

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

DISERTAČNÍ PRÁCE

2006

MUDr. Vlasta Dostálová

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmakologie a toxikologie

Pooperační epidurální analgezie s využitím kombinace trimekainu a morfinu po rozsáhlých urologických výkonech.

Disertační práce

Vědní obor: farmakologie

Vedoucí disertační práce:

Prof. MUDr. Peter Višňovský, CSc.

Vypracovala:

MUDr. Vlasta Dostálová

Hradec Králové, 2006

Děkuji svému školiteli Prof. MUDr. Peterovi Višňovskému, CSc. a vedoucímu katedry Farmakologie a toxikologie Prof. MUDr. Zdeňkovi Fendrichovi, CSc. za odborné vedení v průběhu celého doktorandského studia a za cenné rady a připomínky, které mi pomohly při zpracování disertační práce. Poděkování patří dále lékařům a sestřám Urologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové, kde vznikla základní myšlenka a mohla být i aplikována v praxi. V neposlední řadě patří dík mé rodině za trpělivost a podporu.

Prohlašuji, že jsem dané téma zpracovala samostatně, s použitím uvedené literatury.

Obsah

1	Úvod	8
2	Teoretická část	10
2.1	Fyziologie bolesti	10
2.1.1	Definice bolesti	10
2.1.2	Vedení bolestivých podnětů	10
2.1.3	Inhibiční systémy	12
2.1.3.1	Modulace bolesti	13
2.1.4	Akutní bolest	14
2.1.5	Chronická bolest	15
2.2	Ovlivnění akutní bolesti	18
2.2.1	Obecné zásady	18
2.3	Regionální anestezie	18
2.3.1	Epidurální anestézie	19
2.3.2	Spinální anestézie	19
2.4	Léčebná schemata	19
2.5	Měření akutní bolesti	20
2.6	Farmakologie látek se vztahem k pooperační analgezi	22
2.6.1	Neopioidní analgetika	22
2.6.1.1	Komplikace podávání NSAID	22
2.6.1.2	Vliv prostaglandinů na ledviny	23
2.6.1.3	Oxfordská liga analgetik	25
2.6.2	Opioidní analgetika	26
2.6.2.1	Definice termínů	26
2.6.2.2	Opioidní receptory	27

2.6.2.3	Mechanismus účinku opioidů	29
2.6.2.4	Farmakokinetika opioidů	29
2.6.2.4.1	Absorpce	29
2.6.2.4.2	Metabolismus, eliminace	30
2.6.2.5	Agonisté mí opioidních receptorů	30
2.6.2.5.1	Morfín (morphinum).....	30
2.6.2.5.2	Fentanyl.....	37
2.6.2.5.3	Sufentanil	40
2.6.3	Lokální anestetika	42
2.6.3.1	Definice, charakteristika skupiny látek.....	42
2.6.3.2	Rozdělení lokálních anestetik	42
2.6.3.2.1	Aminoamidy, amidová lokální anestetika.....	42
2.6.3.2.2	Aminoestery, esterová lokální anestetika.....	43
2.6.3.3	Fyzikálně chemické vlastnosti lokálních anestetik	43
2.6.3.4	Mechanismus účinku lokálních anestetik	44
2.6.3.5	Farmakokinetika	47
2.6.3.5.1	Absorpce	47
2.6.3.5.2	Distribuce a eliminace.....	48
2.6.3.6	Účinky lokálních anestetik systémově.....	48
2.6.3.7	Zástupci amidových lokálních anestetik ve vztahu ke studii.....	50
2.6.3.7.1	Lidokain	50
2.6.3.7.2	Trimekain	51
2.6.3.7.3	Bupivakain	51
2.7	Výhodnost regionální analgezie, vliv na mortalitu a morbiditu	52
2.7.1	Koagulace	52

2.7.2	Gastrointestinální systém.....	52
2.7.3	Plicní funkce	53
2.7.4	Febrilní odpověď.....	53
2.7.5	Vliv na ischemii myokardu.....	53
2.8	Indikace a kontraindikace k provedení regionální anestezie-analgezie	55
2.8.1	Indikace.....	55
2.8.2	Kontraindikace k provedení regionální anestezie / analgezie.....	55
2.9	Komplikace epidurální analgezie.....	56
2.9.1	Komplikace spojené s aplikací lokálních anestetik a opioidů	56
2.9.2	Komplikace spojené s vlastní technikou	56
3	<i>Experimentální část</i>	57
3.1	Cíle práce.....	57
3.2	Metodika.....	59
3.3	Statistická analýza.....	61
4	<i>Výsledky</i>	63
4.1.1	Charakteristika skupin	63
4.1.2	Hemodynamická stabilita peri-a pooperačně.....	63
4.1.3	Srovnání účinnosti analgezie mezi skupinami, vyjádřeno hodnotou VAS	66
4.1.4	Vliv jednotlivých metod na sedaci pacientů	68
4.1.5	Komplikace spojené s jednotlivými metodami analgezie	69
4.1.6	Ekonomické zhodnocení jednotlivých metod.....	71

5	<i>Diskuse</i>	73
6	<i>Závěr</i>	83
7	<i>Literatura</i>	84

1 Úvod

Akutní bolest je symptomem většiny probíhajících patologických dějů v organismu, doprovází plánované nebo akutní chirurgické výkony, kde však nemá varovný charakter, ale je spojena se zvýšenou mortalitou a morbiditou pacientů, s prodlouženou hospitalizací, s delší dobou umělé plicní ventilace. Přechod do bolesti chronické potom znamená závažný psychický, léčebný i ekonomický problém.

O důležitosti analgezie svědčí fakt, že je jednou z pěti sledovaných vitálních známek nemocných (Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations, 2001), kromě předcházení komplikacím souvisí úzce se spokojeností pacientů s léčebnou a ošetrovatelskou péčí a umožňuje včasnou a kvalitní rehabilitaci a mobilizaci pacientů.

Cílem této práce bylo najít účinnou analgezi s minimem komplikací u pacientů po rozsáhlých urologických výkonech. Studie probíhala na Urologické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové. V období šesti let byly srovnávány jednotlivé, standardně prováděné metody analgezie. Nízká spokojenost pacientů a výskyt komplikací nás vedly k hledání nové metody analgezie, která by byla optimální léčebnou metodou u urologických pacientů. Zjistili jsme, že podáním 50-100 mg trimekainu v případě nedostatečné epidurální analgezie kombinací bupivakainu a fentanylu k ozřejmění správné polohy katétru (standardně prováděná testovací metoda) došlo k prohloubení analgezie s dlouhodobým přetrváváním. Proto byla navržena další studie, která je zároveň nosnou pro tuto disertační práci, hodnotící účinnost a komplikace epidurální analgezie kombinací trimekainu s morfinem. Sledována byla i náročnost pro personál a ekonomiku pracoviště.

Studie byla definována jako prospektivní, randomizovaná a srovnávala nově zavedenou metodu epidurální cestou podávané kombinace morfinu a trimekainu s epidurálně podávanou kombinací bupivakainu a fentanylu a s intravenózně kontinuálně podávaným morfinem. S ohledem na sběr dat i zajištění bezpečnosti pacientů byli klienti monitorováni na jednotce intenzivní péče Urologické kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové, v případě komplikací nebo nedostatečné analgezie byl k dispozici 24 hodin denně anesteziolog.

Zavedení kombinace trimekainu a morfinu vycházelo z řady literárních zdrojů, popisujících kontinuální epidurální analgezi kombinací lidokainu s opioidem. Z našich klinických zkušeností s již zmíněnou testovací dávkou trimekainu byla zjištěna následná délka analgezie průměrně osm hodin. Proto bylo ve studii navrženo podávání této kombinace intermitentně v předem navržených osmihodinových intervalech s možností prodloužení

tohoto intervalu při bezbolestnosti. Na rozdíl od analgezie vedené podáváním kombinace bupivakainu s opioidem, kombinace trimekainu a morfinu vedla k přetrvávání analgetického efektu v průměru po třetí dávce, další analgezie již nebyla vyžadována nebo byla minimální.

Náklady na zavedenou novou metodu analgezie byly desetkrát nižší ve srovnání s podáváním kombinace bupivakainu a fentanylu, nižší incidence komplikací vyčíslena nebyla. Ekonomicky byla tato metoda srovnatelná s kontinuálním intravenózně podávaným morfinem. Zvýšený počet závažných komplikací při analgezii intravenózním morfinem však vedl k nutnosti rozšíření léčby u těchto pacientů, spojené s vyšší ekonomickou zátěží pracoviště.

2 Teoretická část

2.1 Fyziologie bolesti

2.1.1 Definice bolesti

Bolest je nepříjemný sensorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či potenciálním poškozením tkání, nebo je popisována výrazy takového poškození.

2.1.2 Vedení bolestivých podnětů

Nociceptory (volná nervová zakončení lokalizovaná zejména v adventicii malých cév a v lymfatických cévách, v lumen cév, v pojivové tkáni, v endoneuriu) dělíme na mechanoreceptory, nízkoprahové receptory, vedoucí "první" ostrou dobře lokalizovanou bolest po mechanickém dráždění vlákny A- δ s krátkou latencí, a na polymodální, vedoucí "druhou" špatně lokalizovanou bolest na mechanickou, chemickou a tepelnou stimulaci vlákny C. Další skupinou jsou "tiché" (silent) nociceptory neuplatňující se ve zdravé tkáni. Přítomnost nociceptorů je na periférii (somatické v kůži a hlubokých strukturách a viscerální ve vnitřních orgánech) a v centrálním nervovém systému (mícha, mozkový kmen, thalamus, mozková kůra).

Chemické podráždění periferních nociceptorů vyvolávají allogeny, bradykinin (uvolňován z tkání po aktivaci faktoru XII., aktivuje B1 a B2 receptory), serotonin uvolňovaný z trombocytů a mastocytů, histamin ze žírných buněk, bazofilů a leukocytů a z poškozené buněčné membrány kaliový a vodíkový iont, adenosintrifosfát, prostaglandiny a leukotrieny.

Dochází k primární hyperalgezi, kdy nociceptory senzitivací reagují snížením prahu pro bolest, zvýšenou odpovědí na dosud stejný stimul a pokračováním vedení vzruchu i po ukončení stimulace. Nociceptory mění svůj práh nejen senzitivací, ale po určité době i desenzitivací. Tato fáze by mohla být ovlivnitelná inhibitory cyklooxygenázy (COX) – COX1/COX2, COX2 inhibitory a kortikoidy.

Současně jsou uvolňovány neuropeptidy - substance P (excitační neurotransmitter, uvolňovaný prvním aferentním neuronem periferně i v zadních rožích míchy, aktivuje NK-1 receptory) a „calcitonin gene-related peptide“ (CGRP). Neuropeptidy senzitivují nociceptory, degranulují histamin z mastocytů a serotonin z trombocytů a vyvolávají vasodilataci s následně zvýšenou permeabilitou cévní stěny, leukocytózou a edémem, stav je označován jako neurogenní zánět. Tuto fázi označujeme jako sekundární hyperalgezi, vzhledem k

přítomnosti sodíkových kanálů v nociceptorech je tato fáze ovlivnitelná lokálními anestetiky - prevence zvýšení aktivity a počtu NK buněk, imunologické (leukocytóza) a hormonální (sérový kortisol) odpovědi (1).

První neuron končí v prvních šesti Rexedových zónách, spojení v úrovni 3 segmentů obstarává Lissauerův trakt před synapsí s druhým neuronem, interneurony, vyskytující se převážně v II Rexedově zóně (substantia gelatinosa), hrají hlavní roli v modulaci nocicepce z periferních nociceptorů (2).

