

Využití a postavení moderních inhalačních anestetik v dětské anestezii

Nedomová B.
DKAIM LF UK a SZU NÚDCH Bratislava



Inhalačné anestetiká v detskom veku

- Ktoré sú najnovšie inhalačné anestetika?
- Aký je klinický dopad pôsobenia inhalačných anestetík?
- Aká je bezpečnosť a použiteľnosť najmodernejších inhalačných anestetík?

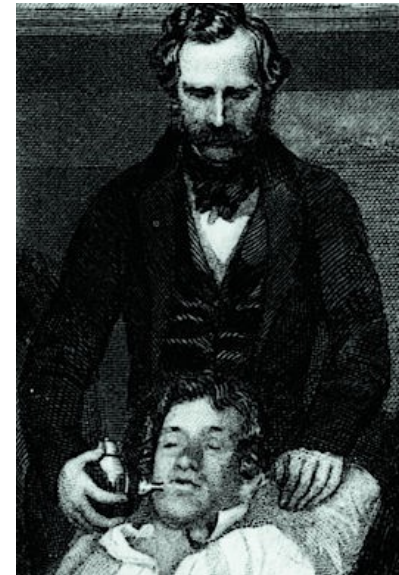


História anestézie

- do obdobia éterovej anestézie boli dejiny lekárstva plné bolesti a pacient sa pri zákrokoch často dostával až na hranicu smrti
- v roku 1839, sedem rokov pred objavením éterovej anestézie prehlásil cynicky slávny francúzsky chirurg Alfred Velpeau:
„Dosiahnúť bezbolestného operačného zákroku je rozprávková predstava a venovať sa tejto problematike je zbytočná strata času. Rez skalpelom a bolesť sú v chirurgii dva pojmy, s ktorými sa chorý nestretne oddelene a pacient sa s touto skutočnosťou nutne musí zmieriť.“

História anestézie

- otec anestézie - americký zubný lekár William Morton z Carltonu štát Massachusetts, ktorý 16. 10. 1846 vo všeobecnej nemocnici v Bostone zrealizoval verejnú éterovú anestéziu (+ prof. Warren)



História anestézie

- v roku 1772 britský prírodovedec Joseph Priestley objavil tzv. rajský plyn - oxid dusný
- na základe pokusov britský chemik sir Humpry Davy už v roku 1800 považoval operácie s použitím rajského plynu za možné
- pri trhaní zubov ho použil v roku 1845 americký zubný lekár Horace Wells
- v 20. a 30. rokoch 19. storočia sa vdychovanie rajského plynu stalo dokonca spoločenskou zábavou



História anestézie



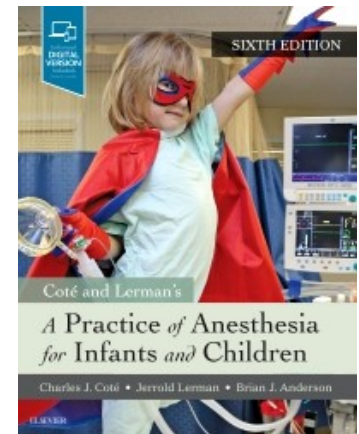
- 7. 2. 1847 magister chirurgie František Opitz realizoval anestéziu pri extrakcii zubu v pražskej nemocnici Na Františku (zrealizoval 186 operácií - 160 bolo extrakcií zubov)
- Opitzovo prvenstvo však bolo spochybnené, v jeseni roku 2003 - anesteziológ MUDr. Jakub Vetešník, člen komisie pre historické obory České spoločnosti anesteziologie, resuscitace a intenzívni medicíny, zistil, že už 4. 2. 1847 - operoval v brnenskej všeobecnej nemocnici s éterovou anestéziou Dr. Göttinger Annu Dlouhou (za 3 minuty jej amputoval HK)

História anestézie

- Olomouc – éterová anestézia – 7. 2. 1847 na zdravých dobrovoľníkoch a na pacientovi, ktorý bol následne operovaný
- 8. 2. 1847 dorazil „zvláštní nástroj k tomu účelu určený“ - podľa doktora Vetešníka asi primitívna tvárová maska
- vlastná operácia prebehla 9. 2. 1847 za asistencie civilných i vojenských lekárov
- anestézia - Dr. Josef Cyril Heller

História anestézie

- Chang, C. Y., Goldstein, E., Agarwal, N., & Swan, K. G. (2015). Ether in the developing world: rethinking an abandoned agent. *BMC anesthesiology*, 15, 149. doi:10.1186/s12871-015-0128-3
- WALKER, Isabeau A., et al. Paediatric surgery and anaesthesia in south-western Uganda: a cross-sectional survey. *Bulletin of the World Health Organization*, 2010, 88: 897-906.



