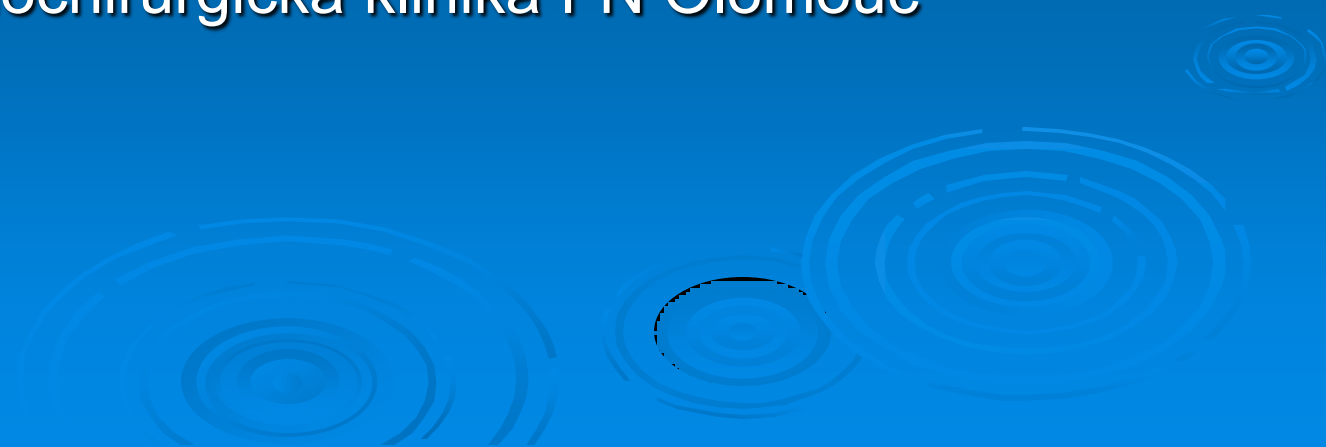
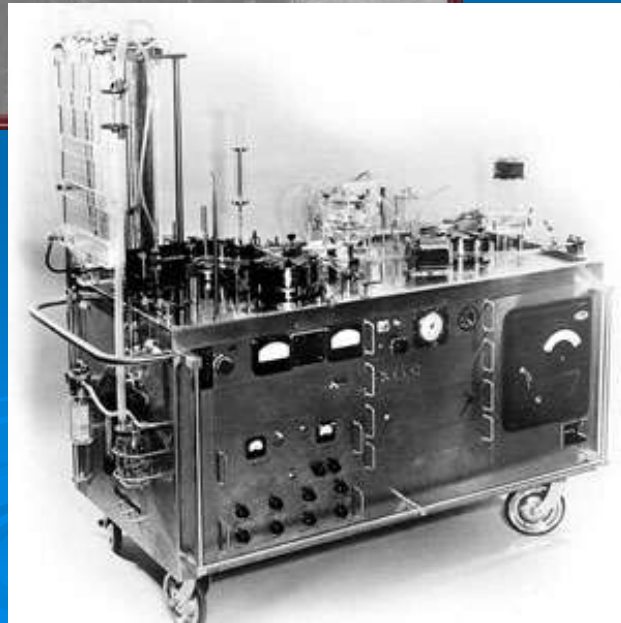


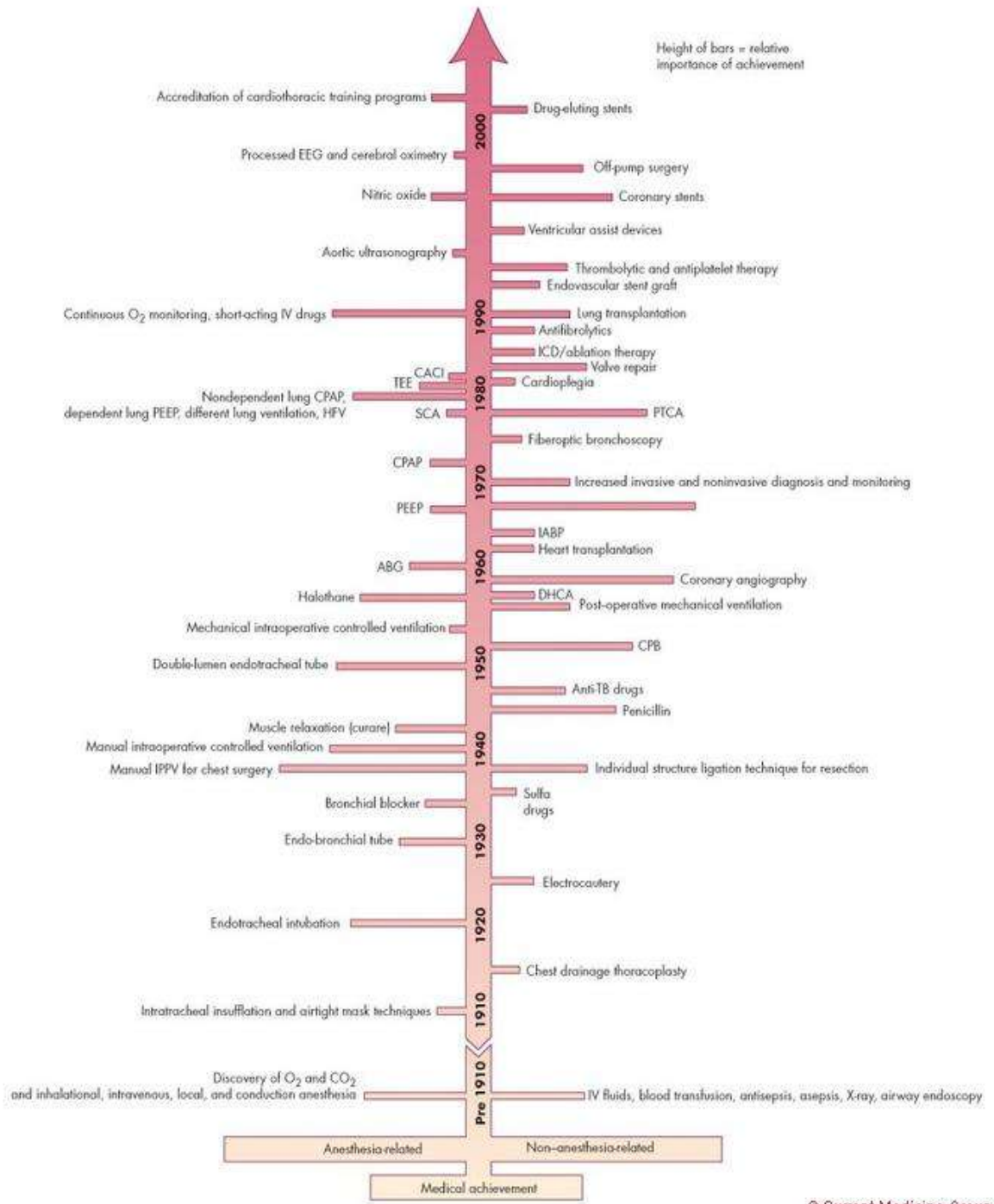
# Celková anestetika a mimotělní oběh

Roman Hájek, Vladimír Lonský

Kardiochirurgická klinika FN Olomouc







# Cíle kardioanestézie

- Kvalitní analgésie přesahující do pooperačního období
- Hemodynamická a vegetativní stabilita
- Redukce metabolických nároků
- Redukce stresové odpovědi
- Dobrá říditelnost v různých fázích výkonu
- Podíl na peroperační protekci myokardu a dalších orgánů
- Žádná orgánová toxicita

# Farmakologické účinky na kardiovaskulární systém

## ➤ *Přímý:*

- deprese kardiomyocytů – kontraktilita a vodivost
- ovlivněn vasomotorický tonus v systémovém a koronárním oběhu

## ➤ *Nepřímý:*

- uvolnění vasoaktivních látek (histamin)
- senzitivace k endogenním katecholaminům
- deprese autonomního nervového systému



# Nefarmakologické vlivy anestézie na kardiovaskulární systém

tracheální intubace/ extubace	zvýšení TF, zvýšení kontraktility, vasokonstrikce, vagová bradykardie
IPPV	snížení žilního návratu pokles srdečního výdeje
hyperkapnie	vzestup TF, kontraktility, vasokonstrikce
poloha pacienta	změny žilního návratu

# Partition Coefficients of Inhaled Agents 7-10, 12-14

	Desflurane	Nitrous Oxide	isoflurane	Sevoflurane
Blood/Gas	0.42	0.47	1.43	0.69
Fat/Blood	27.2	2.3	44.9	47.5
Brain/Blood	1.29	1.1	1.57	1.70
Muscle/Blood	2.02	1.15	2.92	3.13
Heart/Blood	1.29	1.13	1.61	1.78
Liver/Blood	1.31	0.92	1.75	1.85
Kidney/Blood	0.94	—	1.05	1.15