Sekundární aferentní neurony dělíme na nociceptivně specifické (lamina I, A- δ a C vlákna), jsou "tiché" (silent) a reagují na vysoce prahový bolestivý podnět a na wide dynamic range (WDR) neurony, vedoucí i nebolestivé stimuly (A- β , A- δ a C vlákna). WDR neurony jsou lokalizovány nejvíce do V. Rexedovy zóny a účastní se centrální hyperalgie, tzv. wind-up a senzitivace druhého neuronu, kdy dochází k exponenciálně se zvyšující odpovědi na stimul stejné intenzity, rozšiřování plochy receptorového pole a hyperexcitabilitě flekčních reflexů. Neurochemickými mediátory centrální senzitivace jsou substance P, CGRP, vasoaktivní intestinální peptid (VIP), cholecystokinin (CCK), adenosin, bradykinin, angiotensin, galanin, L-glutamát a L-aspartát (3, 4, 5). Tyto děje jsou spojeny s G- proteinem, fosforylací proteinů, tvorbou prostaglandinů, aktivací proteinkinázy C a zvýšením intracelulárního kalcia. Tyto reakce nastávají po reakci glutamátu a aspartátu s N-methyl-D-aspartátovými (NMDA) a non-NMDA receptory (a-amino-3hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionát /AMPA/, kainátové receptory, quisqualátové receptory) a jsou odpovědné za centrální senzitivaci. Aktivace NMDA receptorů vede také k indukci syntetázy oxidu dusnatého (NO) s tvorbou NO a uvolněním excitačních aminokyselin v centrálních strukturách. Na této úrovni preventivně a léčebně zasahují inhibitory cyklooxygenázy (6).

Z míchy jsou podněty vedeny spinothalamickou laterální drahou do ventrobazálního komplexu thalamu (Rexedova I a II zóna) nebo spinoretikulothalamickou drahou do retikulární formace mozkového kmene, limbického systému, hypothalamu a do mediálních jader thalamu (Rexedova V a VIII zóna).

Třetí aferentní neuron vede z thalamu do gyrus postcentralis, gyrus cinguli a do premotorické oblasti (7).

2.1.3 Inhibiční systémy

Inhibiční systémy nalézáme na segmentální úrovni inhibicí WDR neuronů a aktivity spinothalamické dráhy a supraspinálně, jejich účinek může být i pro-nociceptivní v závislosti na typu ovlivňovaného receptoru. Inhibiční supraspinální dráhy vycházejí z periaqueductální šedi, retikulární formace a nucleus raphe magnus. Axony těchto drah působí presynapticky na první afferentní neuron a postsynapticky na druhý neuron nebo interneuron. Inhibiční neurotransmitery na segmentární úrovni zahrnují glycin a γ -aminomáselnou kyselinu (GABA). GABA_A receptor působí jako chloridový kanál (antagonista muscimol), GABA_B receptor jako draslíkový kanál (antagonista baclofen). Glycinové receptory jsou spřažené s chloridovým kanálem (8), antagonisty jsou strychnin a toxin tetanu. Další inhibiční moduluje adenosin inhibicí adenylátcyklázy (A₁ receptory, antagonisté methylxantiny). A₂ receptory naopak adenylátcyklázu aktivují (9).

Supraspinální antinociceptivní aktivita je zprostředkována α_2 -adrenergními (noradrenalin), serotoninergními (serotonin) a opioidními (methionin enkefalin, leucin enkefalin, β -endorfin) receptory, spojenými s G- proteiny s následnou aktivací draslíkových kanálů a poklesem intracelulárního vápníku. Descendentní systém, vycházející z periaqueductální šedi a retikulární formace, směřuje do nucleus raphe magnus (NRM) a do míšní retikulární formace s působením noradrenalinu pre- a postsynapticky na α_2 -adrenergních receptorech. Serotoninergní vlákna z NRM jdou cestou dorsolaterálního funikulu k neuronům zadních rohů míšních. Je známo více než 15 serotoninergních receptorů (10), na C vláknech jsou přítomny subtypy receptorů 5-HT₃ a 5-HT_{2A} (11).

Působení opioidů presynapticky (důsledek inhibice vstupu vápníku) vede ke sníženému uvolňování neurotransmiterů (acetylcholinu, noradrenalinu, serotoninu, substance P, glutamátu) do synapse a snížení synaptického přenosu. Působení opioidů postsynapticky (endogenní opioidy) na druhém neuronu a interneuronu snižuje vedení draslíku s následnou hyperpolarizací neuronu v substantia gelatinosa. Presynaptické a postsynaptické působení μ a delta agonistů opioidních receptorů vysvětluje vysokou analgetickou účinnost spinálně podávaných opioidů (12). Opioidní systém se uplatňuje především v NRM a retikulární formaci. V oblasti vnitřních orgánů je vysoký počet mí receptorů přítomen v plexus submucosus, kappa receptory v plexus mesentericus. Buňky hladké svaloviny neobsahují ani jeden typ opioidních receptorů (13).

Role monoaminů v inhibici bolesti vysvětluje analgetický účinek antidepresiv, které blokují zpětné vychytávání katecholaminů a serotoninu. Tricyklická antidepresiva se také váží na komplex NMDA receptoru, s opioidy působí synergicky (14).

**Tabulka 2.1.3-1 Farmakologické ovlivnění bolesti podle lokalizace účinku
(Ducharme, 2000)**

místo působení	efekt	terapie
nociceptory	snížení citlivosti	lokální anestetika (povrchová, infiltrační anestezie) NSAID, deriváty ASA (inhibice COX) glukokortikoidy
nervová vlákna	potlačení vedení vzruchu	lokální anestetika
mícha-1.neuron	potlačení přenosu	opioidní analgetika lokální anestetika při neuroaxiálních blokáдах
thalamus- kortex	ovlivnění nocicepce	opioidní analgetika paracetamol, koxiby (centrální inhibice COX)
hypotalamus limbický systém	ovlivnění afektivity	opioidy antidepresiva neuroleptika

2.1.3.1 Modulace bolesti

K modulaci bolesti dochází periferně v místě nociceptorů, v míše a supraspinálně. Tato modulace vede k potlačení (inhibici) nebo zesílení (facilitaci) bolesti.

Periferní a centrální mechanismy hyperexcitability zahrnují následující děje: periferní senzitivaci zánětem a zánětlivou odpovědí, molekulární změny periferních iontových kanálů s rozvojem neuropatie, míšní hyperexcitabilitu (wind-up, centrální senzitivace) a descendentní facilitaci.

Opakovaná stimulace periferních nociceptorů vede ke zvýšené odpovědi na bolestivý podnět nebo reakci nociceptorů na podnět nebolestivý (senzitivace). Senzitivace se projevuje snížením prahu pro odpověď, zvýšením frekvence odpovědi na bolestivý podnět, zkrácení latence v odpovědi nebo pokračováním odpovědi na bolestivý podnět i po ukončení působení bolesti (vyplavování alogenů z poraněných tkání a leukocytů, antidromní uvolnění substance P a CGRP). Na úrovni míchy dochází ke zvýšené odpovědi a její frekvence WDR neuronů na stejný stimul nebo i po jeho ukončení, dochází k reakci i do té doby nereagujících receptorů. Hlavní úlohu v centrální senzitivaci má zejména reakce glutamátu s ionotropními receptory.

Změny v excitabilitě descendentních drah nastávají v neuronech rostrální ventromediální míchy (RVM), zahrnují facilitaci a inhibici s rozvojem hyperexcitability a hyperalgie na podkladě zvýšené exprese genů NMDA receptorů za 2 hodiny po vzniku zánětu s maximem za 24 hodin. Zároveň dochází ke změně ve fenotypu neuronů RVM v závislosti na aktivaci NMDA receptorů. Tento buněčný mechanismus odpovídá za plasticitu neuronů při přetrvávání bolestivého stavu (15).

2.1.4 Akutní bolest

U pacientů po operačních výkonech jsou první dny spojené s akutní bolestí, která se stává určující pro rozvoj komplikací, včasnost rehabilitace, mobilizace a dostatečná analgezie úzce souvisí se spokojeností pacientů.

V akutních fázích poruchy zdraví má bolest význam signálu nemoci a je z biologického hlediska účelná. Pooperační bolest vede ke stresové odpovědi organismu, která je popisována jako multifaktoriální, behaviorální, fyziologická a metabolická kaskáda. Základními projevy je anxieta a agitace, aktivace sympatického nervového systému se zvýšenými hladinami cirkulujících katecholaminů a kortisolu s paralelním útlumem parasympatické aktivity (16, 17). Následkem je hypermetabolický stav, ovlivnění funkce imunitního systému se zhoršeným hojením ran, tachyarytmie, zvýšení spotřeby kyslíku myokardem s možností vzniku myokardiální ischemie a infarktu, hyperglykemie, hyperkoagulační stav a persistující katabolismus (vyplavení katecholaminů, kortisolu, glukagonu, tyroxinu, angiotenzinu, aldosteronu, růstového hormonu, ACTH, ADH a TSH). Změny endokrinních funkcí souvisejí s alterací regulačních hormonů hypofýzy. Biochemické a hormonální změny (uvolnění proinflamatorních cytokinů, oxidu dusnatého) vyvolávají endoteliální poranění se zvýšenou propustností kapilár a zhoršenou tkáňovou perfúzí (18).

Systémový zánět je spojen s rozvojem multiorgánového selhání a zvýšenou mortalitou. Analgezie účinně tlumí bolest, redukuje vznik stresové odpovědi a působí preventivně proti vzniku hyperalgie a vývoji chronické bolesti.

2.1.5 Chronická bolest

V rozvoji chronické neuropatické bolesti na buněčné úrovni se přisuzuje hlavní role tumor nekrotizujícímu faktoru (TNF) (19). TNF je exprimován makrofágy po lokálním poranění, po reakci s TNF receptorem vyvolává řadu biologických účinků. TNF gen je ovlivňován transkripčním faktorem v jádře buňky. V periferním nervovém systému je TNF exprimován v časných fázích poranění axonů po infiltraci makrofágy s následným uvolňováním TNF z granul Schwannových buněk. Účinek závisí na koncentraci TNF, v nízkých koncentracích působí neuroprotektivně s vlivem na buněčnou regeneraci v centrálním nervovém systému (CNS), hraje roli v synaptické plasticitě a reakci CNS na poranění periferního nervového systému (PNS). Naopak vysoké koncentrace jsou spojeny s tkáňovou destrukcí, apoptózou a programovanou buněčnou smrtí.

Stimulace endotelu s produkcí adhezivních molekul vede k navázání neutrofilů na endoteliální povrch, dochází ke stimulaci syntetázy oxidu dusnatého (NO) s uvolněním NO. V mozkové kůře NO zvyšuje koncentraci glutamátu a inhibuje NMDA receptory. NO reguluje uvolňování neurotransmiterů, ve vyšších koncentracích působí jako neurotoxin. TNF modulací tvorby NO hraje důležitou roli při vývoji hyperalgie po nervovém poranění. TNF stimuluje B buňky s tvorbou protilátek a T buňky s tvorbou interleukinu 2 a alfa interferonu.

Klinickými projevy je horečka, spánek, proteolýza, resorbce kosti u chronických bolestivých stavů, demyelinizace a myokardiální dysfunkce. Hlavními cílovými orgány působení TNF jsou mozek, játra, osteoklasty, monocyty, myocyty myokardu, fibroblasty s tvorbou kolagenázy a lymfocyty. O důležitosti TNF svědčí klinické testy na geneticky modifikovaných myších (neschopnost tvořit TNF), u kterých nedošlo k rozvoji chronické neuropatické bolesti (20).