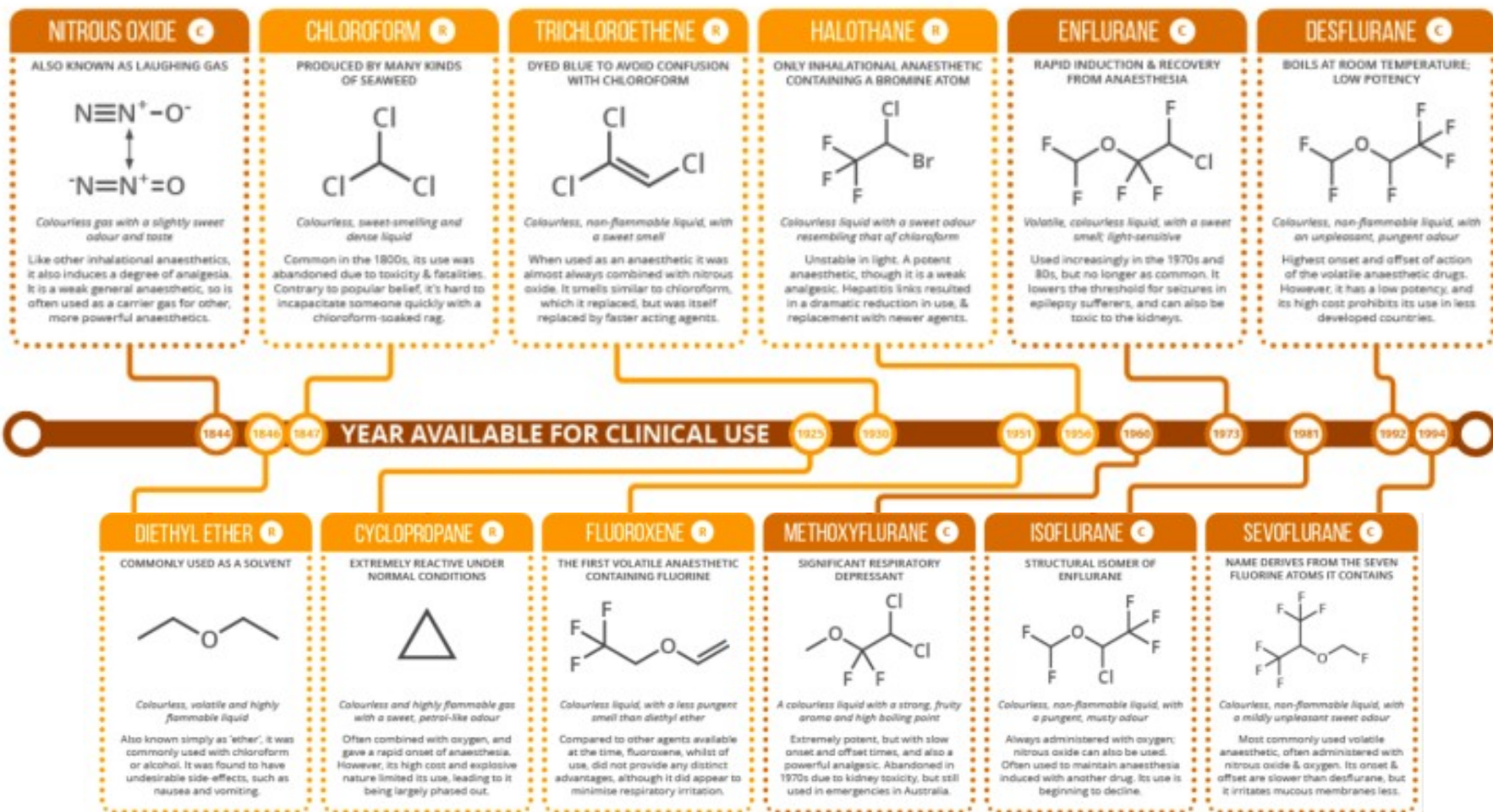
Ideálne inhalačné anestetikum

- rýchly, komfortný úvod, rýchle prebudenie
- rýchla ovládateľnosť hĺbky anestézie
- analgézia
- minimalizácia reflexov
- bezpečnosť