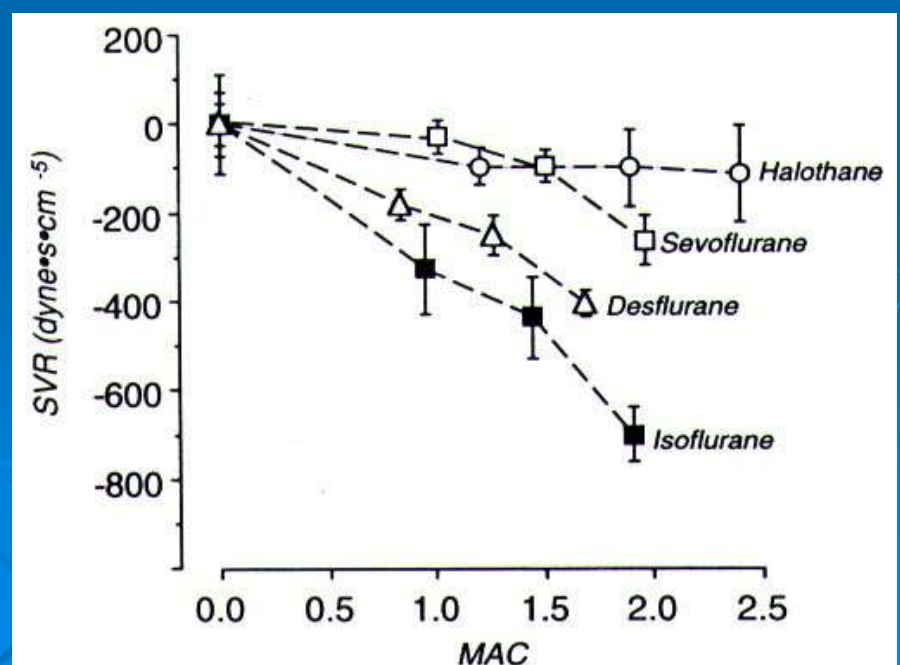
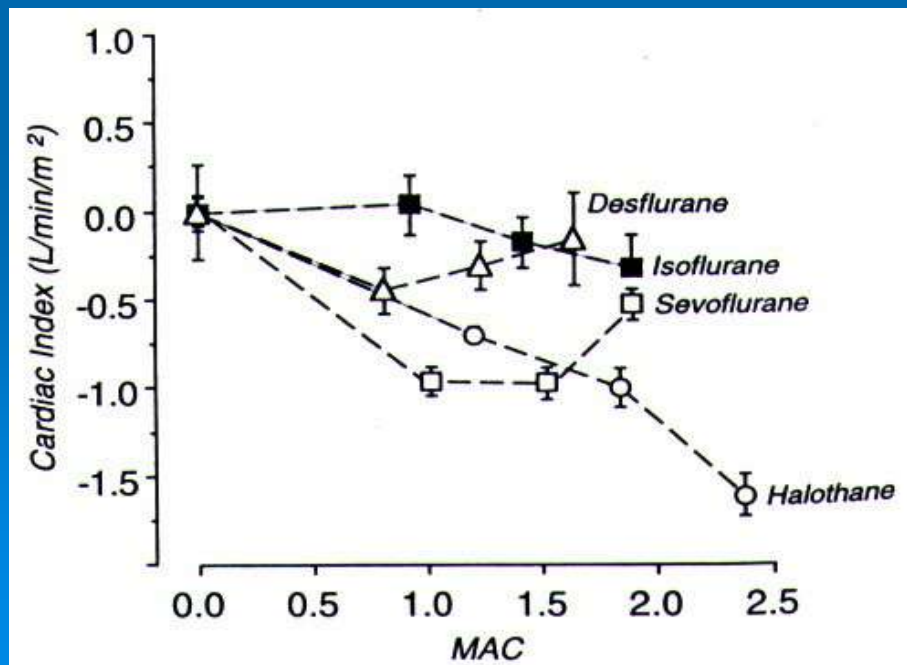
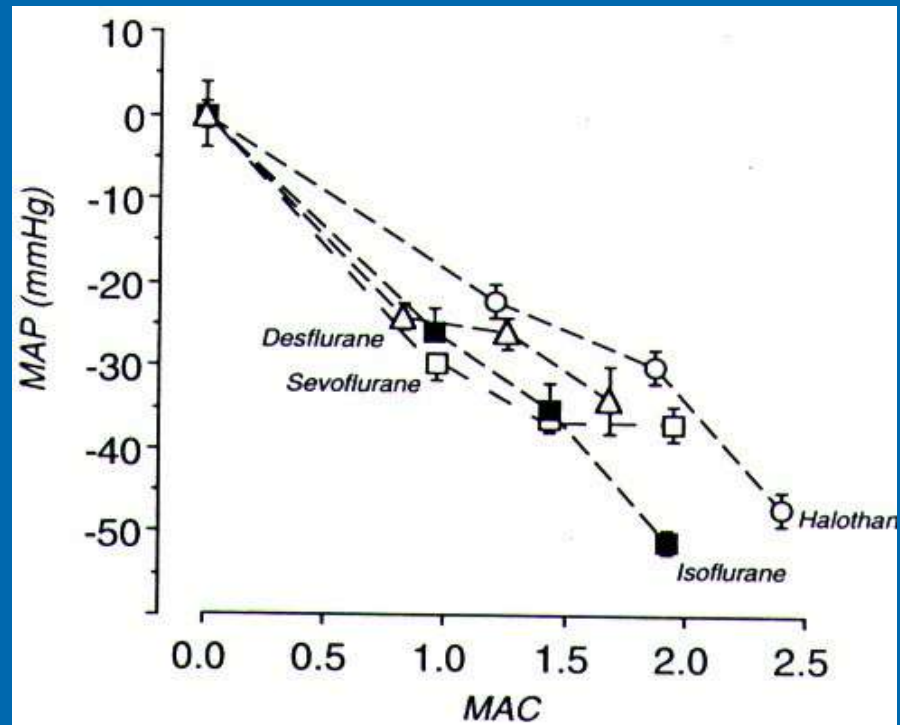
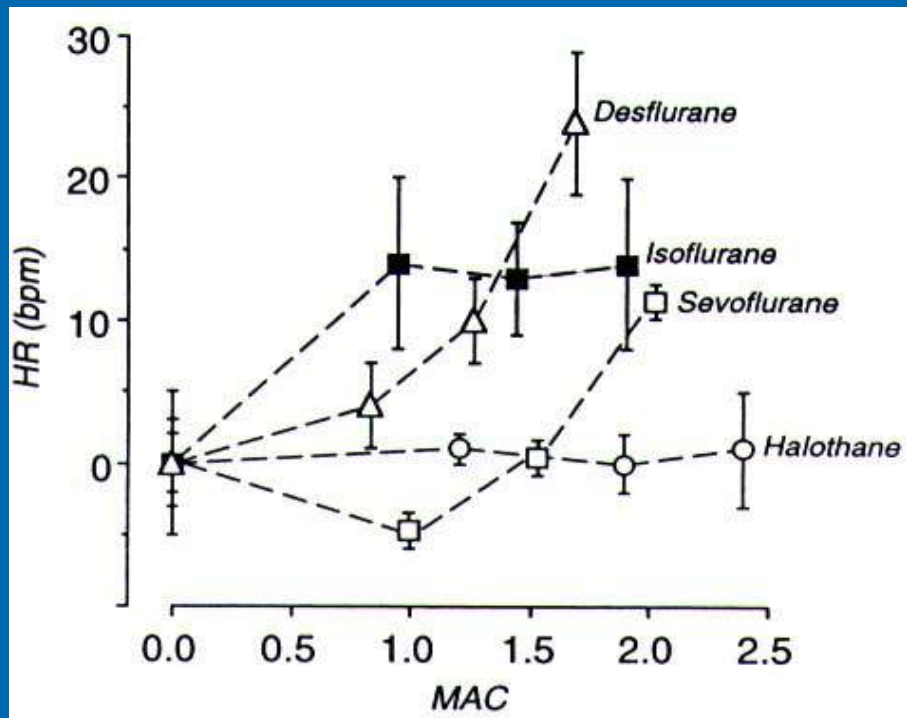


	halotan	isofluran	sevofluran	desfluran
Bod varu (°C)	50,2	48,5	58,5	23,5
MAC 100 O <sub>2</sub> (obj.%)	0,7	1,2	cca 2	cca 6
Koef. krev/plyn	2,3	1,4	0,6 – 0,7	0,4
Metabolisováno (%)	20 - 50	0,2	1 - 5	0,02
Stabil. přísada	thymol	-	-	-
Stabilita v pohlc. CO <sub>2</sub>	ano	ano	ne	ne

# Inhalační anestetika a hemodynamika

	TF	MAP	CO	SVR	senzitivace katechol.
halotan	↓↓	↓↓	↓↓	↓	↑↑↑
N <sub>2</sub> O	-	-	-	-	↕
enfluran	↑	↓↓	↓	↓	↑
isofluran	↑↑	↓↓	↓	↓↓	↑
desfluran	↑	↓↓	↓	↓↓	↑
sevofluran	↕	↓↓	↓	↓	↑





# Inhalační anestetika a hemodynamika

- všechna působí na dávce závislý pokles systémového tlaku:  
HAL, ENF přímým poklesem kontraktility;  
ISO, DES, SEV poklesem SVR
- všechna snižují aktivitu baroreceptorového reflexního oblouku
- snížení kontraktility je dáno snížením  $Ca^{++}$  influxu i  $Ca^{++}$  senzitivace
- snížení SVR je dáno mechanismy závislými (aktivace iNOS - produkce NO) i nezávislými ( $Ca^{++}$ ATP kanály) na endotelu