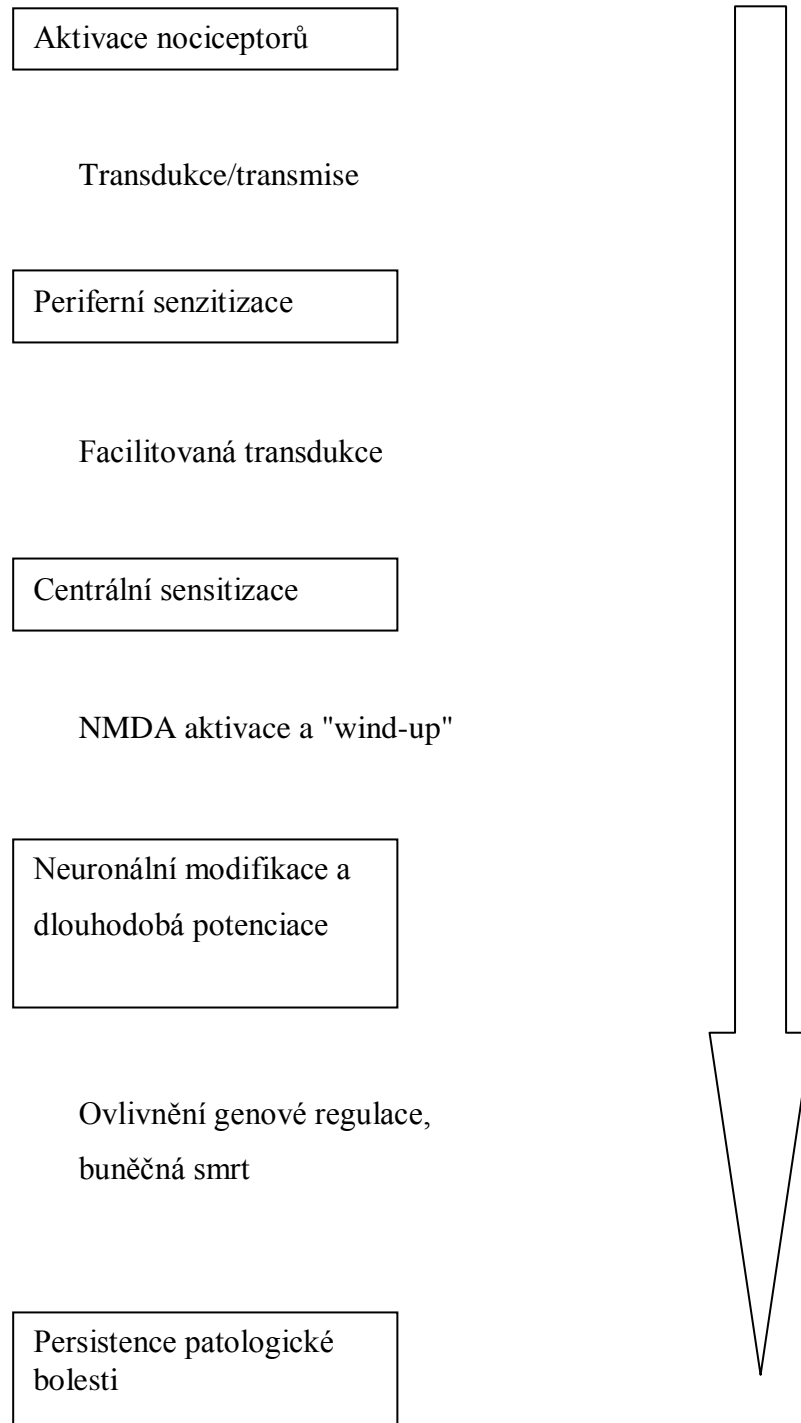
Tabulka 2.1.5-1 Základní rozdíly mezi akutní a chronickou bolestí

(Doležal, 2004)

	Akutní bolest	Chronická bolest
Charakter	Symptom	Syndrom, onemocnění sui generis
Biologický význam	Pozitivní, signál nemoci, obrana organismu	Negativní, škodlivý, destruktivní
Patofyziologické mechanismy	Relativně jednoduché	Komplexní, složité
Vegetativní odpověď	Bezprostřední, krátkodobá, ↑ tonus sympatiku, stresová reakce	Udržovaná, nevýrazná
Psychická reakce	Anxieta	Deprese
Chování	Ochranné, reaktivní	Naučené, bolestivé
Léčbu určuje a řídí	Praktik, specialista	Algeziolog, tým odborníků
Rozsah terapie	Monomodální, farmakoterapie je klíčová	Multimodální, biopsychosociální, komplexní
Farmakoterapie	Analgetika	Analgetika, adjuvantní a pomocné léky
Analgetický efekt farmakoterapie	Výrazný	Často nevýrazný
Strategie farmakoterapie dle WHO analgetického žebříčku	„Step down“	„Step up“

Obrázek 2.1.5-1 Hlavní role neuroplasticity v přechodu akutní bolesti do chronické

Upraveno (Wolf, Science 2000; 288, s. 1765)



2.2 Ovlivnění akutní bolesti

2.2.1 Obecné zásady

Akutní bolest je jednou z pěti sledovaných vitálních známek pacientů (Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations, 2001), minimalizace bolesti je primární v léčebných postupech u nemocných, standardizované postupy ovlivňující akutní bolest jsou známé a na všech pracovištích dostupné, ne vždy je však bolest optimálně individualizována. Rozhodující roli v pohotovém ovlivnění bolesti má farmakoterapie.

Obecné zásady léčby akutní bolesti zahrnují zpočátku parenterální podání opioidů a neopioidních analgetik s přechodem na neinvazivní podávání, s titrací založenou na individuálním přístupu k pacientovi z hlediska volby i dávky analgetika, používá se nejnižší analgeticky efektivní dávka.

Výhodná kombinace neopioidních a opioidních analgetik využívá aditivní účinek, působení na více úrovních vede ke zlepšení analgetického profilu s možností snížit dávky opioidů (21). Aditivní efekt má i kombinace analgetik s adjuvantními analgetiky a paracetamolu s nesteroidními antiflogistiky vzhledem k jiné úrovni mechanismů působení. Inhibice syntézy prostaglandinu E₂ je na centrální úrovni, zároveň inhibuje serotoninergní a GABAergní systém. Nesteroidní antiflogistika selektivně inhibují C vlákna a rozvoj sekundární bolesti, reverzibilně inaktivují enzymy cyklooxygenázy a působí na periferní úrovni v prevenci periferní sensitizace (22).

2.3 Regionální anestezie

Centrální neuroaxiální blokády jsou techniky regionální anestezie, při kterých podáváme lokální anestetikum do epidurálního nebo subarachnoidálního prostoru s ovlivněním míšních kořenů, procházejících epidurálním prostorem a difúzí přes tvrdou plenu a přímým působením na neobalené míšní kořeny a míchu v subarachnoidálním prostoru.

Centrální blokády jsou využívány jako jediná metoda znecitlivění určité oblasti během operace nebo při ovlivnění chronické bolesti, nebo v kombinaci s celkovou anestézií s výhodným použitím regionální analgezie v pooperačním období.

Využití centrálních neuroaxonálních blokad vede k účinné analgezii s použitím nízkých dávek lokálního anestetika a opioidu (synergický účinek) k tlumení silné bolesti zejména po

thorakotomiích, po nefrektomiích a explorativních laparotomiích, aditivní účinek má kombinace regionální analgezie s neopioidními analgetiky podávanými systémově.

2.3.1 Epidurální anestézie

Znamená podání anestetika do epidurálního prostoru s následnou difúzí přes dura mater s ovlivněním míchy a míšních kořenů a přes foramina intervertebralia s vyvoláním paravertebrálního nervového bloku. Nástup účinku je za 15-30 minut od aplikace.

2.3.2 Spinální anestézie

Podání anestetika do subarachnoidálního prostoru, vyplněného mozkomíšním mokem, označujeme jako subarachnoidální, spinální anestézii. Minimum bariér (pia mater) a tukové tkáňe umožňují vyvolání anestézie při nízkých použitých dávkách.

Vzhledem k poklesu koncentrace lokálního anestetika s narůstající vzdáleností od místa podání dochází k typickému obrazu diferencované blokády (kraniokaudálně v rozsahu 4 segmentů nacházíme nejprve blok pregangliových sympatických vláken dále sensorických vláken a naposledy motorických vláken).

2.4 Léčebná schemata

Léčebná schémata doporučují podání léků v pravidelném intervalu - "podle hodin", kontinuálně (intravenózně, subkutánně, epidurálně, subarachnoidálně, k periferním nervům) s konstantně nastavenou dávkou nebo dle potřeby pacientů - "pacientem řízená analgezie - PCA", "pacientem řízená epidurální analgezie - PCEA" nebo "zdravotní sestrou vedená analgezie - NCA".

Nebyl zjištěn rozdíl mezi kvalitou analgezie, vedlejšími účinky a kumulací léků mezi NCA a PCA skupinou, NCA je alternativou k PCA (23).

Od počátku je nutná monitorace účinnosti léčby a vedlejších účinků analgetik.

2.5 Měření akutní bolesti

Nejužívanější metodou měření bolesti jsou vizuální analogové škály (VAS). Často se používají i k měření dalších, s bolestí souvisejících psychických, případně behaviorálních proměnných.

Měření pomocí VAS spočívá v přiřazování dané kvality, např. intenzity pocitu bolesti, nepříjemnosti pocitu bolesti odpovídajícímu analogickému bodu úsečky zpravidla 100 mm dlouhé.

Obrázek 2-1 Kvantita bolesti v mm a odpovídající verbální označení hodnoty

10 mm	20 mm	30 mm	40 mm	50 mm	60 mm	70 mm	80 mm	90 mm	100 mm
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------

10 mm - 30 mm	žádná až velmi mírná
30 mm	mírná
40 mm	mírná až střední
50 mm	střední
60 mm	střední až silná
70 mm	silná
80 mm	silná až velmi silná
90 mm	velmi silná až maximální, submaximální
100 mm	maximální

Pro lepší představu klientů je maximální bolest připodobněna k bolesti při porodu (u žen) nebo u zubaře (pro muže). V současné době bezbolestných porodů i stomatologických ošetření je toto přirovnání velmi diskutabilní. Pro dětské pacienty je numerická škála nahrazena grimasou obličeje.

Podstatné rozšíření VAS nastalo v sedmdesátých letech jejich zavedením do testování bolesti (24).

Pomocí VAS můžeme měřit senzoricou komponentu bolesti (intenzitu pocitu bolesti, senzoricou reakci na nocicepční podnět, VAS - I), afektivní komponentu bolesti (nepříjemnost pocitu bolesti, afektivní reakci na nocicepční podnět, VAS - U), ale i nespecifické utrpení (nepříjemné kognitivní a afektivní hodnocení vnímané a psychicky zpracovávané informace, VAS - S). VAS - I a VAS - U se mohou používat u hodnocení akutní bolesti, VAS - S doplňuje hodnocení u bolesti chronické.

Pokud je použita v hodnocení akutní bolesti jedna analogová škála, znamená to, že bolest není rozlišována, hodnota odpovídá intenzitě bolesti (25). Ačkoli je známo, že je relativní nezávislost intenzity a nepříjemnosti bolesti při měření VAS a že zpracování bolesti prochází fázemi (VAS - I, VAS - U s počátky bolestivého chování a po přechodu do chronické bolesti VAS - S jakožto generalizovaný pocit utrpení), je ve většině studií akutní bolest hodnocena jednou jedinou škálou, označenou souhrnně VAS.

2.6 Farmakologie látek se vztahem k pooperační analgezií

2.6.1 Neopioidní analgetika

Neopioidní analgetika zahrnují nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně derivátů kyseliny salicylové (ASA) a paracetamol. NSAID snižují tvorbu prostaglandinů (inhibicí cyklooxygenázy COX) v místě poranění a snižují migraci neutrofilů do zánětlivých míst s následnou analgezií a protizánětlivým účinkem. Prostaglandiny však hrají fyziologickou roli ve funkcích orgánů gastrointestinálního traktu (GIT), ledvin a aktivace destiček. COX se vyskytuje ve dvou isoformách (COX – 1 a COX – 2). COX – 1 konstitutivní isoforma je přítomna ve většině zdravých tkání, prostaglandiny, produkované touto isoformou hrají důležitou roli v regulaci průtoku krve žaludeční sliznicí a ledvinami. COX – 2 je indukována zánětem, prostaglandiny tvořené touto isoformou aktivují nociceptory. Nově zavedené látky – selektivní inhibitory COX – 2, tzv. koxiby, vyvolávají analgetický účinek centrálním a periferním mechanismem s vyloučením nežádoucích účinků neselektivních NSAID.