A BRIEF SUMMARY OF INHALATIONAL ANAESTHETICS

A RANGE OF SIMPLE BUT DIVERSE CHEMICAL COMPOUNDS WITH GENERAL ANAESTHETIC PROPERTIES. **Key:** **C** CURRENTLY CLINICALLY UTILISED **R** RARELY OR NO LONGER IN USE



Inhalačná anestézia u detí

- „The effects of chloroform are more quickly produced and also subside more quickly in children than adults, owing no doubt to the quicker breathing and circulation.“
John Snow (1813 – 1858)
- farmakokinetické a farmakodynamické zvláštnosti anestetík u detí
- distribúcia, eliminácia liekov, zvýšená priepusnosť hematoencefalickej bariéry, nezrelosť cieľových orgánov, veľký podiel ECT, malý objem svalového a tukového tkaniva

Inhalačná anestézia u detí

- vývojová rovnováha biochemických parametrov (rozdiely v hodnote celkových bielkovín, albumínu, cholesterolu, celkovej telesnej vody) taktiež vplýva na rozpustnosť anestetika (nízka solubilita je typická pre novorodencov)
- uvedené rozdiely vplývajú na rýchlosť nástupu účinku a taktiež na zvýraznenie nežiadúcich účinkov anestetík

	Deti	Dospelí	Dôsledok
Pomer Alveolárna ventilácia: FRC	5 : 1	1,5 : 1	Rýchlejší wash in
Srdcový výdaj	20 dl/min.-1	50 dl/min.-1	Kratší čas na vytvorenie rovnováhy a rýchlejší nástup účinku
Rozpustnosť Tkanivo: krv			Novorodenci majú nižšiu hodnotu bielkovín, albumínu, cholesterolu, viac celkovej telesnej vody
Celkové bielkoviny	50 g L-1	70 g L-1	Nižšia hodnota proteínov, vyššia hodnota voľnej frakcie anestetika
Albumín	30 g L-1	37 g L-1	Nižšia hodnota proteínov, vyššia hodnota voľnej frakcie anestetika
Cholesterol	1,3 g L-1	2,09 g L-1	Nižší cholesterol, nižšia solubilita, zvýšená voľná frakcia
TBW	689 g kg-1	605 g kg-1	Väčšia dilúcia

Inhalačné anestetiká

- mnohé anestetiká majú zväčša negatívny vplyv na obehový systém (1. priame ovplyvnenie srdca a jeho funkcií, 2. vplyv na cievny tonus) ~ od dávky
- negatívne inotropný efekt sa u novorodencov znásobuje aj s nižšou kontraktilitou myokardu (nižší počet kontraktilných elementov v novorodeneckom myokarde alebo rozdiely vo funkčnom vyzrievaní sarkoplazmatického retikula a kalciových kanálov)
- kontraktilita novorodeneckého myokardu je citlivejšia na inhalačné anestetiká v porovnaní s dospelými
- vazodilatačný efekt inhalačných anestetík

Parameter	Isofluran	Sevofluran	Desfluran
Koeficient krv/plyn: Novorodenec Dieťa 3 – 7 ročné Dospelý	1,2 1,3 1,5	0,7 - 0,6	- - 0,4
Iritácia pri úvode maskou	vyskytuje sa	zriedkavá	relatívne častá
Depresia dýchania	áno	áno	áno
Depresia myokardu	áno	áno	áno
Jednorázový pulzový objem	konštantný	klesá	klesá
Tachykardia	áno	nie	áno
Komorové arytmie	zriedkavo	zriedkavo	zriedkavo
Prekrvenie mozgu	málo zvýšené	málo zvýšené	-
Metabolizovanie	<1%	3,3%	0,02%
Uvoľnenie fluoridu	nevýznamné	áno	nie

Isoflurane

- syntetizovaný ako štrukturálny izomér fluorovaného éteru enfluranu v roku 1965
- zavedenie do klinickej praxe 1984
- silná dráždivá vôňa, nie je vhodný na úvod do celkovej anestézie
- rýchlejšia eliminácia v porovnaní s halotanom
- koeficient krv/plyn 1,46 – stredne rozpustné anestetikum (halotan 2,54)
- v anestézii izofluranom mozog lepšie toleruje hypoxiu
- nesenzibilizuje myokard na katecholamíny
- bez hepatotoxických, nefrotoxických, teratogénnych a karcinogénnych účinkov
- **CAVE!**

Štúdie - mozog a anestetiká

IKONOMIDOU, Ch., et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*, 1999, 283.5398: 70-74.