# Inhalační anestetika a koronární průtok

- S výjimkou ISO uchovávají autoregulaci CBF, pokud nedojde ke kritické hypotenzi
- v animálních studiích v 80.letech popsán „steal“ po ISO, nepotvrzeno pro klinicky užívané koncentrace
- všechna působí vasodilataci aktivací  $K_{ATP}$  senzitivních kanálů, „in vivo“ je tento efekt nepodstatný pro CBF v porovnání s jeho metabolickou regulací

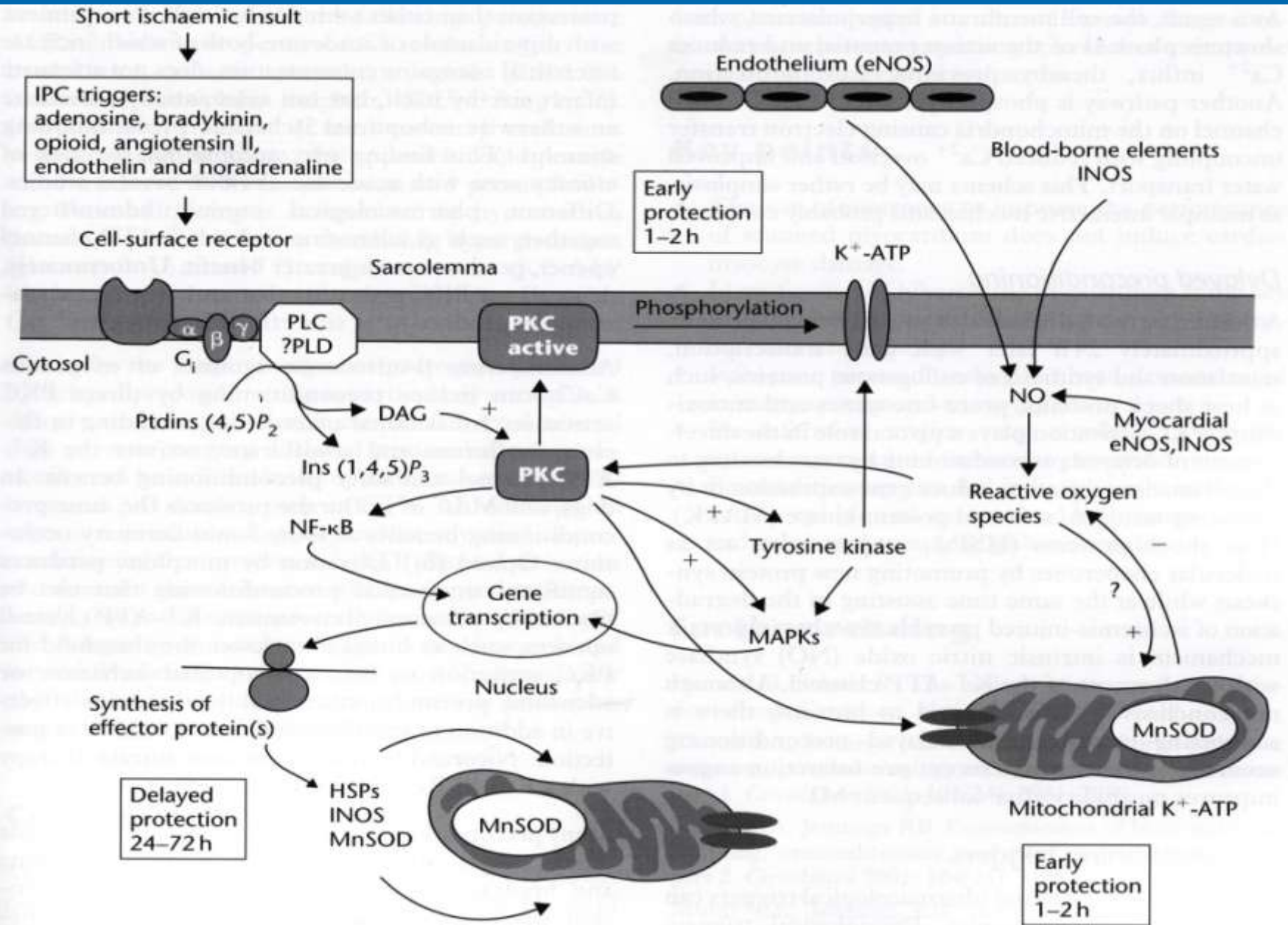
# Inhalační anestetika a srdeční rytmus

- DES v koncentraci 0,5-2 MAC zvyšuje aktivitu sympatiku, všechna ostatní tlumí
- HAL působením na  $\text{Ca}^{++}$  kanály snižuje aktivitu SA, zvyšuje aktivitu nižších center automacie
- je snížen arytmogenní práh
- senzibilizuje k účinku endogenních i exogenních katecholaminů
- u ostatních efekt klinicky nevýznamný mimo epizod mělké anestézie

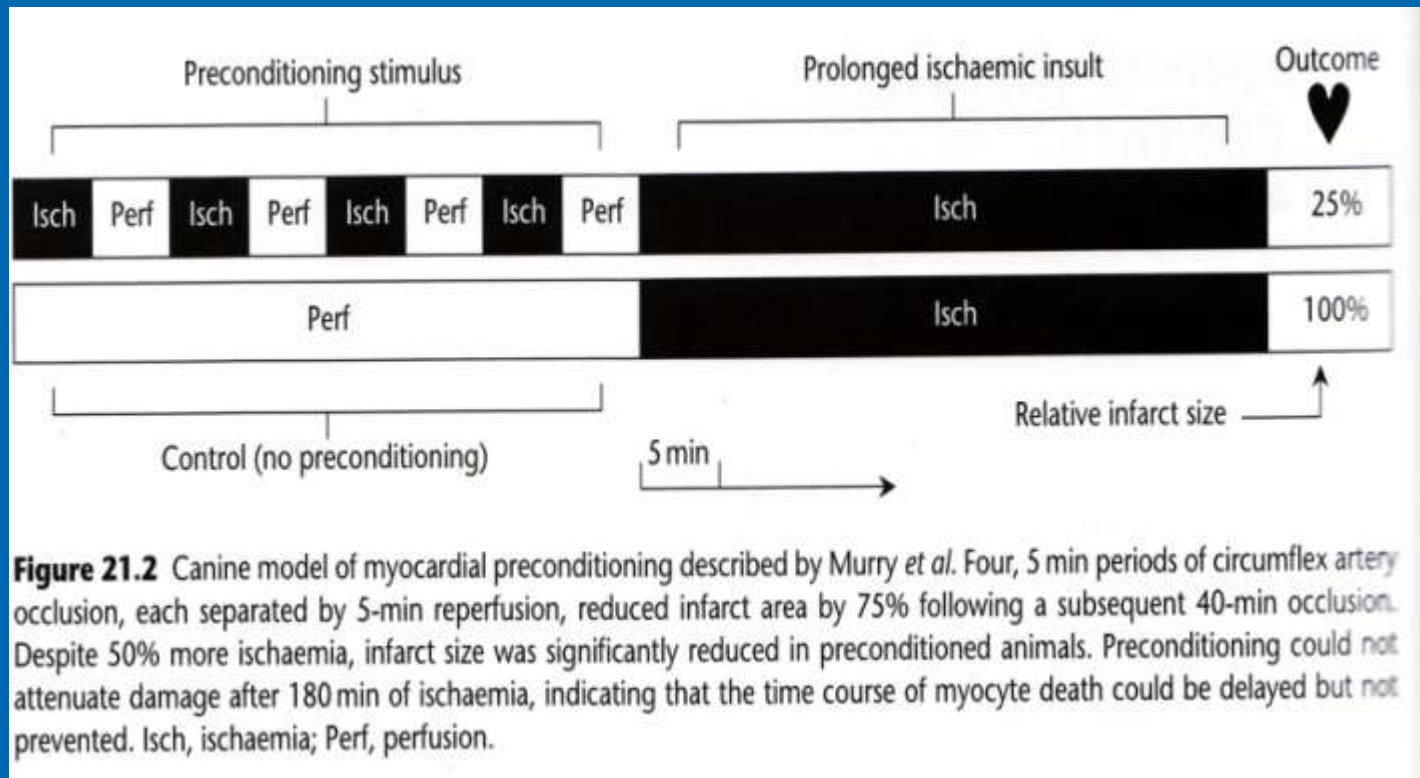
# Inhalační anestetika a myokardiální preconditioning (předtrénování)

- popsán jako fenomén, kdy expozice krátkodobým epizodám ischemie redukuje následné poškození epizodou jinak letální ischemie
- v experimentu snižuje velikost infarktu, omezuje kontraktilní dysfunkci, arytmie, leukocytární adhezi
- menší rozsah infarktu u pacientů s předinfarktovou anginou pectoris
- časná fáze: začíná za 5 – 15min a trvá 1-2 h
- pozdní fáze nastává za 24h a trvá 3 dny