2.6.1.1 Komplikace podávání NSAID

Nejvýznamnější komplikace podávání NSAID zahrnují poškození žaludeční sliznice až s projevy vředu, poranění sliznice střev se vznikem striktur, difúzním zánětem střev (NSAID enteropatie, eosinofilní, kolagenózní, pseudomembranózní nebo nespecifická kolitis) a strikturou a vředy rekta a anu po rektálním podání.

Riziko vzniku vředu se zvyšuje u nemocných s anamnézou vředové choroby, léčených kortikoidy nebo orálními antikoagulanciemi a je závislé na velikosti podávané dávky, věku (nad 65 let) a kombinaci s aspirinem a alkoholem (26).

Snížení průtoku krve ledvinami a zvýšená retence sodíku a vody může vést ke zvýšení systémového krevního tlaku u normotoničků a pacientů léčených betablokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu a kličkovými diuretiky až s projevy plicního edému a exacerbací chronického srdečního selhávání, zvláště u lidí nad 65 let. Riziko akutního renálního selhání je vysoké zvláště na podkladě předchozího snížení průtoku krve ledvinami, u nemocných s onemocněním jater, diabetes mellitus a užívajících diuretika. Vysoké dávky NSAID, kombinace aspirinu s paracetamolem a užívání fenacetinu mohou způsobit nekrózu papil ledviny.

2.6.1.2 Vliv prostaglandinů na ledviny

Prostaglandin E ₂	vazodilatace, diuréza, natriuréza
Prostaglandin F	exkrece NaCl a vody, vasokonstrikce
Prostaglandin I ₂	vazodilatace, uvolnění reninu
Prostaglandin D ₂	vazodilatace v odporových cévách

Prostaglandiny inhibují sekreci H⁺ iontů, zvyšují restituci poškozeného epitelu, zvyšují sekreci bikarbonátu a hleny a upravují slizniční průtok krve v poškozených tkáních. Při nedostatku prostaglandinů dochází ke zpomalení hojení ischemických oblastí s možností vzniku vředu a se statisticky významně zvýšenou morbiditou a mortalitou.

NSAID jsou v malém procentu případů hepatotoxické, riziko se zvyšuje se zvyšujícím se věkem, u nemocných s alkoholickou cirhózou a aktivních pijáků, kde dochází také ke zvýšení rizika krvácivých komplikací. Toto riziko je patrné u NSAID a paracetamolu (27).

Vzhledem k četným interakcím s trvalou medikací pacientů může docházet k závažným komplikacím, vyplývajících ze zvýšeného účinku léků.

Tabulka 2.6.1-1 Interakce mezi NSAID a jinými léky u nemocných ve vyšším věku

Skupina látek	Třída látek	Účinek
Antihypertenziva	Beta blokátory ACE inhibitory Kličková diuretika	Zvýšení systémového krevního tlaku Otoky Hyperkalemie
Antikonvulziva	Phenytoin Valproát sodný	Zvýšení plasmatických hladin antikonvulziv
Perorální antidiabetika	Deriváty sulfonylurey	Zvýšení plasmatických hladin vedoucí k hypoglykémii
Orální antikoagulancia	Warfarin	Zvýšení antikoagulačního efektu
Ostatní	Digoxin	Zvýšení hladin digoxinu

Paracetamol nebo koxiby jsou alternativou k NSAID u některých pacientů. Paracetamol má srovnatelný účinek s deriváty ASA bez nežádoucích účinků na žaludeční sliznici a inhibici agregace trombocytů. Protizánětlivý účinek je však zanedbatelný. Akutní nebo chronické předávkování však může být spojeno s jaterní nebo ledvinnou toxicitou, rizikovými skupinami jsou pacienti s malnutrií a onemocněním jater.

Výhodnost koxibů je dána nižším rizikem vzniku vředů žaludku a duodena, nemají vliv na agregaci trombocytů (28).

Zvýšené riziko infarktu myokardu, systémové hypertenze a cévní mozkové příhody při používání koxibů je patrné především u pacientů se známou arteriální hypertenzí, ischemickou chorobou srdeční a chronickým srdečním selháním, předpokládanou příčinou je protrombotický účinek COX – 2 inhibitorů (29). Rofecoxib při kombinaci s lisinopilem ruší myokardiální a renální protektivní účinek lisinoprilu (30). Nevýhodou jsou také závažné kožní reakce koxibů. Na žádost regulačních autorit souhlasil výrobce v dubnu 2005 se stažením valdecoxibu z trhu. Etoricoxib je kontraindikován u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. Za kontraindikaci k podání koxibů pacientům je považována diagnostikovaná

ischemická choroba srdeční a/nebo cerebrovaskulární onemocnění a onemocnění periferních cév (31).

2.6.1.3 Oxfordská liga analgetik

Na základě meta-analýz četných klinických zkoušení analgetik podle zásad medicíny založené na důkazech byl sestaven žebříček analgetik (tzv. oxfordská liga analgetik). Tyto meta-analýzy používají jako kritérium analgetické účinnosti tzv. NNT hodnotu [=The Number Needed to Treat], udávající počet pacientů (nereagujících na placebo), který musí být léčen určitým analgetikem, aby alespoň u jednoho z nich došlo nejméně k 50% poklesu intenzity bolesti.

Nejvyšší pravděpodobnost analgetického účinku mají u akutních (pooperačních) bolestí nesteroidní antirevmatika-antiflogistika (NSA), kombinace paracetamolu s opioidy podané ve vysokých dávkách a metamizol (32).

Oxfordská liga tak upřesňuje některé dosavadní vžitě představy o účinnosti analgetik a mohla by se stát určitým vodítkem pro volbu analgetik při farmakoterapii akutní bolesti.

Tabulka 2.6.1-2 Oxfordská liga analgetik

Oxfordská liga analgetik (upraveno)

Skupina	NNT	
1.	< 2,9	nesteroidní antirevmatika ibuprofen 200 nebo 400 mg, diklofenak 25 nebo 50 mg aj rofekoxib 50 mg paracetamol + opioidy vysoké dávky paracetamol 1000 mg + kodein 60 mg paracetamol 650 mg + tramadol 75 mg metamizol 500 mg
	2,9	morfin 10 mg i.m., pethidin 100 mg i.m.
2.	3 – 4	paracetamol nebo KAS vysoké dávky (1000 mg) paracetamol + kodein střední dávky paracetamol 600-650 mg + kodein 60 mg
3.	4,1 – 6	paracetamol + kodein nízké dávky paracetamol 300 mg + kodein 30 mg tramadol 100 mg

2.6.2 Opioidní analgetika

2.6.2.1 Definice termínů

Termín opioid byl zaveden pro všechny léky přírodní a syntetické s vlastnostmi morfinu, včetně endogenních peptidů.

V širším slova smyslu mezi opioidy patří agonisté, parciální agonisté, agonisté–antagonisté a kompetitivní antagonisté. Agonista po navázání na receptor vyvolá maximální možný efekt, antagonist žádný přímý efekt nemá. Účinek parciálního agonisty je nižší než po navázání plného agonisty a je typický stropním efektem. Smíšení agonisté - antagonisté vyvolávají agonistický nebo částečně agonistický účinek na jednom receptoru, zatímco na jiném působí jako antagonisté.

2.6.2.2 Opioidní receptory

Klasifikace opioidních receptorů zahrnovala 3 typy opioidních receptorů – mí (1, 2), kappa (1, 2, 3) a sigma (1, 2) receptory.

Od roku 1982 je zařazení sigma receptorů mezi opioidní zpochybňována. Sigma 1 je svou charakteristikou podobná sterol isomeráze, uplatňující se při syntéze cholesterolu, dále byl prokázán protein neznámé funkce, označený jako SR - 31747 vazebný protein. Tento komplex bílkovin váže na sebe molekuly s výrazně protizánětlivým účinkem s předpokládaným efektem u revmatoidní artritidy, Crohnovy choroby a psoriázy. Oba sigma receptory a výše uvedené bílkoviny jsou detekovány na buňkách tumorů, předpokládá se jejich využití v jejich detekci (33, 34, 35).

Další receptory jsou označovány jako delta (1, 2) (enkephaliny) a epsilon (endorphiny). Delta receptory jsou přítomny presynapticky v locus coeruleus. Působením endogenních, ale i exogenních opioidů dochází ke snížení uvolnění GABA a následně k aktivaci descendentního noradrenergického systému, který tlumí nociceptivní transmissi pomocí α_2 - adrenergických receptorů v míše (36). Spinální a supraspinální kappa receptory inhibují viscerální bolest.

Opioidní receptorový systém je lokalizován supraspinálně, spinálně, význam v modulaci bolesti mají i periferní receptory .

Tabulka 2.6.2-1 Charakteristika jednotlivých opioidních receptorů

Receptor	Analgezie	Útlum dechu	GIT	Endokrinní systém	Další
mí	periferní		↓sekrece ↓motility		pruritus svalová rigidita močová retence spasmus Oddiho svěrače
mí1	supraspinální			sekrece prolaktinu, vasopresinu, oxytocinu	katalepsie
mí2	spinální	+	↓motility (spinální a supraspinální)		kardiovaskulární účinky opioidů fyzická závislost eufórie
kappa	periferní			↓antidiuretické ho hormonu	sedace
kappa1	spinální				tlumení viscerální bolesti
kappa2	?				
kappa3	supraspinální			vasopresin, oxytocin	tlumení viscerální bolesti
delta	periferní	+?	↓motility (spinální a supraspinální)		retence moče
delta1	spinální				
delta2	supraspinální				
Neidentifikované receptory					pupilární konstrikce, nausea, vomitus

2.6.2.3 Mechanismus účinku opioidů

Vazba na receptory vyvolává sérii dějů, jejichž výsledkem je hyperpolarizace membrány a inhibice uvolňování neurotransmiterů (acetylcholin, dopamin, noradrenalin, substance P).

Opioidy navozená inhibice uvolňování acetylcholínu v centrální nervové soustavě souvisí s analgetickým účinkem, ale také s nežádoucími účinky. Interakce s G-proteinem reguluje aktivitu adenylátcyklázy s výsledným ovlivněním iontových kanálů:

- aktivace μ receptorů zvyšuje permeabilitu membrány pro draslík s hyperpolarizací membrány a sníženým uvolňováním neurotransmiterů
- aktivace delta receptorů zvyšuje permeabilitu membrány pro draslík a snižuje permeabilitu pro vápník
- aktivace kappa receptorů tlumí vstup kalcia do buněk

Přítomnost opioidních receptorů v substantia gelatinosa míchy umožňuje využít opioidů při neuroaxonálních technikách, kdy aplikujeme opioidy do epidurálního nebo subarachnoidálního prostoru. Analgézií touto cestou využíváme k tlumení akutní nebo chronické bolesti.

Tabulka 2.6.2-2 Plasmatické koncentrace opioidů (ng/ml) a jim odpovídající účinek

Účinek	morfin	pethidin	fentanyl	sufentanil	alfentanil
MEAC	10-15	200	0,6	0,03	15
Analgezie	20-50	400-600	1,5-5	0,05-0,10	40-80
Práh útlumu dýchání	25	200	1	0,02-0,04	50-100

2.6.2.4 Farmakokinetika opioidů

2.6.2.4.1 Absorpce

Průnik farmaka do centrální nervové soustavy na místo svého určení ovlivňuje velikost molekuly, ionizace (neionizovaná část 1 000-10 000x rozpustnější než ionizovaná, stupeň ionizace závisí na pKa opioidu a pH prostředí), rozpustnost v tucích (vyjádřena jako rozdělovací koeficient oktanol:voda) a vazba na bílkoviny, zejména albumin a kyselý glykoprotein.

2.6.2.4.2 Metabolismus, eliminace

Eliminace opioidů probíhá biotransformací a exkrecí.

