouzením poměru klinické prospěšnosti a rizika použití dané látky pro individuálního pacienta, nikoliv existencí environmentálního rizika. Pokud máme možnost volby mezi anesteziologickými technikami s identickým poměrem přínos/riziko pro konkrétního pacienta, pak při jejich výběru zvažujeme rovněž související environmentální dopad.

Pro snižování poluce ovzduší v souvislosti s použitím inhalačních anestetik lze formulovat následující principy:

- a) jsou-li dostupné, doporučujeme preferovat uzavřené systémy se zpětným vdechováním a s nízkým nebo minimálním příkonem čerstvých plynů,
- b) jsou-li dostupná, doporučujeme preferovat inhalační anestetika s nejnižší hodnotou GWP/CDE^{10,17},
- c) jako nosnou směs doporučujeme preferovat kombinaci kyslíku se vzduchem bez použití oxidu dusného.



4. Literatura

- 1) Watts N, Adger WN, Agnolucci P et al.: Health and climate change: policy responses to protect public health. *Lancet*. 2015 Nov 7;386(10006):1861-914.
- 2) Lindén-Søndersø A, Nielsen N, Bentzer P: Klimateffekterna från anestesin kan minska [Climate footprint of halogenated inhalation anesthetics]. *Lakartidningen*. 2019 Oct 10;116:FR9L.
- 3) Quantitative risk assessment of the effects of climate change on selected causes of death, 2030s and 2050s. Geneva: World Health Organization; 2014.
- 4) Sulbaek Andersen MP, Nielsen OJ, Wallington TJ, Karpichev B, Sander SP: Medical intelligence article: assessing the impact on global climate from general anesthetic gases. *Anesth Analg*. 2012 May;114(5):1081-5.
- 5) Skleníkový efekt. https://cs.wikipedia.org/wiki/Sklen%C3%ADkov%C3%BD_efekt (poslední přístup 20. 11. 2020)
- 6) Skleníkové plyny https://cs.wikipedia.org/wiki/Sklen%C3%ADkov%C3%A9_plyny (poslední přístup 20. 11. 2020)
- 7) Cook J, Oreskes N, Doran PT et al.: Consensus on consensus: A synthesis of consensus estimates on human-caused global warming. *Environmental Research Letters*, 2016;11(4): 048002. <https://doi.org/10.1088/1748-9326/11/4/048002> (poslední přístup 20. 11. 2020)
- 8) Radiační působení https://cs.wikipedia.org/wiki/Radia%C4%8Dn%C3%AD_p%C5%AFsoben%C3%AD
- 9) Skleníkový efekt. <https://www.meteocentrum.cz/globalni-oteplivani/sklenikovy-efekt>
- 10) Ryan S, Nielsen CJ: Global Warming Potential of Inhaled Anesthetics Application to Clinical Use. *Anesth Analg*. 2010(7);111(1):92-98.
- 11) Özelsel TJ, Sondekoppam RV, Buro K.: The future is now-it's time to rethink the application of the Global Warming Potential to anesthesia. *Can J Anaesth*. 2019 Nov;66(11):1291-1295.
- 12) Sulbaek Andersen MP, Sander SP et al.: Inhalation anesthetics and climate change. *Br J Anaesth* 2010;105(): 760–6.
- 13) Gadani H, Vyas A: Anesthetic gases and global warming: Potentials, prevention and future of anesthesia. *Anesth Essays Res*. 2011 Jan-Jun; 5(1): 5–10.
- 14) Muret J, Fernandes TD, Gerlach H et al.: Environmental impacts of nitrous oxide: no laughing matter! Comment on *Br J Anaesth* 2019; 122: 587–604.
- 15) Ravishankara AR, Daniel JS, Portmann RW. Nitrous oxide (N₂O): the dominant ozone-depleting substance emitted in the 21st century. *Science* 2009;326:123–5.
- 16) Van Norman GA, Jackson S: The anesthesiologist and global climate change: an ethical obligation to act. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020 Aug;33(4):577-583.
- 17) Sherman J, Le C, Lamers V, et al. Life cycle greenhouse gas emissions of anesthetic drugs. *Anesth Analg* 2012; 114(5):1086–90.



5. Pracovní skupina (abecedně):

- MUDr. Astapenko David, Ph.D. (AD)
- prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM (ČV)
- MUDr. Horáček Michal, DESA (HM)

AD, ČV a HM se podíleli na přípravě a finální verzi dokumentu, ČV provedl finální editaci textu. V případě potřeby identifikace prvního autora stanoviska jsou členové PS považováni rovnoměrným dílem za prvního autora.

6. Informace o konfliktu zájmů

AD neuvádí konflikt zájmů ve vztahu k problematice stanoviska. ČV a HM obdrželi v minulosti honoráře za přednáškovou činnost na vzdělávacích akcích organizované firmou Abbvie. Za práci při tvorbě stanoviska nebyl žádný člen PS od firmy AbbVie honorován.

7. Schválení stanoviska

Pracovní skupina stanoviska předložila 6. 12. 2020 svůj návrh členům výboru. K návrhu stanoviska proběhla elektronická diskuze mezi členy výboru. Návrh stanoviska předložený PS byl odsouhlasen za podmínky zohlednění připomínek členů výboru. Za datum schválení stanoviska výborem je považován den, kdy byla vytvořena finální verze, zohledňující připomínky členů výboru.

Stanovisko schváleno výborem ČSARIM dne: 12. 12. 2020

prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM
předseda výboru ČSARIM

Anesteziologie a intenzivní medicína

www.aimjournal.cz

Tato publikace byla vydána
za podpory společnosti AbbVie.

abbvie