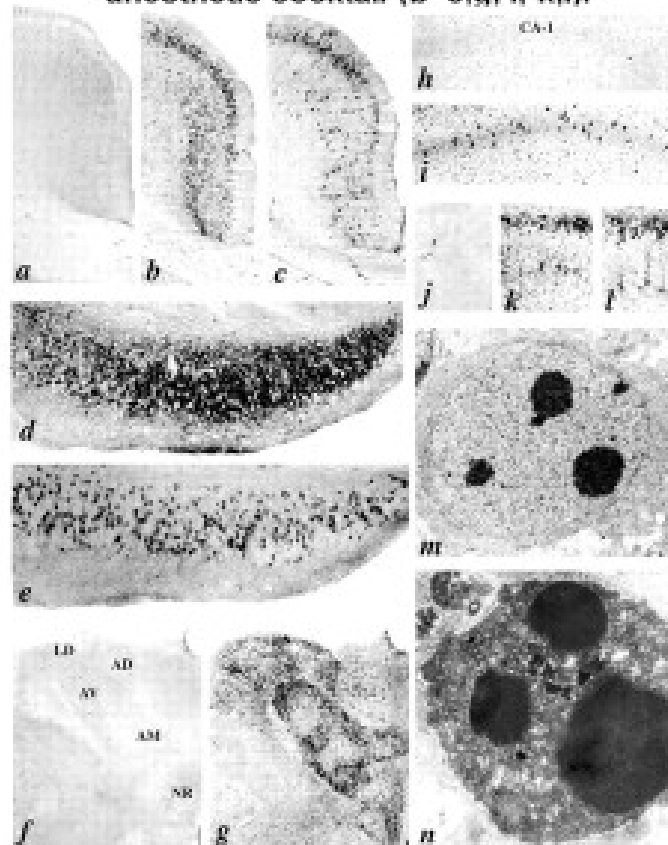
- blokáda NMDA receptorov spôsobuje rozsiahlu neuroapoptózu v nezrelom mozgu myší v období synaptogenézy

JEVTOVIC – TODOROVIC, V., et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *The Journal of Neuroscience*, February 1, 2003, 23(3):876 – 882.

- proapoptotický vplyv anestetík (midazolam, **izofluran**, **N2O**) v rôznych oblastiach mozgu myší



Triple anesthetic cocktail induces apoptotic neurodegeneration. a-l are light micrographic scenes from various brain regions of either a control rat (a,f, h, j) or a rat exposed to the triple anesthetic cocktail (b-e,g, i, k,l).