Biotransformace probíhá v játrech. Reakce fáze I zahrnují oxidaci, redukci (cytochrom P-450) a hydrolýzu, fáze II zahrnuje konjugaci (kyselina D - glukuronová). Remifentanil (skupina fenylpiperidinů) je metabolizován esterovou hydrolýzou. Metabolity většiny opioidů jsou neaktivní mimo metabolit petidinu (norpetidin) a morfinu (3-, 6 - glukuronidy).

Exkrece probíhá ledvinami, biliárním systémem a střevem.

2.6.2.5 Agonisté mí opioidních receptorů

Silné opioidy jsou plnými agonisty na mí receptorech a jsou určeny pro silné, neztišitelné bolesti, které nelze dostatečně zmírnit neopioidními analgetiky nebo slabými opioidy. Maximální denní dávky silných opioidů nejsou určeny a nejsou limitovány stropovým efektem. V textu budou uvedeny opioidy se vztahem ke studii.

2.6.2.5.1 Morfín (morphinum)

Morfín je přirozený fenantrénový alkaloid opia s agonistickou aktivitou na m_1 a m_2 receptorech. Označujeme ho za referenční opioid, se kterým srovnáváme účinky ostatních opioidů.

2.6.2.5.1.1 Systémové účinky

Centrálně vzniklé účinky zahrnují analgézi, sedaci, změny chování, respirační depresi, nauseu a zvracení, pruritus a změnu velikosti zornic.

Morfín působí selektivně na neurony, které přenášejí a modulují nocicepci, ostatní sensorické vnímání a motorické funkce ovlivněny nejsou.

Spinální analgésie vzniká presynaptickým ovlivněním m_2 receptorů primárního aferentního nociceptoru s následným snížením uvolňování substance P a hyperpolarizací interneuronu v substantia gelatinosa v zadních rožích míšních.

Supraspinální analgésie je dána ovlivněním m_1 receptorů descendentních inhibičních drah v periaqueductální šedi, locus ceruleus a v nukleus raphe magnus.

Periferní analgésie může být vyvolána působením opioidu na receptory primárního aferentního neuronu pouze v přítomnosti zánětu v této oblasti.

K navození analgésie je zapotřebí dosáhnout určité koncentrace léku v plasmě, která je konstantní v daném terapeutickém intervalu. Pro léčbu akutní pooperační bolesti se minimální efektivní analgetická koncentrace (MEAC) pohybuje v rozmezí 10–15 ng/ml, u onkologické bolesti je MEAC v rozmezí 30–50 ng/ml.

Doprovodné nežádoucí účinky morfinu v dávkách nutných k tlumení střední až těžké akutní bolesti zahrnují sedaci, rozvoj euforie nebo dysfórie, ovlivnění kognitivních funkcí a jemné motoriky a poruchy spánku (živé sny, snížení REM spánku). Další zvyšování dávek vede k hypnotickým účinkům se zpomalením aktivity na elektroencefalogramu (EEG). Pupilární mióza je závislá na dávce (0,5 mg/kg a více) a je zprostředkována ovlivněním Edinger-Westphalova jádra nervus okulomotorius. Podkladem vzniku pruritu je receptorová odpověď v oblasti zadních kořenů míšních, častěji vzniká po spinální anestézii.

Morfin snižuje uvolňování některých hormonů přímo a nepřímo (v rámci redukce stresové odpovědi). Přímě snižuje uvolňování kortikotropního-releasing faktoru (CRF) a gonadotropin-releasing hormonu (GRF) s následným poklesem cirkulujícího adrenokortikotropního hormonu (ACTH), endorfinu, folikulo-stimulačního (FSH), luteinizačního hormonu (LH) a antidiuretického hormonu (ADH). Naopak koncentrace prolaktinu a růstového hormonu mohou stoupat.

Respirační deprese je navozena snížením citlivosti dechového centra v prodloužené míše k parciálnímu tlaku CO_2 v arteriální krvi (paCO_2), tento útlum je závislý na velikosti dávky. Křivka ventilační odpovědi v závislosti na rostoucím paCO_2 se posouvá doprava a její strmost se oplošťuje. Respirační deprese je reakcí endogenních a exogenních opioidů s mí receptory. Centra odpovědná za frekvenci dýchání a závislost na CO_2 jsou umístěna ve ventromedulární části prodloužené míchy, nucleus coeruleus a nucleus tractus solitarius, částečně odpovědné jsou i mí receptory v kyfotickém tělísku. Dechový útlum je prohlubován spánkem s projevy obstrukční apnoe a pomalou frekvencí dýchání, která je pro účinek opioidů typická. Útlum kašlacího reflexu po podání opioidů je dán přímým působením na centrum pro kašel v prodloužené míše.

Působení mí agonistů na supraspinální úrovni (nucleus raphe pontis) vyvolává svalovou rigiditu, závislou na dávce (morfin 2mg/kg), s projevy zvýšeného tonu břišního svalstva a hrudní stěny. Snížená poddajnost (compliance) hrudníku může vést až ke znemožnění umělé

plicní ventilace. V některých případech se může vyskytnout myoklonus (náhlé krátké, mimovolní, jednotlivé nebo vícečetné kontrakce svalů nebo svalových skupin různé topografie) bez patologie na EEG.

Nezávisle na typu podaného opioidu a na způsobu podání je jedním z nežádoucích účinků během terapie opiody výskyt nauzey a/nebo zvracení. Centrum pro zvracení je drážděno stimuly z chemotaktické spouštěcí zóny v area postrema (přítomnost opioidních, dopaminergních, serotoninergních a acetylcholinergních receptorů), z oblasti faryngu, gastrointestinálního traktu, mediastina a vestibulokochleárního aparátu.

Centrálním a periferním účinkem (přítomnost μ , kappa a delta opioidních receptorů v CNS, míše a hladké svaloviny střeva) dochází k ovlivnění motility a sekrece v oblasti gastrointestinálního traktu (GIT). Podání μ agonistů vede ke snížení sekrece, motility GIT, snížení tonu dolního jícnového svěrače s příznaky gastroesofageálního refluxu. Výsledkem je navození konstipace a opožděného vyprazdňování žaludku se zvýšením rizika aspirace a regurgitace, terapeuticky lze tohoto efektu využít u profúzních průjmů. Zvýšený tonus žlučových cest a musculus sphincter Oddi se klinicky projeví příznaky biliární koliky (včetně elevace plasmatické amylázy a lipázy) nebo angíny pectoris.

Retence moči vzniká na základě zvýšeného tonu musculus detrusor a musculus sphincter uretrae (přítomnost μ a kappa receptorů). Nejvyšší výskyt močové retence je po spinálním podání opioidů.

Morfin nereceptorovým mechanismem v závislosti na dávce uvolňuje histamin z cirkulujících bazofilů a tkáňových mastocytů (kůže, plíce). Kožní projevy (urtika), zvýšení plicní vaskulární a snížení periferní vaskulární resistance souvisejí s množstvím uvolněného histaminu a vedou k menší hemodynamické stabilitě nemocných. Chronický abúzus může vést až k projevům plicního edému právě na podkladě zvýšené plicní vaskulární resistance. Stupeň histaminogeneze je jedním z faktorů pro výběr typu opioidu v závislosti na klinickém stavu nemocných.

Centrálně sympatolytický účinek, potencovaný uvolněným histaminem, vede ke snížení periferní cévní resistance a systémového krevního tlaku. Ovlivnění baroreceptorových reflexů se může projevit posturální hypotenzí. Bradykardie (sympatolytický a současně parasimpatikomimetický účinek) je léčebně využívána pro snížení spotřeby kyslíku myokardem. Morfin neovlivňuje srdeční kontraktilitu ani nemá přímý účinek na cévní zásobení mozku.

Změny, které se mohou vyskytnout při aplikaci opioidů jsou závislé na hodnotě paCO_2 . Hyperkapnie na základě hypoventilace vede k vasodilataci, ke zvýšení průtoku krve mozky, zvýšení tlaku mozkomíšního moku a intrakraniálního tlaku. Za normokapnie dochází ke snížení spotřeby kyslíku mozkovou tkání v závislosti na dávce, vysoké dávky navozují na EEG pomalou delta vlnovou aktivitu mozku.

Opioidy přecházejí přes placentu, u novorozence vzhledem k nízké clearance morfinu a nezralosti hematoencefalické bariéry mohou způsobit těžkou respirační depresi. Chronický abúzus vede k vyvolání fyzické závislosti u fětu.

2.6.2.5.1.2 Lékové interakce

Barbituráty, benzodiazepiny, tricyklická antidepresiva, inhibitory monoaminoxidázy a další léky s centrálně tlumivým účinkem působí synergicky. Sympatomimetika prohlubují analgetický efekt opioidů (klonidin). Význam cholinergního nervového systému v modulaci bolesti je patrný i ze skutečnosti, že fyzostigmin analgézii zvyšuje a atropin antagonizuje.

2.6.2.5.1.3 Předávkování

Základními projevy předávkování je trias: útlum dechové aktivity, mióza a kóma. Typickým dechovým vzorem pro opioidy je nízká dechová frekvence (pod 10 dechů za minutu), jednotlivý dechový objem je zpočátku ovlivněn málo. V počátečních fázích je frekvence ovlivnitelná verbální stimulací (dýchání na příkaz), při výskytu apnoe je však zapotřebí zahájit umělou plicní ventilaci a jakákoli stimulace je již neúčinná. Doprovodným příznakem předávkování je edém plic a komplikace spojené s neléčenou hypoventilací (křeče, hypoxické poškození mozku - mydriáza zornic, dysrytmie až zástava srdeční aktivity).

2.6.2.5.1.4 Farmakokinetika morfinu

2.6.2.5.1.4.1 Základní farmakokinetické údaje

Nejčastější cesty podání morfinu zahrnují perorální (p.o.-systémová dostupnost 20-30%), subkutánní (s.c.-jednodušší a méně bolestivá než intramuskulární), intramuskulární (i.m.), intravenózní (i.v.), epidurální a spinální aplikace. Po intravaskulárním podání je maximální analgetický účinek za 20 minut od podání, po intramuskulárním a subkutánním podání nastupuje účinek za 15-30 minut s maximem účinku za 45-90 minut, po perorálním za 40-60 minut. Trvání účinku je průměrně 4 hodiny.

Přepočet odpovídající dávky při užití různých způsobů aplikace je v poměru 1:2 - 1:3 při subkutánním / intravenózním způsobu : perorálnímu příjmu (10 mg s.c., i.v.morfinu = 20 - 30 mg p.o. morfinu). Tohoto schématu se využívá především při léčbě onkologické bolesti.

Distribuční objem je 3 - 4 l / kg. Ačkoliv maximální plasmatická koncentrace je dosažena po intravaskulární aplikaci během několika málo minut, maximální koncentrace v mozkomíšním moku je až za 15-30 minut. Příčinou je nízká rozpustnost v tucích, 90% ionizace při pH 7,4, vysoká vazba na bílkoviny (35%, převážně albumin) a rychlá konjugace s kyselinou glukuronovou. Poměr koncentrací mozkomíšního mok : plasma pro morfin je 0,46, pro morfin-3-glukuronid (M3G) 0,13, pro morfin-6-glukuronid (M6G) 0,12. Nástup koncentrace v mozkomíšním moku je urychlen při alkalóze (zvýšení neionizované frakce) a/nebo naopak při acidóze (hyperkapnie zvyšuje průtok krve mozky a tím i dodávku morfinu). Plasmatická koncentrace se zvyšuje při podání stejné dávky v závislosti na zvyšujícím se věku. Morfin se akumuluje v ledvinách, játrech a svalstvu.

Eliminační poločas pro morfin po i.v. podání je 114 minut (průměrně 1,7-3,3 hodiny, děti 3-5 hodin, dospělí do 60 let 2-4 hodiny, 60-80 let 4,5 hodiny), pro morfin-3-glukuronid (M3G) 173 minut. Pokles plasmatické koncentrace po počáteční distribuci jde na vrub metabolismu. Játerní clearance morfinu je vysoká s poměrem játerní extrakce 0,7. U novorozenců je snižená clearance morfinu a poločas eliminace je značně prodloužen.