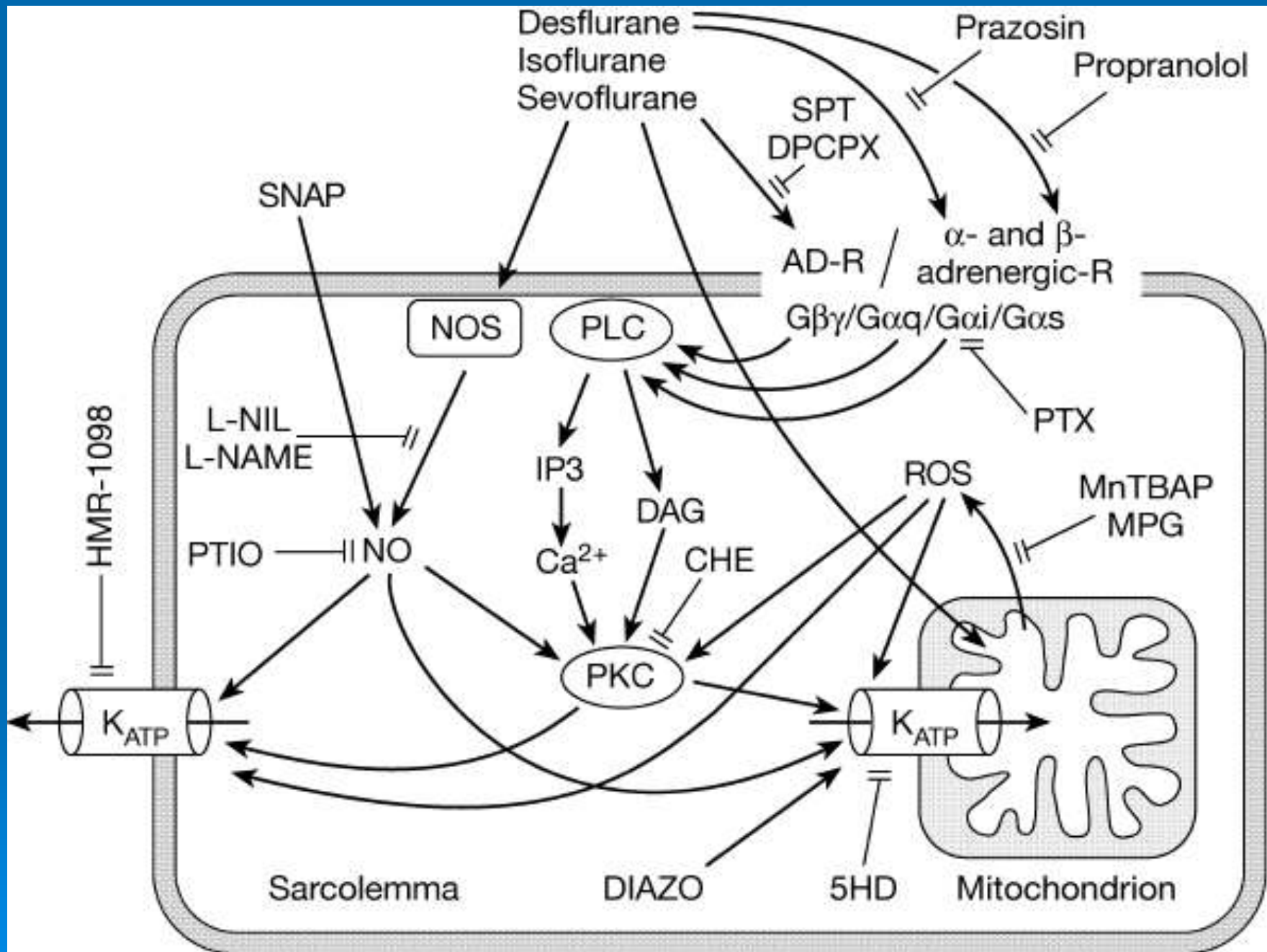




**Figure 21.3** Proposed scheme for early and delayed preconditioning in the cardiomyocyte (Rubino, 2000).



- halogenovaná inhalační anestetika jsou stejně efektivní v prevenci stunningu, extenze infarktu a arythmií jako ischemický preconditioning
- nutnou podmínkou je predikce počátku ischemie
- všechny klinické studie jsou zatím z oblasti kardiochirurgie



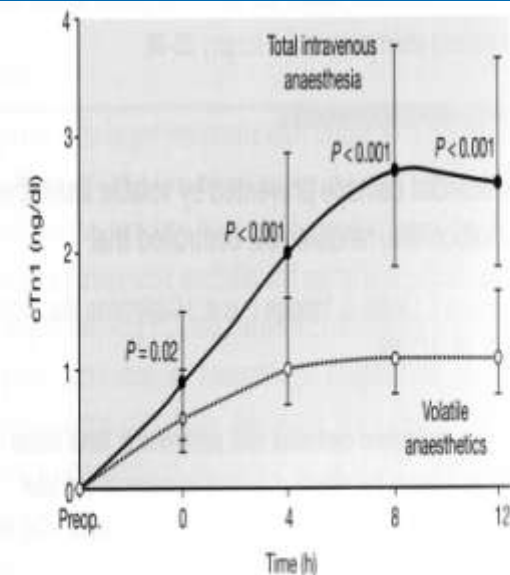


# Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. Symons JA, *J Anaesth* 2006;97

➤ 27 studií, 2797 pacientů ,  
volatilní vs i.v. anestetika

**Table 3.2** Variables comparing volatile agent with a non-volatile agent anaesthetic regimen in coronary artery bypass graft surgery

Variable	Volatile no. (%)	Non-volatile no. (%)	OR or WMD (95% CI)	P-value
<b>At specific times</b>				
Mortality	12/782 (1.53)	7/320 (2.19)	0.73 (0.28-1.90)*	0.52
Myocardial infarction	41/1110 (3.69)	18/513 (3.51)	1.09 (0.61-1.93)*	0.77
Myocardial ischaemia	279/971 (28.73)	111/473 (2.33)	1.09 (0.84-1.43)*	0.51
Inotrope use	91/364 (25.00)	111/290 (38.28)	0.48 (0.25-0.90)*	0.02
ICU length of stay (h)			-1.60 (-9.91 to 6.71)†	0.71
Cardiac index			0.09 (-0.12 to 0.29)†	0.41
Troponin I (ng/ml)			-0.59 (-0.9 to -0.23)†	0.001
Mechanical ventilation time (h)			-1.60 (-10.01 to 6.80)†	0.71
Hospital length of stay (days)			26.69 (-1.98 to -0.62)†	0.0002
<b>All times</b>				
Mortality	4/426 (0.94)	4/293 (1.37)	0.6 (0.16-2.19)*	0.44
Myocardial infarction	10/459 (2.18)	10/327 (3.06)	0.77 (0.32-1.85)*	0.56
Myocardial ischaemia	5/24 (20.83)	8/26 (30.77)	0.59 (0.16-2.15)*	0.43
Inotrope use	203/529 (38.37)	198/402 (49.25)	0.54 (0.26-1.12)*	0.10
ICU length of stay (h)			-7.37 (-15.57 to 0.83)†	0.08
Cardiac index			0.35 (0.17-0.53)†	0.0001
Troponin I (ng/ml)			-2.29 (-4.57 to -0.01)†	0.05



**Fig. 3.4** Median (25th-75th percentiles) of troponin I after off pump coronary artery bypass grafting in patients receiving either volatile anaesthetics or total intravenous anaesthesia. Source: Guarracino et al. (2006).

# Intravenozní anestetika

## Thiopental

- indukční dávka 3-5mg/kg
- přímý negativně inotropní
- pokles EDV, ↓žilní návrat
- pokles SVR
- tranzitorní stimulace baroreceptorového reflexu, u 30% tachykardie
- opatrně u hypovolémie, srdečního selhání, srdeční tamponády

## Propofol

- indukce 1-1,5mg/kg
- přímý negativně inotropní a pokles SVR srovnatelný s thiopentalem
- méně často tachykardie
- prokázána redukce CBF a současně CMRO<sub>2</sub>
- příznivá farmakokinetika pro kontin. podání
- limitace jako THP



# Intravenozní anestetika

## Midazolam

- indukce 0,1-0,15 mg/kg
- proti jiným BDZ rychlý nástup, ve vodě rozpustný, nedráždí žílu
- pokles SVR menší než THP a než diazepam
- menší pokles CI
- kombinace s ketaminem vhodná u hemodynam. nestabilních pacientů

## Etomidát

- indukce 0,3 mg/kg
- nástup rychlý, myoklonus
- minimální účinek na CI, TF, SVR
- blokuje syntézu kortikoidů
- kontraindikován pro kontinuální podávání
- vyvíjí se stereoizomer s potlačeným supresivním účinkem

# Intravenozní anestetika

## Ketamin

- NMDA antagonist
- indukce 1-2mg/kg
- při zachovalé autonomní regulaci vzestup TF, TK, CI, SVR, vzestup VO<sub>2</sub>
- při poruše autonomní regulace přímý neg.inotrop.
- bezpečnost v kombinaci s midazolam nebo DMDT
- S+ stereoizomer bez psychomimet. účinku

## Dexmedetomidin

- centrální  $\alpha_2$ -agonista
- zesiluje sedaci a analgezii bez deprese dýchání a prodlužování sedace
- dávka 5-30 $\mu$ g/kg
- perspektivní alternativa benzodiazepinů v kombinaci s ketaminem
- v ČR nyní neregistrován

# Intravenozní anestetika a preconditioning

- oxidativní stres hlavní příčina buněčného poškození
- midazolam a propofol mají efekt ROS scavengerů v dávkách blízkých terapeutickým
- nepotvrzen efekt preconditioningu
- efekt na vaskulaturu je komplexní, včetně ovlivnění angiogeneze
- efekt přetrvává i po distribuci léčiv mimo cirkulaci