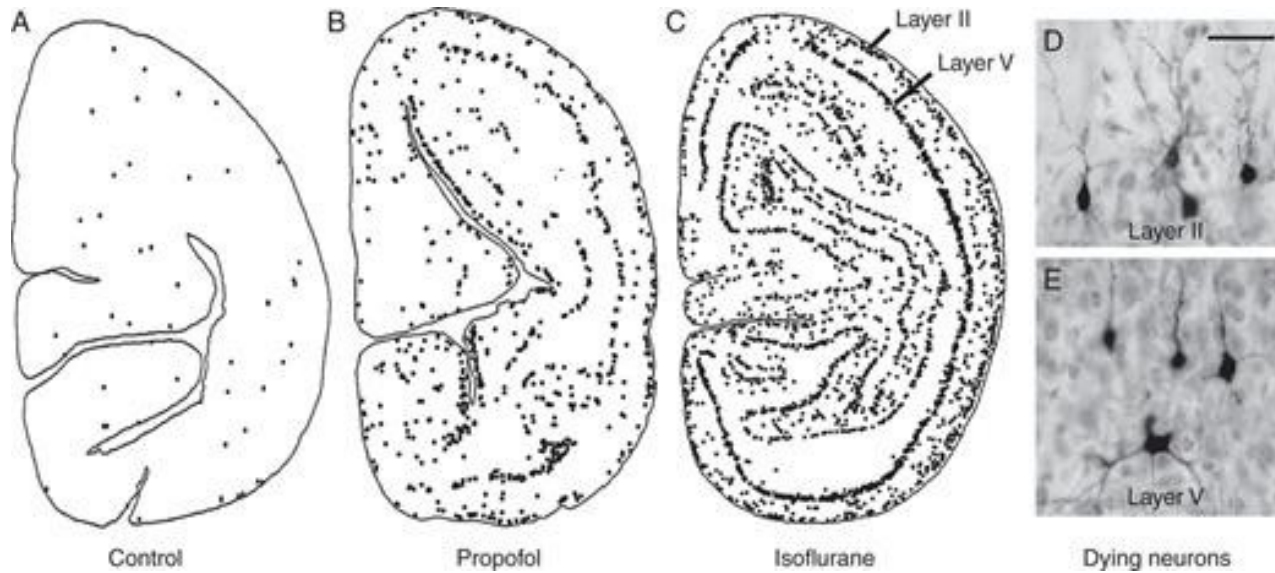


Vesna Jevtovic-Todorovic et al. *J. Neurosci.* 2003;23:876-882





Isofluran?



Creeley et al., Br J Anaesth 2013, Brambrink et al., Anaesthesiology 2010

Sevoflurane

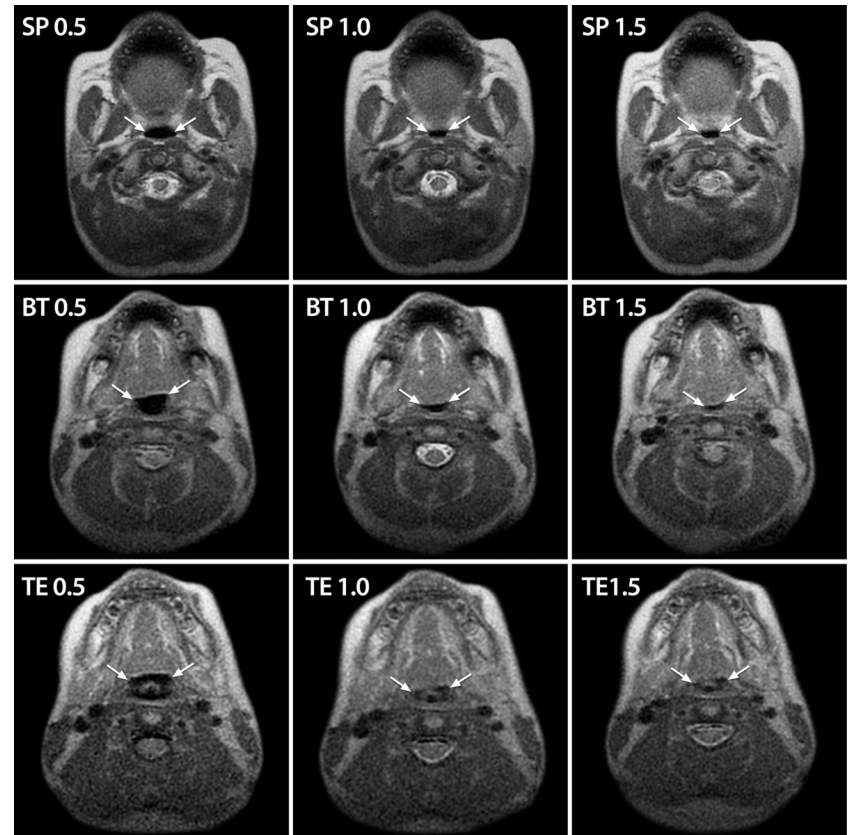
- nedráždivé inhalačné anestetikum
- halogénovaný éter so siedmymi atómami fluóru
- prvýkrát opísaný v roku 1975, zavedenie do praxe r. 1992
- slaborozpustné anestetikum, koeficient rozpustnosti 0,63 – 0,69
- mierny vazodilatačný účinok
- potencuje vplyv kurarimetík, s možnosťou zníženia dávkovania o 30 – 50%
- v CNS mierny vazodilatačný vplyv, bez ovplyvnenia autoregulácie
- úvod do celkovej anestézie



Sevoflurane



- CRAWFORD, Mark W., et al. Extent and localization of changes in upper airway caliber with varying concentrations of sevoflurane in children. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2006, 105.6: 1147-1152.