Metabolismus probíhá zejména v játrech fází II (konjugací s kyselinou glukuronovou) za tvorby aktivních metabolitů - morfin-3-glukuronidu (M3G), morfin-6-glukuronidu (M6G). M6G je mí receptorový agonista s analgetickou potencí 46x větší než morfin při podání do mozkových komor, 3-4 x potentnější po subkutánním podání a 10-20 x po spinálním podání. M3G má antianalgetickou aktivitu. Glukuronidy morfinu jsou detekovatelné v plasmě za 1 minutu od podání a jejich koncentrace je v intervalu 90 minut 10x vyšší než

nemetabolizovaný morfin. Vzhledem k tomu, že M6G je vylučován ledvinami a při omezené funkci dochází ke kumulaci tohoto metabolitu a výskytu nežádoucích účinků mí agonistů, je nutno redukovat dávku morfinu dle glomerulární filtrace. Velikost glomerulární filtrace (GFR) 10-50 ml/min vyžaduje redukcí dávky na 75%, GFR pod 10 ml/min redukcí na 50%.

V menší míře vznikají další metabolity morfin-3,6-diglukuronid, morfin-3-éter sulfát, normorfin a jeho 3- a 6-glukuronidy. Metabolity morfinu se vážou na mí receptory kromě diamorfinu a M3G. Glukuronidizace může probíhat i extrahepatálně v ledvinách, střevě a plicích. Metabolismus probíhá i v CNS po podání do mozkových komor se morfin metabolizuje na M3G a M6G (37).

Hlavní cestou vylučování jsou ledviny, 10% z celkového množství je v nezměněné formě, 10% je ve formě M3G a M6G, 10% je vylučováno biliárním traktem.

2.6.2.5.1.5 Klinické využití morfinu

Klinické využití morfinu je v různých oborech. Je prostředkem k tlumení akutní a chronické bolesti. Při sedování pacientů v intenzivní medicíně a chronické resuscitační péči je analgetickou složkou. K použití v anestezii je nahrazován fentanylem a sufentanilem, naopak zůstává v premedikaci bolestivých stavů, nejčastěji v traumatologii. V současné době jeho obliba stoupá pro jeho ekonomickou nenáročnost a dobré zkušenosti s jeho používáním. Dávkování a užití morfinu je zachyceno v tabulce 2.6.2.5.1.5-1.

Tabulka 2.6.2-3 Dávkování a klinické použití morfinu

	aplikace	dávka (mg/kg)	způsob podávání	poznámka
premedikace nebolestivých stavů	i.m.	0,05-0,2	vede k prodlouženému vyvedení z anestézie	nahrazen p.o. benzodiazepiny
balancovaná anestezie	i.v.	0,1-1-2	nástup účinku 5 min maximální účinek 10-20 min. (hydrofilní s pomalým přestupem přes hematoencefalickou bariéru)	nepoužívá se vytěsňen jinými opioidy s lepší titrací a rychlejším nástupem
pooperační analgezie	i.v. i.m.	0,01-0,2 0,05-0,2	kontinuálně formou PCA* 4 hodinové intervaly	
onkologická bolest	p.o. s.c. i.v.		interval 4, 12, 24 hodin** kontinuálně kontinuálně	lék volby metoda volby u generalizovaných otoků, s poruchou koagulace a periferní cirkulace
analgezie kriticky nemocných	i.v.		titračním způsobem k dosažení cíleného stupně analgezie dle skórovacích schémat	nevýhoda přetrvávající účinku aktivních metabolitů s prodloužením doby umělé plicní ventilace, nutnost úpravy dávky při omezené funkci ledvin

* PCA -Patient- controlled analgesia

**12, 24 hodin u retardovaných forem

2.6.2.5.2 Fentanyl

Fentanyl je syntetický fenylypiperidin, čistý má opioidní agonista s 50-100x vyšší analgetickou potencí než morfin. Maximální sérová koncentrace po i.v. podání je za 3-5 minut. MEAC pro fentanyl je individuální a pohybuje se v rozmezí 0,23-1,3 ng/ml. Podobně jako ostatní opioidy, využívané během doplňované nebo kombinované epidurální a celkové anestézie, snižuje minimální alveolární koncentraci (MAC) inhalačních anestetik v závislosti na plasmatické koncentraci fentanylu v rozmezí 30-50%. Vysoké dávky vyvolávají bezvědomí (plasmatické koncentrace 15-25 ng/ml, což odpovídá dávce 50-150 ug / kg) při dobré hemodynamické stabilitě.

2.6.2.5.2.1 Systémové účinky

V závislosti na dávce dochází po podání fentanylu k poklesu mozkové aktivity. Na EEG pozorujeme zvýšení vln s pomalou frekvencí (delta vlny) a naopak pokles vysokofrekvenčních vln (alfa, beta vlny). Vzestup intrakraniálního tlaku a průtoku krve mozkem je spojeno s poklesem systémového krevního tlaku. Stejně jako u morfinu dochází při použití vysokých dávek (7-30 ug / kg) k centrálně navozené svalové rigiditě. U některých jedinců se může vyskytnout myoklonus na základě opioidy navozené blokády inhibičních sestupných motorických drah. Výskyt pruritu je obdobný jako po podání morfinu. Na rozdíl od morfinu může dojít k vyvolání kašle po podání fentanylu.

Útlum dýchání se projevuje za 3-5 minut od podání fentanylu a je spojen s jeho maximální plasmatickou koncentrací. Obdobně jako u morfinu dochází ke snížení citlivosti dechového centra k PaCO₂ a k posunu křivky ventilační odpovědi v závislosti na CO₂ doprava a k oploštění jejího tvaru. Respirační deprese je zvýrazněna při kombinaci fentanylu s jinými léky s tlumivým účinkem na dýchání, kombinace s benzodiazepiny (midazolam) snižuje práh k poklesu PaO₂ s prohloubením dechového útlumu nebo vyvolání apnoe v dávkách fentanylu relativně bezpečných.

Podávání samotného fentanylu je spojeno s hemodynamickou stabilitou s mírným poklesem srdeční frekvence bez uvolnění histaminu. Při současné kombinaci s jinými sedativy, hypnotiky nebo anestetiky však dochází k poklesu systémového krevního tlaku, srdeční kontraktility, srdečního výdeje a srdeční frekvence.

Obdobně jako u morfinu dochází k výskytu neusey a zvracení a ke snížení motility gastrointestinálního traktu a biliárního systému.

2.6.2.5.2.2 Farmakokinetika

Fentanyl je vysoce rozpustný v tucích, rychle přechází přes biologické membrány a dosahuje vyrovnání koncentrace dobře prokrvených orgánů s plasmou za 1,5 minuty. Poločas rychlé redistribuce je 1,2-1,9 minuty a pomalé 9,2-19 minut. Poločas eliminace je 3,1-6,6 hodiny. Po jednorázovém podání je jeho působení krátkodobé, při opakovaném nebo dlouhodobém podávání vede ke kumulaci. Fentanyl se váže na erythrocyty z 40%, rozdělovací koeficient krev/plasma je 1,1. 79-87% je vázáno na plazmatické bílkoviny, především na kyselý glykoprotein, méně na albumin (38).

Metabolismus je převážně v játrech, jaterní clearance je 8-21 ml/kg/min a je závislá na průtoku krve játry. N-dealkylací vzniká norfentanyl a hydroxylací norfentanylu hydroxypropionylfentanyl a hydroxypropionylnorfentanyl. Pouze 6% je v nezměněné formě vyloučeno močí.

2.6.2.5.2.3 Klinické využití fentanylu

Fentanyl je standardním opioidem celkové a regionální anestezie včetně premedikace, podávané u akutních výkonů těsně před operací. V léčbě plicního edému je součástí léčebné strategie. Při sedaci pacientů v intenzivní medicíně je fentanyl používán častěji pro své farmakokinetické vlastnosti než morfin, ačkoli náklady na tuto léčbu jsou přibližně sedmkrát vyšší. Výhodné náplastové formy zvyšují komfort paliativní onkologické léčby. Dobrá absorpce sliznicí představuje možný způsob nebolestivé premedikace u dětí a mentálně retardovaných pacientů. Dávkování a možnosti použití jsou shrnuty v tabulce 2.6.2.5.2.3-1.

Tabulka 2.6.2-4 Dávkování a klinické využití fentanylu

	způsob podání	dávka	nástup účinku	poznámka
premedikace	i.v. krátce před započetím anestézie transmukózně (nasálně, bukálně)	25-100 ug titračně 10-20 ug/kg	maximální účinek za 5 minut maximální účinek za 30 minut	
redukce reflexní odpovědi na intubaci a laryngoskopii	i.v.	1,5-5 ug/kg	3-5 minut před laryngoskopií	
balancovaná anestézie	i.v. i.v. kontinuálně	0,5-150 ug/kg 3-10 ug/kg/h	bolusy v rozmezí 20-30 minut	
neuroleptanalgezie	kombinace opioidu s neuroleptikem		droperidol + fentanyl	pro nežádoucí účinky neuroleptik nahrazena inhalačními anestetiky nebo benzodiazepiny
kardioanestézie	i.v.	50-100 ug/kg		
pooperační analgezie	i.v. cestou PCA i.v. kontinuálně	20-50 ug/kg/h 0,5-1,5 ug/kg	10-25 ug bolus 50-100 ug/kg/h	interval 5 min
onkologická bolest	transdermálně	25,50,75,100 ug/h a jejich kombinace	nástup účinku za 14-24 h	účinek do 72 hodin

2.6.2.5.3 Sufentanil

Sufentanil je thienylový derivát fentanylu, vysoce selektivní mí opioidní agonista. Je 2 000 – 4 000 x potentnější než morfin a 10–15 x než fentanyl. Maximální plasmatické koncentrace je dosaženo za 2-3 minuty. Změny na EEG jsou podobné jako u fentanylu. MEAC je 0,03 ng/l.

Snížení MAC volatilních anestetik je závislý na koncentraci a dosahuje až 89% (stropní efekt) při plasmatické koncentraci sufentanilu 1,4 ng/l.

2.6.2.5.3.1 Systémové účinky

Dávka 15 ug/kg navozuje na EEG pouze pomalou delta aktivitu. Rigidita hrudníku a myoklonus nastává při dávce 1-2 ug/kg. Zvýšení intracerebrálního tlaku a pokles perfúzního tlaku jsou spojeny podobně jako u fentanylu s poklesem systémového krevního tlaku. Zároveň dochází ke snížení metabolismu mozkové buňky.

Obdobně jako ostatní mí agonisté navozuje sufentanil v závislosti na dávce útlum dýchání. Snížení dechové frekvence vede ke snížení minutové ventilace, zvláště v kombinaci s dalšími sedativy, hypnotiky, anestetiky a centrálně tlumivými léky. Křivka ventilační odpovědi v závislosti na PaCO₂ je méně oploštělá než u fentanylu.

Hemodynamická stabilita je obdobná jako u fentanylu, dávky do 30 ug/kg jsou používány v kardioanestézii. Mírný pokles systémového krevního tlaku je dán sníženou aktivitou sympatického nervového systému. Kombinace s vekuroniem může vyvolat bradykardii až srdeční zástavu a vést k dalšímu poklesu systémového krevního tlaku. Synergické působení látek s centrálně tlumivým účinkem je obdobné jako u fentanylu.

2.6.2.5.3.2 Farmakokinetika

Sufentanil je vysoce rozpustný v tucích, váže se v 92 % na plasmatické bílkoviny, převážně kyselý glykoprotein a 98% léku je očištěno z plasmy za 30 minut. Poločas rychlé distribuce je 1,4 minuty, pomalé 17,7 minut. Poločas eliminace je 2,2-4,6 hodin. Sufentanil se z 22% váže na erytrocyty, rozdělovací koeficient krev:plasma je 0,7.