# Opioidy

## Výhody

- minimální přímý efekt na kontraktilitu, vodivost, automacii
- nemění citlivost na katecholaminy
- zmírnění stresové odpovědi
- zachována cévní autoregulace
- redukce MAC anestetik
- pooperační analgésie
- bez orgánové toxicity
- stimulace  $\delta 1$  endog receptorů  
časný i pozdní preconditioning

## Nevýhody

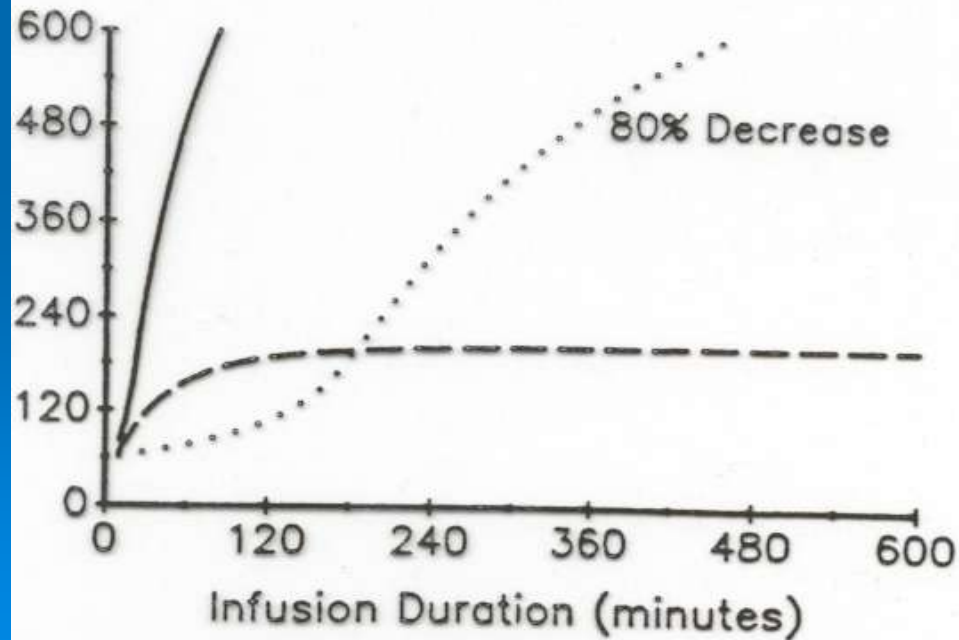
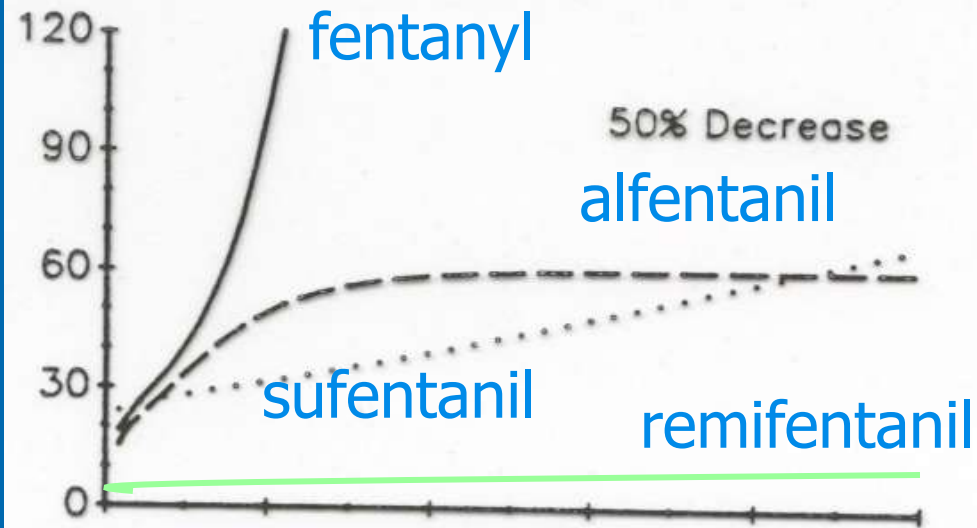
- bradykardie, hypotenze při indukci
- svalová rigidita
- riziko peroperační bdělosti
- prodloužené zotavení
- respirační deprese
- potlačení kašle
- zpomalení pasáže GIT
- nauzea, zvracení
- pruritus
- výrazné ovlivnění Pk při MTO

# Opioidy

	<b>bolus</b>	<b>udržovací</b>	<b>t<sub>1/2</sub> distrib.</b>	<b>t<sub>1/2</sub> elimin.</b>
Morfin	1-3mg/kg			2 h
Fentanyl	10-15 µg/kg		3,5 min	1,2 h
Alfentanil	20-50 µg/kg	0,25-2,5 µg/kg/min	5-12 min	1- 4 h
Sufentanil	1 – 5 µg/kg	0,5-1 µg/kg/min	1,4 min	3,5 h
Remifentanil	0,5-1 µg/kg	0,05-1 µg/kg/min	1 min	0,15 h

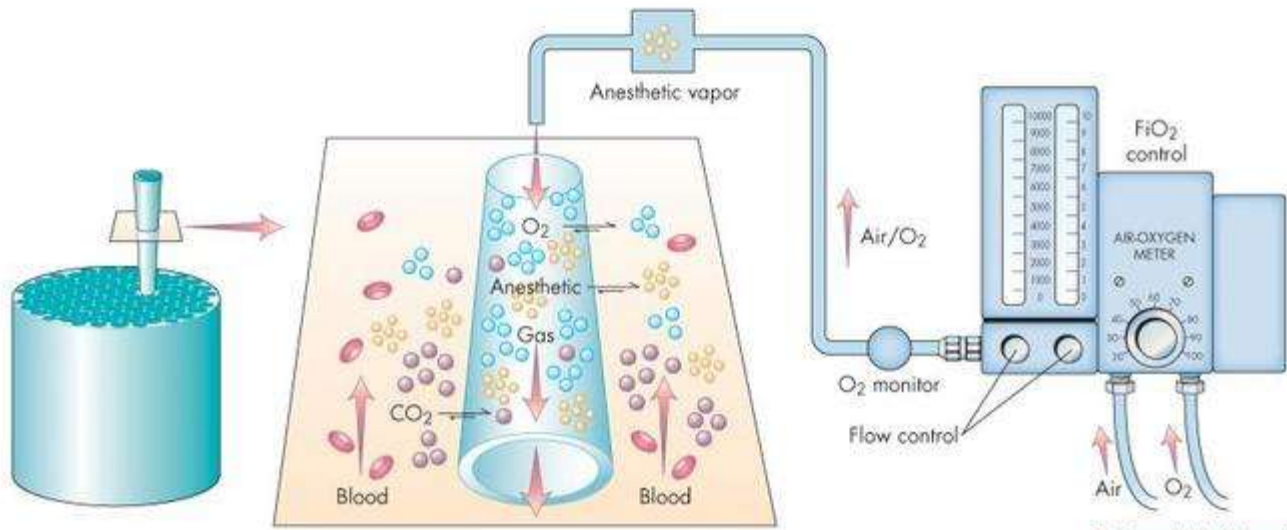
	<b>zahájení MTO</b>	<b>během MTO</b>	<b>t<sub>1/2</sub></b>	<b>distribuční objem</b>
fentanyl	↓ koncentrace	stabilní ↑ na konci	vzestup	
alfentanil	↓ koncentrace vol. frakce nezměněna	postupné zvyšování do ukončení	vzestup	vzestup
sufentanil	↓ koncentrace	postupné zvýšení	neovlivněn	



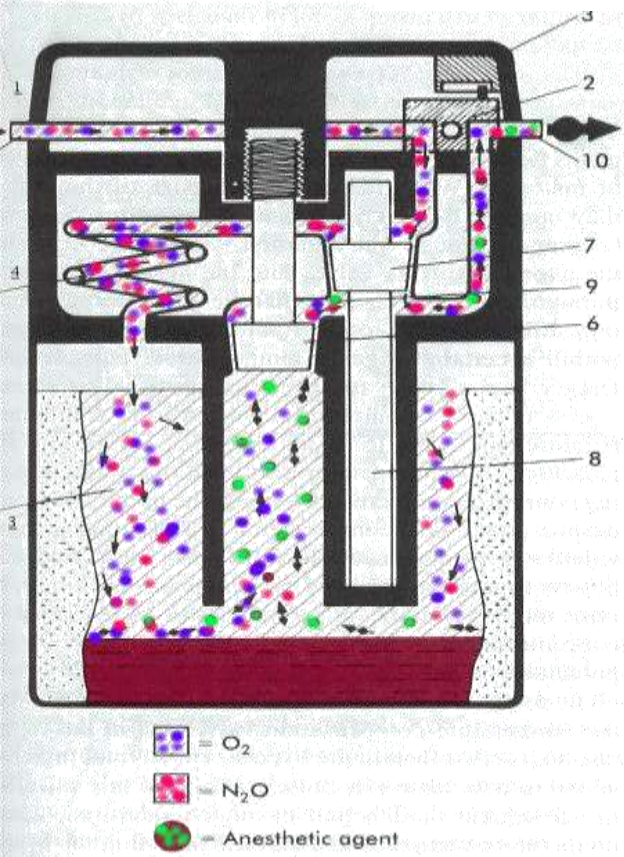


# Svalová relaxace

- přínos kontinuální relaxace nejasný – redukce  $VO_2$ , zábrana svalové aktivity bránice
- hypotermie výrazně prodlužuje účinek
- riziko reziduální blokády, klinické známky nespolehlivé, doporučena monitorace
- pankuronium má vagolytický efekt - tachykardie
- atrakurium výrazně uvolňuje histamin
- rokuronium v dávce nad 0,6 mg/kg v 1min. intubační podmínky srovnatelné se SCHJ
- sugammadex účinný v okamžité anagonizaci rokuronia a vekuronia (enkapsulace molekuly)