Sevoflurane



- IQBAL, Tooba, et al. Haemodynamics During Induction with Sevoflurane Versus Propofol Using Laryngeal Mask Airways in Forearm Orthopaedic Surgeries in Older Children. *Journal of Rawalpindi Medical College*, 2018, 27-30.

Conclusion. Sevoflurane provides better hemodynamic stability compared to propofol during anesthetic induction in children undergoing orthopedic surgeries.



Sevoflurane + Xenón?

DEVROE, Sarah, et al. The effect of xenon-augmented sevoflurane anesthesia on intraoperative hemodynamics and early postoperative neurocognitive function in children undergoing cardiac catheterization: A randomized controlled pilot trial. *Pediatric Anesthesia*, 2018, 28.8: 726-738.

•**Conclusion.** In this pilot trial, xenon-augmented sevoflurane anesthesia in school-aged children was feasible, and associated with decreased ephedrine requirements. All children exposed to anesthesia showed impaired neurocognitive performance in the immediate postoperative period when compared to control children; however, without significant differences between both treatment groups.

DEVROE, Sarah, et al. Xenon as an adjuvant to sevoflurane anesthesia in children younger than 4 years of age, undergoing interventional or diagnostic cardiac catheterization: A randomized controlled clinical trial. *Pediatric Anesthesia*, 2017, 27.12: 1210-1219.

•**Conclusion.** Our observations suggest that combining xenon with sevoflurane in preschool children is safe, feasible, and facilitates hemodynamic management. Larger and adequately powered clinical trials are warranted to investigate the impact of xenon on short- and long-term outcomes in pediatric anesthesia.

Sevoflurane - ED

DRISCOLL, Jeremy N., et al. Comparing incidence of emergence delirium between sevoflurane and desflurane in children following routine otolaryngology procedures. *Minerva anesthesiologica*, 2017, 83.4: 383.

Conclusion. In conclusion, the use of desflurane for maintenance of anesthesia did not significantly affect the incidence or duration of ED when compared to sevoflurane. However, desflurane did not demonstrate any increase in adverse events, which may support its routine use in this patient population.

Sevoflurane

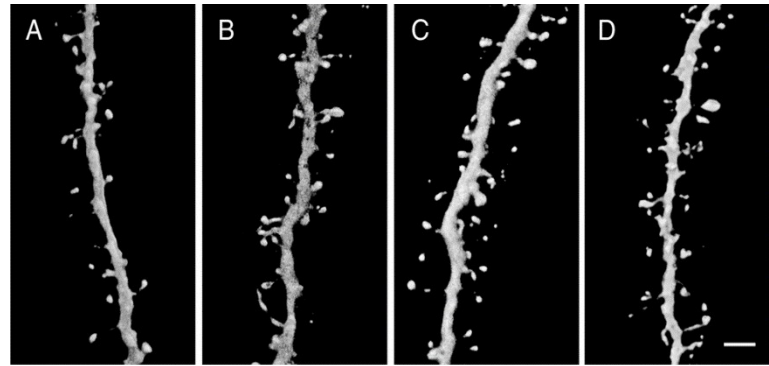
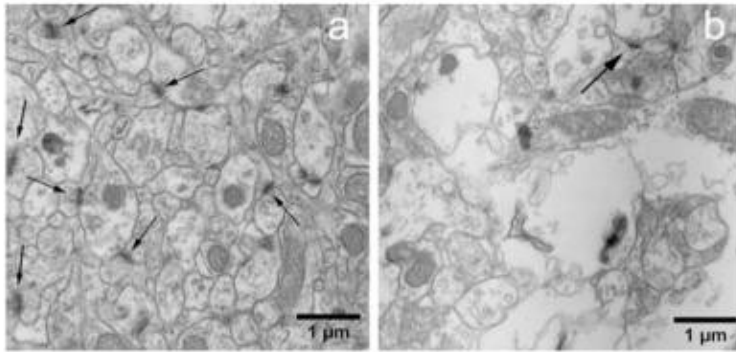
- LOCATELLI, Bruno G., et al. Emergence delirium in children: a comparison of sevoflurane and desflurane anesthesia using the Paediatric Anesthesia Emergence Delirium scale. *Pediatric Anesthesia*, 2013, 23.4: 301-308.