Vysoká jaterní clearance je obdobná jako u fentanylu. Metabolismus v játrech zahrnuje N-dealkylaci a O-demetylací. U nemocných s omezením jaterních funkcí (cirhóza jater) nedochází k ovlivnění farmakologických parametrů (39).

2.6.2.5.3.3 Klinické použití sufentanilu

Nejsilnější opioid v anestezii s hemodynamickou stabilitou a krátkou dobou působení je v současné době opioidem volby během vysoce bolestivých výkonů s požadavkem na oběhovou stabilitu (kardiochirurgie, pacienti se srdeční subkompenzací nebo chronickým srdečním selháváním). Je jediným opioidem schváleným pro subarachnoidální blokády. Sedace kombinací sufentanilu s midazolamem je výhodná při krátkodobé umělé plicní ventilaci s rychlým zotavením, které umožňuje každodenní testování stavu vědomí u pacientů v neurochirurgii a usnadňuje odpojování od ventilátoru. Dávkování a využití sufentanilu je shrnuto v tabulce 2.6.2.5.3.3-1.

Tabulka 2.6.2-5 Dávkování a klinické využití sufentanilu

	způsob podání	dávka	časové údaje	poznámka
snížení reflexní odpovědi na intubaci a laryngoskopii	i.v.	0,3-1 ug/kg	1-3 minuty před laryngoskopií	i v těchto dávkách může dojít k svalové rigiditě
balancovaná anestezie	i.v. kontinuálně	0,1-1 ug/kg 0,3-0,5 ug/kg/h	opakované bolusy po 20 min	
kardioanestezie	i.v.	10-30 ug/kg		
intenzivní péče	i.v. kontinuálně		titračně k dosažení žádoucího efektu	nejčastěji v kombinaci s benzodiazepiny, cesta analgezie a sedace je oddělená

2.6.3 Lokální anestetika

2.6.3.1 Definice, charakteristika skupiny látek

Lokální anestetika jsou látky, reverzibilně blokující vznik a šíření impulzů vzrušivými tkáněmi (periferní nervy, míšní kořeny, mícha, srdeční, hladký a příčně pruhovaný sval a mozek). Klinickým výsledkem je stupňovité navození analgésie, anestézie, parézy až paralýzy oblasti, odpovídají inervaci nervové struktury, která je lokálním anestetikem ovlivněná.

Lidokain, trimekain a prokain mají analgetické účinky i po systémovém (intravenózním podání), schopnost lidokainu a trimekainu tlumit kašlací reflex a reflexně navozený bronchospasmus se využívá před intubací a extubací.

Molekula lokálních anestetik je tvořena hydrofilní částí (terciární amin, obvykle diethylamin), lipofilní částí (aromatický kruh) a spojovacím alkylovým řetězcem. Lokální anestetika jsou slabé zásady, reagující s kyselinami za tvorby ve vodě rozpustných solí a ve formě solí - hydrochloridů jsou také vyráběna. pH vyráběných lokálních anestetik je 4,4 - 6 a je spojeno s větší stabilitou roztoku a možností přidání adrenalinu, v zásaditém prostředí dochází k oxidaci katecholaminů. Současně dochází ke snížené účinnosti, prodloužení nástupu účinku a zkrácení doby trvání efektu. Část hydrochloridové soli ionizuje ve vodné fázi na pozitivně nabitý (BH^+) kvartérní amin a chloridový iont, část zůstává ve formě neionizovaného (B) terciárního aminu (schopná přechodu přes biologické membrány). Podíl obou částí je závislý na pKa (pro lokální anestetika 7,7-9,1), disociační konstantě a pH prostředí. Čím nižší je pH prostředí, tím větší je podíl ionizované části lokálního anestetika. Acidóza zánětlivé oblasti způsobí špatný průnik přes membrány a minimalizaci účinku lokálního anestetika. Lipofilní část je odpovědná za vazbu na specifické receptory s vyvoláním vlastní blokády přenosu. Struktura spojovacího řetězce a lipofilní části umožňuje zařadit lokální anestetika do dvou skupin.

2.6.3.2 Rozdělení lokálních anestetik

2.6.3.2.1 Aminoamidy, amidová lokální anestetika

Spojovací řetězec je tvořen amidovou vazbou, lipofilní část derivátem anilínu. Metabolismus probíhá v játrech.

2.6.3.2 Aminoestery, esterová lokální anestetika

Spojovací řetězec obsahuje esterovou vazbu, lipofilní část je derivátem kyseliny benzoové. Jsou metabolizována plasmatickou a jaterní cholinesterázou.

Tabulka 2.6.3-1 Farmakologické parametry lokálních anestetik (40)

látka	potence	nástup účinku	trvání účinku (min)*	maximální doporučená jednorázová dávka (dospělý, mg)	pKa	rozdělovací koeficient	vazba na bílkoviny (%)
estery							
prokain	1	pomalý	45-60	500	8,9	0,02	6
chloroprokain	1	rychlý	30-45	600	8,7	0,14	-
tetrakain	8	pomalý	60-180	100	8,5		76
amidy							
lidokain	2	rychlý	60-120	200/500**	7,9	2,9	64
mepivakain	2	rychlý	90-180	300/500**	7,6	0,8	78
bupivakain	8	střední	240-480	150	8,1	27,5	96
etidokain	6	rychlý	240-480	300	7,7	141	94
prilokain	2	rychlý	60-120	400/600**	7,9	0,9	55
ropivakain	8	střední	180-600	300	8,1	141	95
levobupivakain	4	střední	360-540	150	8,1	?	96

*první číslo v položce délka účinku je průměrná doba účinku lokálního anestetika po epidurálním podání, druhé číslo po periferní nervové blokádě

**maximální dávka bez/s adrenalinem

2.6.3.3 Fyzikálně chemické vlastnosti lokálních anestetik

Vlastnosti lokálních anestetik závisí na molekulární struktuře. Její ovlivnění může způsobit změnu vlastností. Zvýšení rozpustnosti v tucích a lokálně anestetické účinnosti je dáno navázáním alkylové skupiny na aromatický kruh nebo terciární amin. Prodloužení spojovacího řetězce vede ke zvýšení účinnosti spolu se zvýšenou toxicitou. Snížení systémové toxicity může být dáno usnadněným metabolismem ethyl esterové skupiny (prokain, chloroprokain). Přítomnost asymetrického uhlíku lokálního anestetika umožnila využití

levotočivých optických izomérů racemické směsi s výhodnějšími klinickými účinky a menší toxicitou (ropivakain, levobupivakain). Deriváty parabenu (methylparaben, ethylparaben, propylparaben), využívané jako antimikrobiální součást roztoku, jsou potentními alergeny a jsou nejčastější příčinou vzniku alergických reakcí u amidových anestetik.

Rychlost nástupu účinku je dána množstvím neionizované části lokálního anestetika, která přechází přes axonální membránu (axolemu), eventuelně myelinovou pochvu a endo-, peri- a epineurium a okolní tkáň nervu. Neionizovaná část je odpovědná za vazbu na hranici sodíkových kanálů s lipidovou vrstvou membrány axonu. Ionizovaná část prochází sodíkovými kanály a váže se na specifické receptory na vnitřní straně kanálu nebo uvnitř kanálu.

2.6.3.4 Mechanismus účinku lokálních anestetik

Schopnost nervové tkáně reagovat na fyzikálně chemické změny uvnitř a vně organismu rychlou změnou klidového membránového potenciálu vede ke vzniku a šíření akčního potenciálu axolemou na její konec s uvolněním neurotransmiterů a vyvoláním účinku efektorových buněk.

Klidový elektrochemický potenciál membrány (rozdíl napětí na biologické membráně daný rozdílnou koncentrací iontů vně a uvnitř membrány, -70 mV) je na adenosin trifosfátu (ATP) závislý aktivní transport a specifická permeabilita membrány pro ionty s cílem dosažení vysoké koncentrace kaliových iontů uvnitř buňky a sodíkových vně buňky.

Šíření akčního potenciálu je závislé na přítomnosti kanálů, reagujících na změnu napětí na membráně (dále napěťové kanály) a regulujících propustnost sodíku, kalia a kalcia (depolarizace vede ke zvýšené propustnosti pro sodík a zvýšení jeho koncentrace dle koncentračního gradientu, repolarizace uzavírá sodíkové kanály, otevírá kanály pro kalium, které proudí dle svého koncentračního gradientu vně buňky). Schopnost kanálu reagovat na změny napětí je dána vnitřní elektrickou aktivitou makromolekul tvořících kanál s následnou změnou tvaru kanálu. Zvyšování potenciálu z -70 mV na -55 mV kanál otevírá (otevřený kanál), snižování potenciálu z maximální hodnoty během depolarizace k hodnotě klidového potenciálu kanál inaktivuje (inaktivní kanál, neumožní otevření kanálu, je napěťově a časově závislý), stav kanálu mezi hodnotami -70 mV a -55 mV označujeme jako uzavřený kanál. V případě otevření sodíkového kanálu se průnik sodíkového iontu zvýší 500-5 000x, kaliový

kanál zvyšuje průchod kalia jen 30x. K nastolení výchozích hodnot koncentrací iontů dochází po skončení repolarizace na základě aktivního, energeticky náročného transportu.

Akční potenciál vzniká a šíří se jen při dosažení prahových hodnot vyvolávajících otevření kanálů, nižší hodnoty k depolarizaci membrány nevedou. Hovoříme o reakci vše nebo nic. Vnější a vnitřní vrstva membrány je negativnější než lipidová vnitřní vrstva a vede ve svém důsledku ke zvýšení koncentrace kationtů v jejím okolí s následným vznikem elektrického napětí na této bariéře.

Lokální anestetikum v ionizované formě (kationt BH^+) se chová stejně. Pokud dojde k jeho působení vně membrány (aromatická lipofilní část molekuly), zvyšuje pozitivní náboj na této straně a vyvolává tzv. hyperpolarizaci membrány, naopak na vnitřní straně snižuje rozdíl v napětí a neumožňuje dosažení klidového potenciálu (-70 mV). V obou případech sodíkové kanály zůstávají v inaktivním stavu a nemohou být otevřeny pro vstup sodíku do buňky. Na základě reakce vše nebo nic nevzniká dostatečná hodnota elektrických napěťových změn membrány a tudíž k šíření potenciálu nedochází.

Lokální anestetika v neionizované formě (B) zřejmě působí mechanismem změny objemu membrány po jejich navázání ve střední lipidové vrstvě a mechanicky zužují iontové kanály se snížením množství prostupujících iontů a ovlivněním velikosti změny napětí.

Přítomnost specifických receptorů v napěťových kanálech (na vnitřním ústí kanálu - ionizovaná anestetika, na hranici mezi kanálem a lipidovou vrstvou membrány - neionizovaná lokální anestetika) po reakci s lokálním anestetikem vedou ke změně konfigurace makromolekul kanálu a k ovlivnění prostupnosti sodíku tímto kanálem. K navázání ionizovaného lokálního anestetika na receptory uvnitř kanálu dochází jednak ve stavu otevřeného kanálu, snížení účinku disociací lokálního anestetika od receptoru je vázáno opět na otevřený kanál (frekvenčně závislý blok, kdy vzniká intenzivnější a rychlejší nástup bloku a současně pomalejší odeznění při současné stimulaci nervu). Reakce lokálního anestetika může proběhnout i s receptorem v klidovém stavu, následně nedojde k jeho otevření.

Lokální anestetikum působí na iontové kanály v otevřeném, inaktivovaném i klidovém stavu, jeho účinek je závislý na frekvenci šíření akčního potenciálu a ve výsledku vede ke vzniku diferencovaného bloku jednotlivých typů nervových vláken jednoho nervu.

Diferenční blok zahrnuje diferencovaný čas nástupu bloku (od nejkratšího po nejdelší v pořadí sympatický nervový systém - B, C vlákna, vedení bolesti, dotyku a teploty - A delta, C vlákna, motorická blokáda - A alfa, A beta vlákna), závislost blokády na koncentraci

lokálního anestetika (nižší koncentrace například motorickou blokádu vůbec nevyvolají), typu zvolené regionální anestezie (výše analgezie a vnímání chladu je u spinální anestezie stejná, u epidurální anestezie je analgezie rozšířena více kraniálně) (41).