© Current Medicine Group



# Ovlivnění farmakokinetiky při MTO

- hemodiluce
- změny vazby na plazmatické proteiny
- hypotermie
- acidobazická rovnováha
- vyřazení plic z cirkulace
- sekvestrace v okruhu MTO

# Hemodiluce

- zvýšení cirkulujícího krevního objemu o 40%
- snížení hladin albuminu, kyselého  $\alpha_1$  – glykoproteinu
- pokles celkové koncentrace léků v plazmě
- vzestup volné frakce léků
- léky s malým  $V_D$  více ovlivněny dilucí, léky s velkým  $V_D$  zvyšují koncentraci přesunem z extravaskulárních kompartmentů
- heparinem indukovaná lipasa uvolňuje volné mastné kyseliny – kompetice o vazebné proteiny



# Regionální cirkulace

- hypotenze a nízký průtok MTO snižují renální průtok a glomerulární filtraci, stejně jako hepatální průtok, je snížena exkrece
- léky podléhající disociaci mohou být „uvězněny“ v kyselém kompartmentu hůře prokrvených tkání, po normalizaci průtoku může dojít k vyplavení a zvýšení koncentrace
- hypotermie zpomaluje biotransformaci
- hypokapnie a alkalóza zvyšují potenci lipofilních léků (fentanyl), hyperkapnie a acidoza naopak hydrofilních (morfin)

# Izolace plic

- plíce jsou rezervoárem alkalických léků (opioidy, lokální anestetika, thiopental, propofol, katecholaminy)
- během MTO je plicní sekvestrace omezena, plazmatické hladiny léků podaných v průběhu MTO rostou
- po obnovení plicní perfuze uvolnění sekvestrovaných léků do oběhu

# Změny kinetiky farmak při MTO

## Propofol

- pokles koncentrace v úvodu
- malý vzestup volné frakce (malá vazba na proteiny)
- pokles plazmatické clearance, sekvestrace v okruhu
- postupný vzestup koncentrace (snížený metabolismus a exkrece)

## Thiopental

- prudký pokles koncentrace - 50% v úvodu
- vzestup volné frakce – 50%
- celková koncentrace po MTO nižší
- sekvestrace v okruhu
- redistribuce ve svalové a tukové tkáni

# Změny kinetiky farmak při MTO

## Benzodiazepiny

- významný pokles celkové koncentrace po úvodu
- eliminační poločas výrazně prodloužen
- po MTO vzestup celkové koncentrace vlivem redistribuce

## Opioidy

- pokles celk. koncentrace FEN 53%, SUF 34% ALF 55%, vzestup volné frakce
- plicní sekvestrace
- přidání při MTO vede ke kumulaci, eliminační poločas prodloužen
- REMI: konstantní hladina při redukci rychlosti infuze o 30%/ 5° hypotermie

# Změny kinetiky farmak při MTO

## Svalová relaxancia

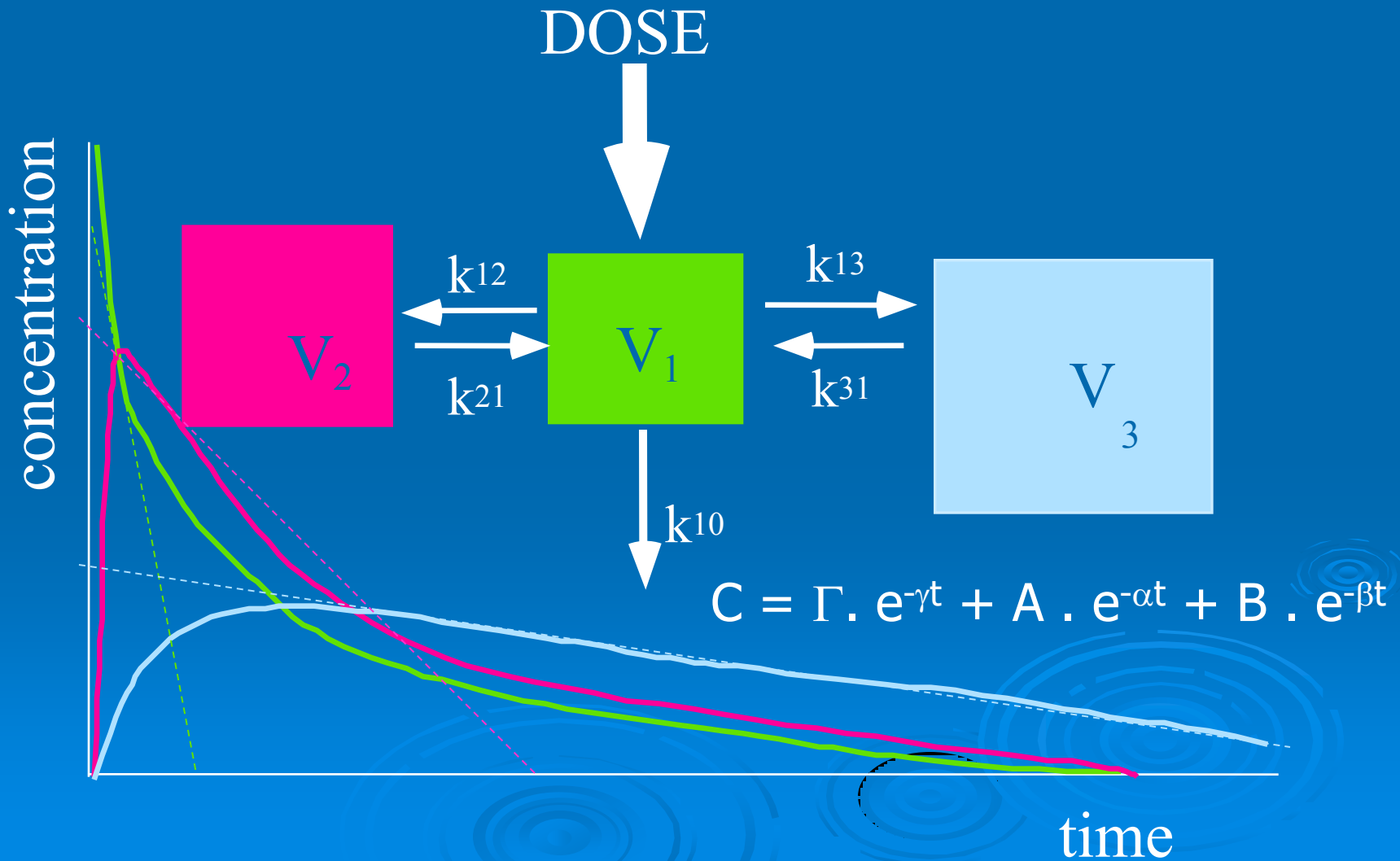
- hypotermie snižuje dávky potřebné k udržení blokády, výrazně prodlužuje účinek
- hypotermie zpomaluje Hoffmannovu eliminaci – pouze atrakurium a cisatracurium
- koncentrace klesá při zahájení MTO

## Inhalační anestetika

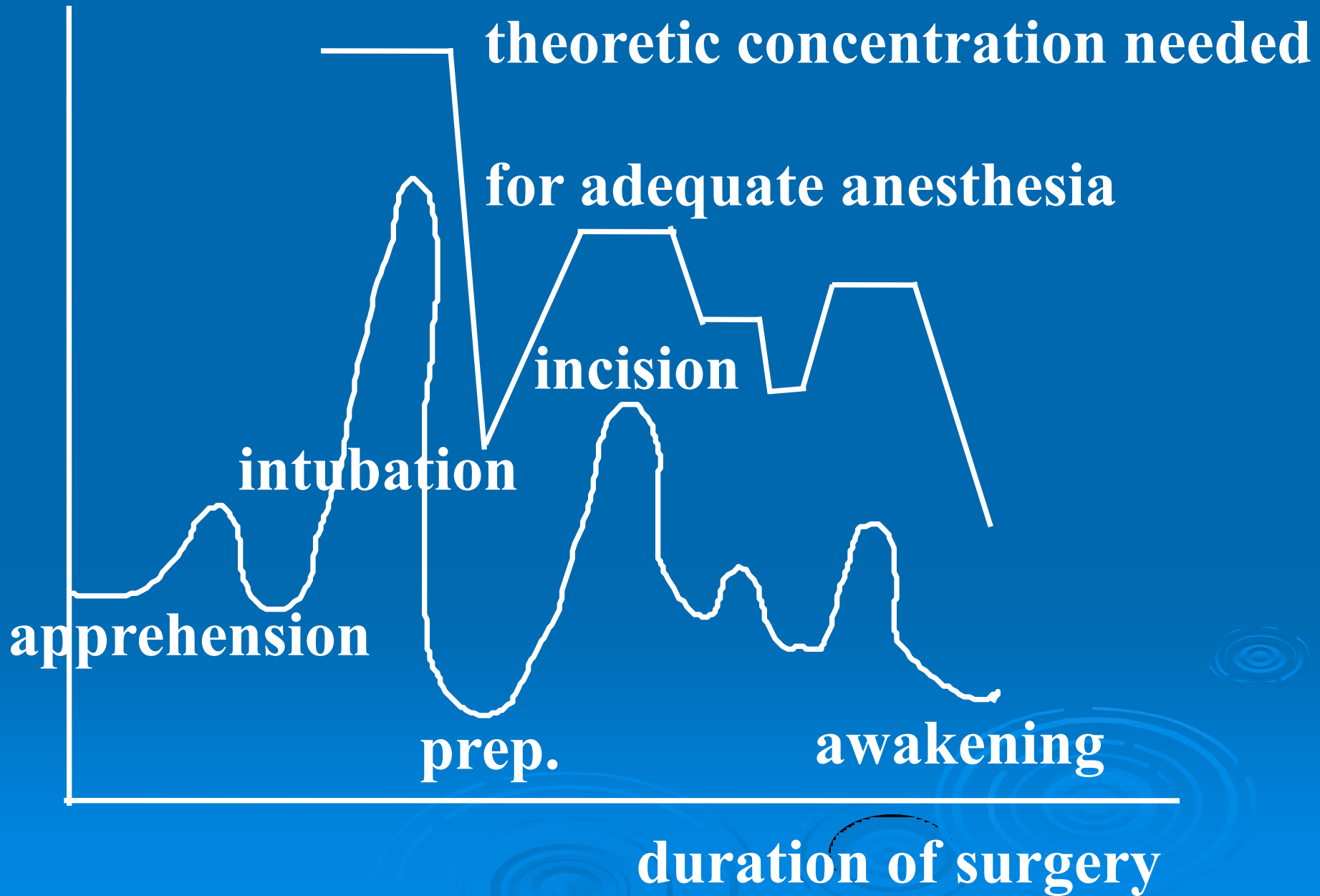
- sekvestrace v oxygenátoru
- MAC snížena pro rychlou distribuci do mozku
- hypotermie zvýší solubilitu ve tkáních i v krvi, redukuje MAC
- ohřev snižuje solubilitu N<sub>2</sub>O – tvorba bublin
- nástup a eliminace během MTO inverzní – málo rozpustná rychleji