Conclusion: Sevoflurane and desflurane anaesthesia were associated with similar incidences of ED in children undergoing sub-umbilical surgery and receiving effective regional anesthesia. High scores on the first three items of the PAED scale were highly correlated with ED. The items restlessness and inconsolability had lower sensitivity for the diagnosis of ED.

- SETHI, Sameer, et al. Postoperative emergence delirium in pediatric patients undergoing cataract surgery—a comparison of desflurane and sevoflurane. *Pediatric Anesthesia*, 2013, 23.12: 1131-1137.

Conclusion. Emergence delirium (ED) after desflurane and sevoflurane anaesthesia was comparable using a validated PAED scale in pediatric cataract surgery. There was no correlation between preoperative anxiety and ED in these children; however, children with higher pain scores were more likely to have a higher ED.

Sevoflurane?



Sevoflurane

Lunardi et al., Neurotox. Res 2010

Briner et al, Anesthesiology 2010

Desfluran

- rýchly úvod, ovládanie hĺbky anestézie, eliminácia a prebudenie bez ohľadu na dĺžku anestézie
- najnižšie rozdeľovacie koeficienty, najpresnejšia kontrola koncentrácie anestetika
- najnižší podiel metabolizácie = najnižšia toxicita pri jeho použití



Desfluran - nevýhody

- potreba vyššej koncentrácie pri nižšej potencii
- prechodná sympatomimetická aktivita
- zvýšená reaktivita dýchacích ciest

MAC (%)	Isofluran	Sevofluran	Desfluran
Novorodenec	1,6	3,3	9,2
1-6 mesiacov	1,87	3,1	9,4
0,5 - 1 rok	1,8	2,7	9,9
1 - 12 rokov	1,6	2,55	8,0 - 8,7
dospelý	1,15	1,71	6,0

Desfluran

- MAC u detí je nižšia v novorodeneckom veku (9,2%), s postupným vzostupom počas dojčenského veku - 9.9% (6 až 12 mesiacov)
- MAC následne postupne s vekom klesá do adolescentného veku

TAYLOR, Robert H.; LERMAN, Jerrold. Minimum alveolar concentration of desflurane and hemodynamic responses in neonates, infants, and children. *Anesthesiology*, 1991, 75.6: 975-979.



Desfluran

- 1 MAC desfluran – cca 30% pokles systolického krvného tlaku u novorodencov a dojčiat, u starších detí cca 20%

TAYLOR, Robert H.; LERMAN, Jerrold. Minimum alveolar concentration of desflurane and hemodynamic responses in neonates, infants, and children. *Anesthesiology*, 1991, 75.6: 975-979.



Desfluran - nevýhody

- potreba vyššej koncentrácie pri nižšej potencii
- prechodná sympatomimetická aktivita
- zvýšená reaktivita dýchacích ciest

Desfluran - nevýhody

- potreba vyššej koncentrácie pri nižšej potencii
- prechodná sympatomimetická aktivita
- zvyšuje reaktivitu dýchacích ciest, nevhodný na inhalačný úvod, štipľavý zápach



Desfluran

- inhalačný úvod do celkovej anestézie desfluranom sa u detí neodporúča (50% incidencia „zadržania“ dýchania, 40% incidencia laryngospazmu, apnoe, zvýšené slinenie)

TAYLOR, Robert H.; LERMAN, Jerrold. Induction, maintenance and recovery characteristics of desflurane in infants and children. Canadian journal of anaesthesia, 1992, 39.1: 6-13

- po inhalačnom úvode iným inhalačným anestetikom, resp. i.v. úvode pokračujeme v inhalačnej anestézii desfluranom

ZWASS, Maurice S., et al. Induction and Maintenance Characteristics of Anesthesia with Desflurane and Nitrous Oxide in Infants and Children. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1992, 76.3: 373-378.