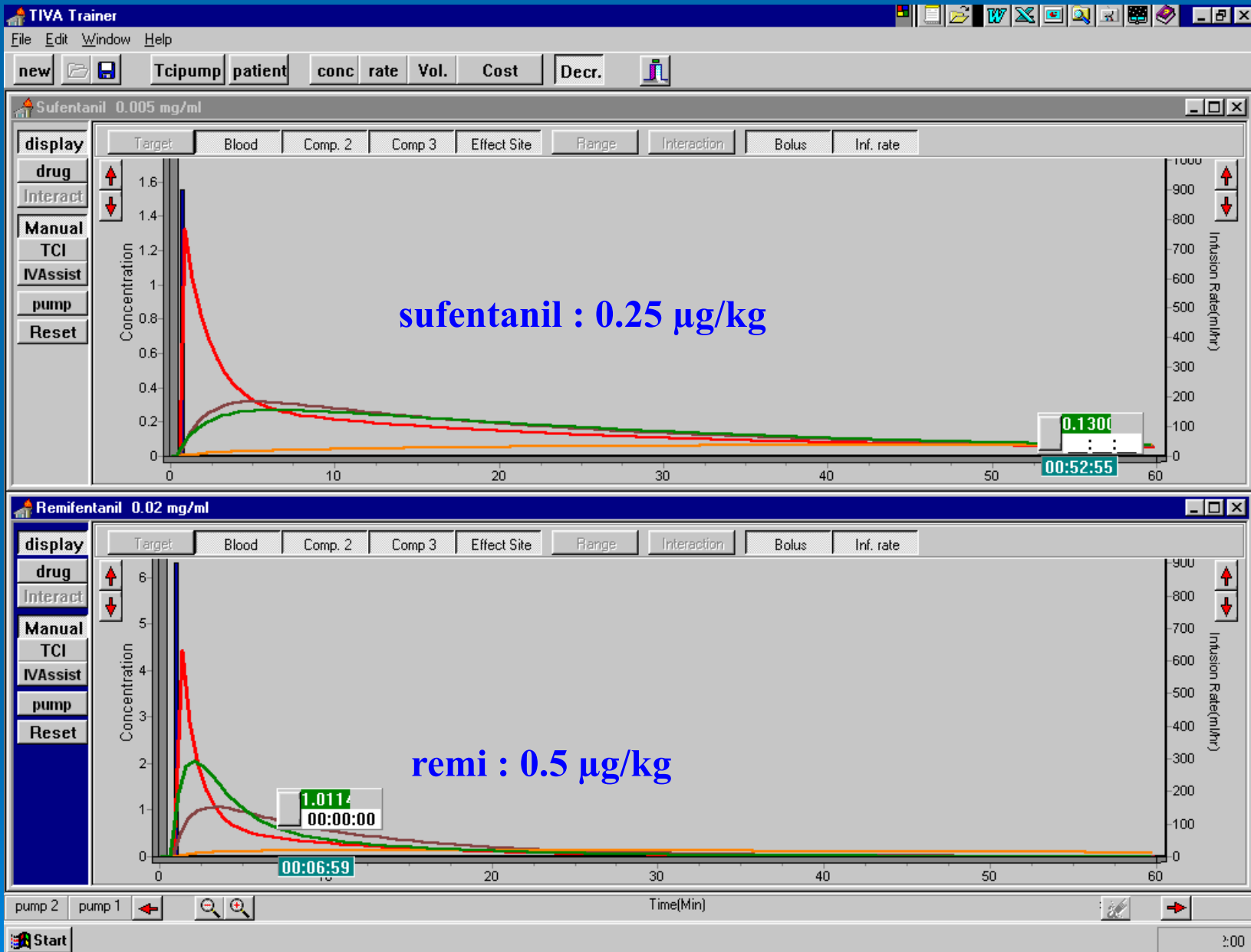


# Three-compartment open model

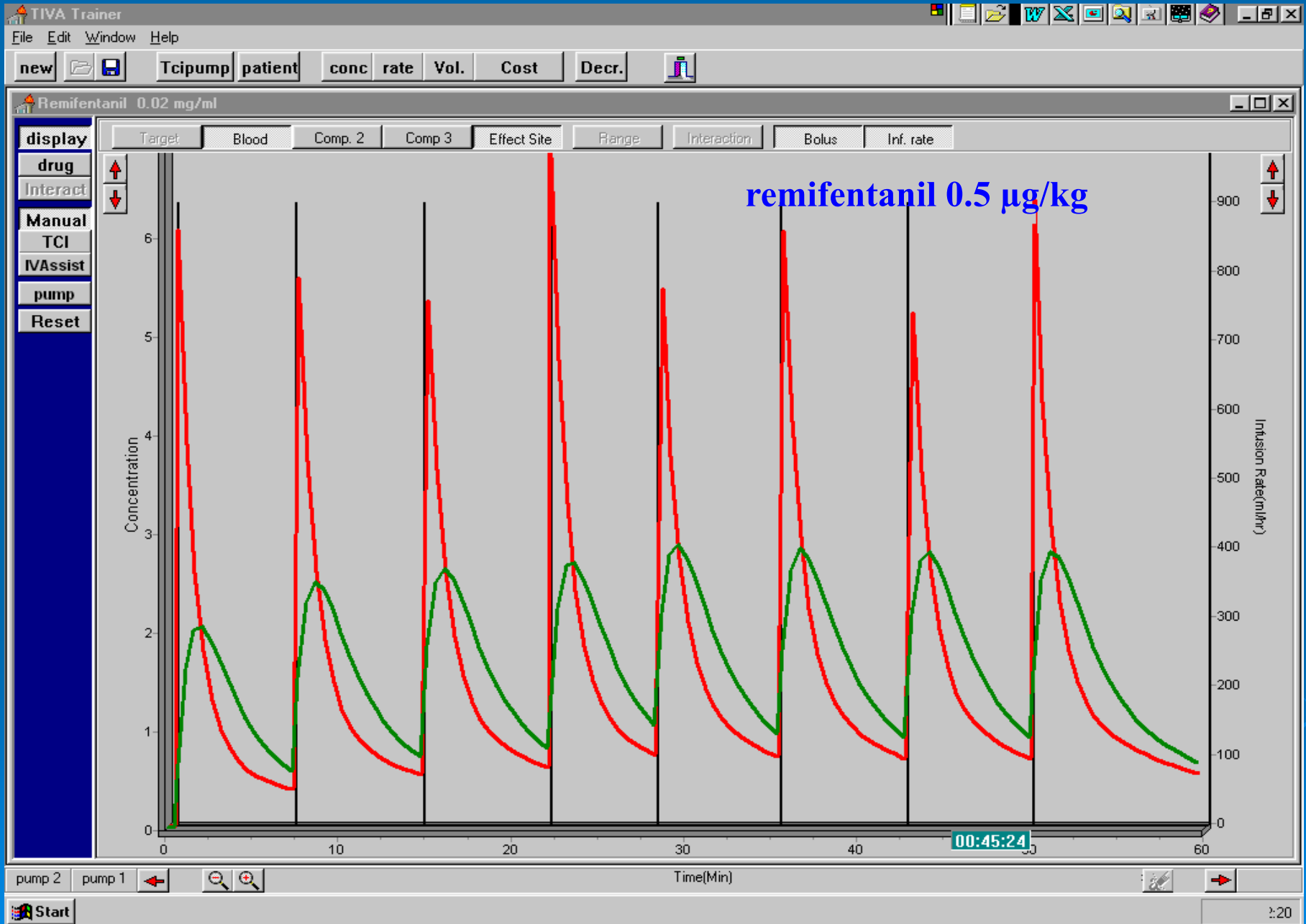


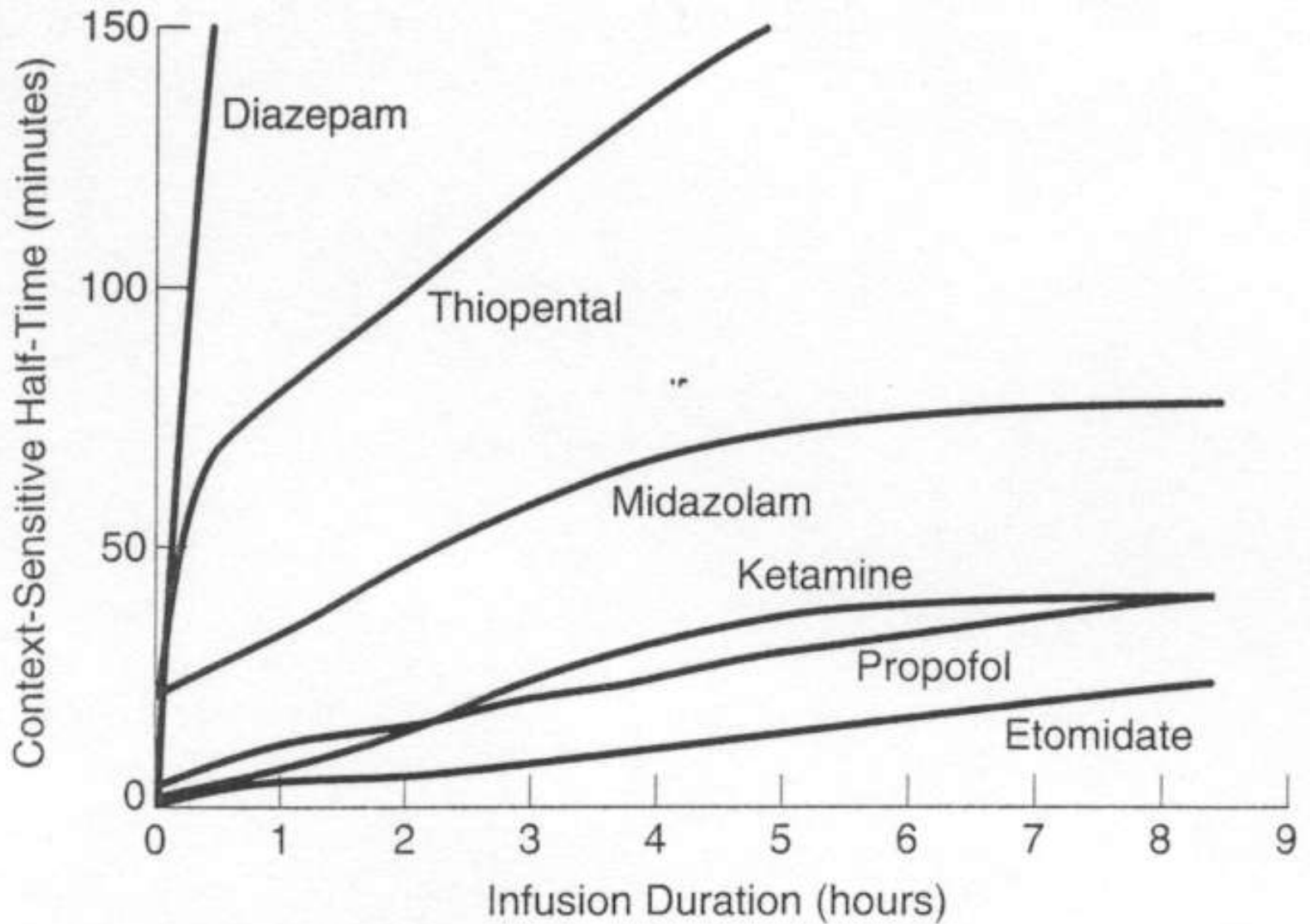
**stress**



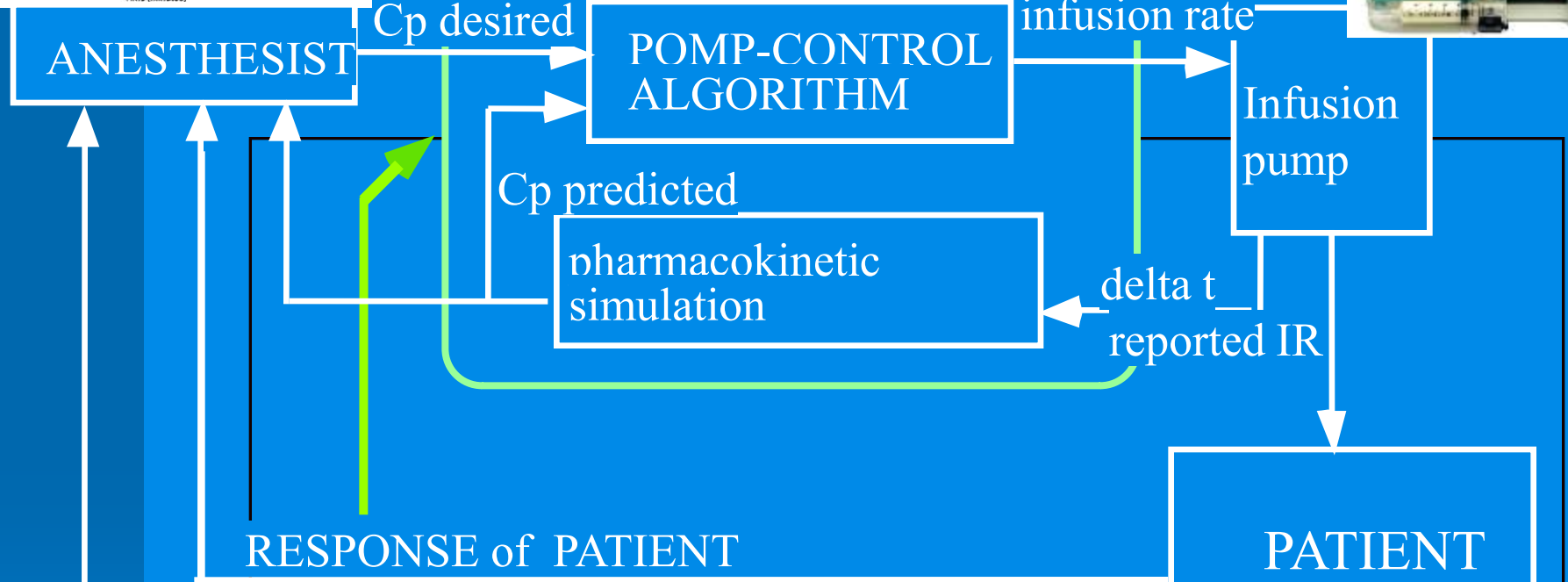
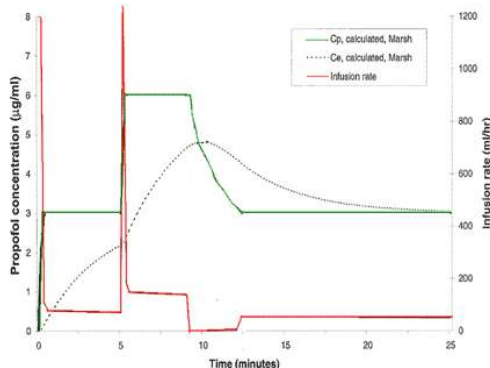


TIVA trainer: Copyrights F. Engbers (fengbers@wxs.nl)

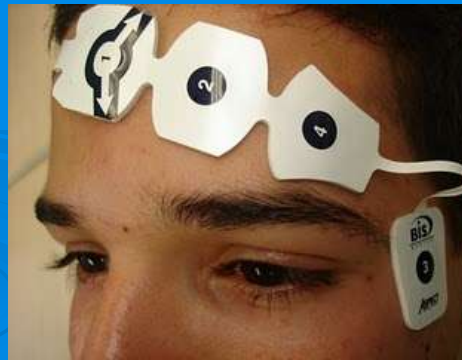






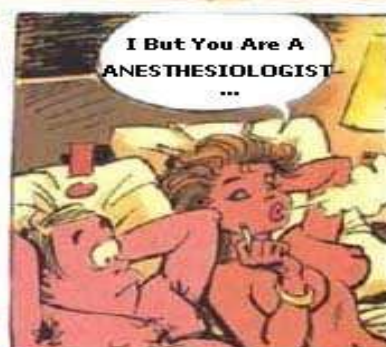


Known therapeutic  $C_p$









I But You Are A  
ANESTHESIOLOGIST  
...



WHAT!?! THAT' EXACTLY CORRECT!!  
WE HAVE NEVER MET BEFORE...  
HOW DID YOU GUESS ?

I AM EVEN SURE THAT  
YOU ARE VERY GOOD  
AT IT TOO...



EHUM...WELL.. YES IT'S TRUE.  
I HEAR THAT A LOT ABOUT ME.  
PLEASE TELL ME,  
HOW DID YOU KNOW...?



I DIDN'T  
FEEL A  
THING..!