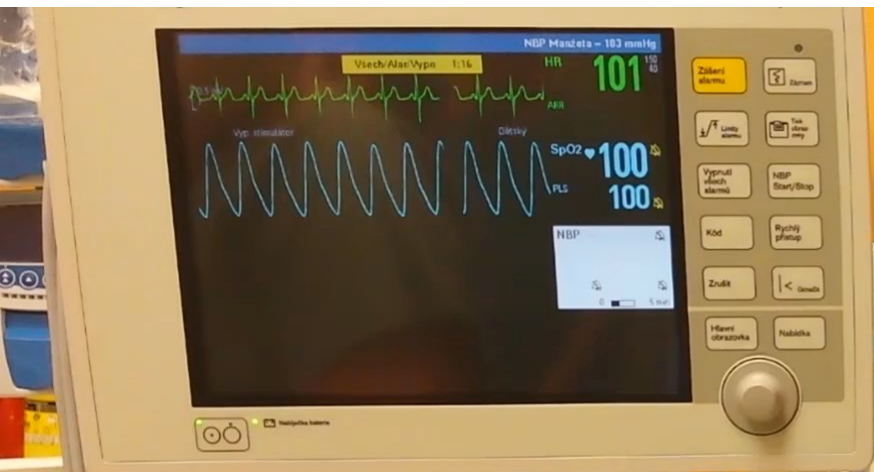
Desfluran – sýtenie anestetika

Technika „low flow“

FGF = 3...1 L/min. O₂/vzduch, odparovač nastavený na 8...10%

následne: keď Insp. Des = 7% a Exp. Des. = 6% zníženie alebo ponechanie Desfluranu na 8 %

doba nasycovania: 5 – 7 min.



Desfluran u detí



- neurotoxicita??
- KODAMA, Mitsuyoshi, et al. Neonatal desflurane exposure induces more robust neuroapoptosis than do isoflurane and sevoflurane and impairs working memory. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2011, 115.5: 979-991.
- ZHANG, Yiyang, et al. Anesthetics isoflurane and desflurane differently affect mitochondrial function, learning, and memory. *Annals of neurology*, 2012, 71.5: 687-698.
- LIN, Erica P.; SORIANO, Sulpicio G.; LOEPKE, Andreas W. Anesthetic neurotoxicity. *Anesthesiology clinics*, 2014, 32.1: 133-155.
- HAUSER, Neil; LEVIN, Andrew I. Anaesthesia associated developmental neurotoxicity (AADN) 2015: review article. *Southern African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 2016, 22.1: 10-18.
- WANG, Cheng, et al. Anesthetic Drug-Induced Neurotoxicity and Compromised Neural Stem Cell Proliferation. *Journal of Drug and Alcohol Research*, 2015, 4: a1-8.

Pôsobenie anestetík na detský organizmus

- závery dostupných štúdií – cca 300 štúdií
- opatrnosť pri aplikácii výsledkov zvieracích štúdií na deti, preklinické údaje nemôžu preukázať ani vyvrátiť neurodegeneračný vplyv anestetík (rozdiely!!!)
- napriek podozreniu na toxický vplyv anestetík u najmenších detí, - použitie anestézie je v mnohých prípadoch absolútnou nevyhnutnosťou ~ bolesť
- rozdielne monitorovanie, vplyv chirurgického výkonu u detí, pridružené diagnózy, vplyv okolia, stimulujúce faktory, vývoj mozgu

Inhalačné anestetiká - áno

- ľahká riaditeľnosť anestézie
- úvod do celkovej anestézie (Sevoflurane)
- Desflurane – obezita detí, dlhé výkony

Inhalačné anestetiká - nie

- diagnózy spojené s MH
- neuromuskulárne ochorenia – hypermetabolický syndróm
- Desfluran – alergie, polinóza, astma
- neuromonitoring (MEP, SSEP)

Anestézia budúcnosti?

Xenón

- plyn bez farby, chuti a zápachu, nedráždi dýchacie cesty, dobre tolerovaný pri inhalačnom úvode
- nízky koeficient rozpustnosti krv/plyn, tuk/voda s rýchlym nástupom účinku a rýchlym odoznením
- analgézia, anestézia, svalová relaxácia (MAC = 60-70%)
- môže spôsobiť depresiu dýchania až apnoe, hlavne pri koncentráciách nad 70% - KVS- stabilný, kardioprotektivita pri ECC
- CNS – zvyšuje prietok krvi mozgom, ale má zároveň neuroprotektívny účinok
- nemetabolizuje sa a kompletne sa rýchlo vylučuje pľúcami

Záver

- výber najvhodnejšej anestézie pre daný operačný výkon
- skúsený anestéziológ
- dostatočne vybavené pracovisko
- bezpečnosť dieťaťa

Ďakujem za pozornosť