Šíření akčního potenciálu se liší u nemyelinizovaného a myelinizovaného vlákna. Nervové vlákno je myelinem v daném úseku izolováno a k šíření vzruchu dochází saltatorně, skokem. V úsecích, kde myelin chybí (Ranvierovy zářezy), je vysoká koncentrace napěťových kanálů a přeskokování myelinových úseků šíření vzruchu urychluje. Rozdílná síla nervových vláken (od nejsilnějšího po nejslabší A alfa, beta, gamma, delta, B, C) a přítomnost myelinu (A, B vlákna) je základem dělení nervových vláken. Blokáda přenosu vzruchu u myelinizovaných vláken nastává při ovlivnění minimálně 3 Ranvierových zářezů, jejichž vzdálenost je úměrná síle vlákna. Slabší vlákna jsou ovlivnitelná snáze než silná, k blokáde přenosu dochází při nižších koncentracích lokálního anestetika než u silných vláken. Rychlost nástupu bloku závisí na průniku lokálního anestetika bariérami, nemyelinizovaná vlákna jsou ovlivněna mnohem rychleji než silná A vlákna, kde rychlost nástupu blokády závisí na pK_a , rozdělovacím koeficientu a koncentračním gradientu.

Čím nižší je pK_a , čím vyšší je hodnota rozdělovacího koeficientu v tucích a čím větší je koncentrační rozdíl lokálního anestetika na membráně, tím rychlejší je nástup účinku lokálního anestetika u vlákna typu A. Lokální anestetika málo rozpustná v tucích s hodnotou pK_a blízkí se hodnotě pH v nízké koncentraci vyvolají blokádu přednostně slabých nemyelinizovaných vláken a u silných myelinizovaných se nemusí vůbec svým účinkem uplatnit.

Blokáda šíření vzruchů je závislá na typu a tloušťce nervového vlákna, struktuře nervu, množství bariér před cílovými strukturami, přítomnosti myelinové pochvy, frekvenci šíření vzruchů (vyšší u sensorických než motorických vláken), koncentraci lokálního anestetika, množství specifických receptorů, fyzikálně chemických vlastnostech lokálního anestetika a zejména na délce vlákna a počtu Ranvierových zářezů, které jsou daným lokálním anestetikem ovlivňovány.

2.6.3.5 Farmakokinetika

2.6.3.5.1 Absorpce

Absorpce nervovou strukturou je ovlivněna vzdáleností místa podání k nervové tkáni při využívání různých technik aplikace lokálních anestetik, proto šíření anestetika k nervům je podmíněno určitým minimálním objemem lokálního anestetika a zároveň minimální koncentrací lokálního anestetika při průniku přes množství bariér a na základě fyzikálně chemických vlastností lokálních anestetik i na schopnosti difúze (tetrakain s vysokou pKa je vysoce účinný po podání do mozkomíšního moku, zatímco po jiném způsobu podání je jeho účinek vzhledem k minimální difúzi zanedbatelný).

Ovlivnění difúze lze změnou pH přípravku. Alkalizace urychluje difúzi (zvýší podíl neionizované části), acidóza tkání snižuje difúzi až znemožňuje klinický účinek, acidóza buněk (laktátová) vede ke zvýšení ionizované části anestetika spojené s prohloubením a prodloužením účinku, acidóza plasmy vede ke snížení vazby na bílkoviny a zvýšení podílu volné části anestetika s možnými toxickými projevy. Acidifikace anestetika z důvodu kombinace s adrenalinem sice prodlouží nástup účinku, ale vzhledem k vasokonstrikci cév v místě aplikace dojde zároveň ke snížení absorbované části do systémového řečiště. Zvýšená koncentrace přípravku umožní zvýšeným koncentračním gradientem rychlejší nástup účinku, zvýšení rozpustnosti v tukách umožní rychlejší difúzi, větší rozsah vazby na receptory a nespecifická vazební místa v lipidové části membrány a okolí nervu, která mohou sloužit jako depo a souvisí s prodloužením účinku anestetika. V neposlední řadě je rychlost absorpce úměrná velikosti srdečního výdeje.

Konečné množství lokálního anestetika je dáno vazbou na tkáň v okolí nervu, jejich charakterem a množstvím (tuková, svalová a pojivová tkáň) a vstřebáním anestetika do krve a lymfy s eventuelními systémovými účinky. Jejich závažnost je dána velikostí dávky i místem aplikace (interkostální > kaudální > epidurální > brachiální plexus > nervus ischiadikus/femoralis). Množství vstřebeného lokálního anestetika a nepřímo doba působení lokálního anestetika je ovlivnitelná přidáním vasokonstrikčních látek a jeho fyzikálně chemickými vlastnostmi (lokálně vasodilatační účinky bupivakainu a etidokainu). Ovlivnění periferních částí nervu (motorická vlákna) vyšší koncentrací lokálního anestetika než centrálních, sensorických vláken, vede u silných nervů k přednostnímu ovlivnění motoriky (paréza).

2.6.3.5.2 Distribuce a eliminace

Lokální anestetikum po systémové absorpci je přednostně vychytáváno plicní tkání, dále přechází do orgánů bohatě zásobených krví (mozek, srdce, ledviny) a nakonec do málo perfundovaných orgánů. Systémové účinky závisí na vazbě na bílkoviny (tedy na množství volné, nevázané části) a na počtu vazebných míst při vysokých dávkách lokálního anestetika. Amidová anestetika jsou vázána na A1-kyselý glykoprotein (AAG), méně na albumin (významné u stavů s nízkou hladinou AAG).

Amidová anestetika jsou metabolizována játry s vysokou clearance. Vzniká aminokarboxylová kyselina a deriváty cyklického anilinu, další reakce zahrnují hydroxylaci anilinu a N-dealkylaci aminokarboxylové kyseliny. Metabolismus je závislý na průtoku krve játry (úměrný velikosti srdečního výdeje, jiné současně podávané léky - anestetika, cimetidin, propranolol průtok krve snižují).

Metabolismus amidových anestetik je pomalejší než esterových s možnou vyšší systémovou toxicitou a kumulací. Významným aktivním metabolitem lidokainu (obdobná potence) je monoethylglycinexylidid (MEGX), vzniklý N-deethylací. Vzhledem k tomu, že množství tohoto metabolitu je závislé na metabolismu jater a průtoku krve játry, stanovení hladin tohoto metabolitu po podání známé hodnoty lidokainu je součástí neinvazivní metody stanovující velikost srdečního výdeje a průtok krve játry.

Aminoestery jsou degradovány plasmatickými a jaterními cholinesterázami (významné u stavů s atypickou nebo deficitní plasmatickou cholinesterázou - novorozenci, těhotné, stavy s omezením funkce jater a ledvin). Délka trvání účinku esterů je potom závislá na době, za kterou dojde k absorpci anestetika do krve a následné eliminaci cholinesterázami.

2.6.3.6 Účinky lokálních anestetik systémově

Kardiovaskulární účinky se projeví jako pokles inotropie, chronotropie a bathmotropie myokardu (závislý na velikosti dávky), těchto účinků se využívá léčebně v rámci rozšířené kardiopulmonální resuscitace v léčbě komorové fibrilace, bezpulsové komorové tachykardie a v léčbě tachykardií podáváním lidokainu, trimekainu (kategorie IIb, přijatelné, s určitou pravděpodobností prospěšné).

Vasodilatace v oblasti ovlivněné bloádou včetně splanchniku vede k vasokonstrikci v oblastech ostatních, velikost středního arteriálního tlaku je závislá na rozsahu obou oblastí a jejich vzájemném poměru (bloáda horní končetiny při periferním nervovém bloku střední

arteriální tlak neovlivní, naopak blokáda subarachnoidální dosahující výše Th 10 je spojena s poklesem tlaku). Z dalších účinků se jedná o vasokonstrikci placentárního řečiště a zvýšení děložní kontraktility.

Alergické reakce (pozitivní kožní test) na lokální anestetika jsou řídké (více na esterová než amidová), častěji dochází k reakcím na deriváty parabenů, obsažených v přípravcích pro jejich bakteriostatické a fungistatické účinky.

Vysokou koncentrací lokálního anestetika nebo nepřímo navozenou vysokou koncentrací lokálního anestetika při použití supertenkých spinálních jehel nebo katétrů s pomalou aplikací a následnou relativně vysokou koncentrací na malou oblast nervové tkáně může dojít k neurotoxicitě, která byla popisována u kontinuálních subarachnoidálních blokád vysokými koncentracemi lokálních anestetik. Chemická neuritis zřejmě vzniká chemickou iritací (dezinfekce) se vznikem aseptického zánětu, další poškození nervů může být vyvoláno tlakem, hypotenzí na podkladě ischemie, intraneurálním podáním nebo přímým poškozením jehlou nebo katétrem.

Systémová toxicita, nejčastěji způsobená přímou aplikací do intravaskulárního prostoru nebo neadekvátně vysokou dávkou, je dána faktem, že lokální anestetika ovlivňují veškeré vzrušivé tkáně s klinickými projevy ze strany centrálního nervového systému (CNS) a funkce myokardu. Intraarteriální podání velmi malých dávek vede k okamžitým velmi dramaticky probíhajícím toxickým reakcím. CNS toxicita je závislá na koncentraci lokálního anestetika v mozku. Při nízkých hladinách dochází ke stimulaci a excitaci, projevující se kvalitativní změnou vědomí a chování (opilecké chování, rozmazaná řeč, tinitus, vertigo, bolest hlavy, sluchové a zrakové halucinace, typická kovová pachuť na jazyku, tuhnutí okolí úst), vyšší hladiny vedou k pocitům slabosti, pocení, zblednutí a dochází ke kvantitativním změnám vědomí s přechodem do bezvědomí, dochází k zástavě dechu a oběhu. Často se vyskytují generalizované tonicko-klonické křeče. Acidóza vnitřního prostředí toxicitu prohlubuje, naopak snížení toxického účinku je patrné po podání barbiturátů, benzodiazepinů a inhalačních anestetik.

Kardiotoxicita, podobně jako neurotoxicita, je závislá na hladině lokálního anestetika, i zde zpočátku dochází ke stimulaci myokardu s následnou depresí. Dysrytmie, hypotenze, pokles srdečního výdeje na podkladě snížené inotropie, chronotropie a bathmotropie souvisejí se snížením přenosu vzruchů blokádou sodíkových kanálů v průběhu systoly a s pomalou disociací od receptorů v průběhu diastoly. Afinita vazebního místa pro lokální anestetika v sodíkovém kanálu záleží na stavu kanálu, je vyšší, je-li kanál v inaktivovaném stavu

(systola), nižší, je-li kanál uzavřen. Lokální anestetika s vysokou vazebnou schopností (bupivakain 70x vyšší schopnost než lidokain) při vysokých srdečních frekvencích a zkrácení trvání diastoly nemohou svá vazebná místa opustit (kumulace v sodíkových kanálech) a dochází k prodlouženému toxickému účinku, špatně ovlivnitelnému resuscitací (bupivakain má sníženou disociaci již při frekvenci nad 60/min – doba zotavení je 1100 ms, u lidokainu doba zotavení z blokády je 300 ms, ke kumulaci nedochází při srdeční frekvenci do 200 tepů/minutu). Inhibice sodíkového proudu vede ke zpomalení vedení vzruchu (prodloužení intervalů PR, QRS), může dojít k re-entry. Inotropie myokardu se snižuje. Mezi jednotlivými druhy lokálních anestetik existují z hlediska kardiotoxicity významné rozdíly, některé látky působí více na převodní systém (bupivakain), jiné ovlivňují zejména inotropii myokardu (lidokain). Toxicitu prohlubuje hypoxie, acidóza, hyperkalémie a těhotenství.

Z dalších projevů systémové toxicity je methemoglobinemie, objevující se po podání více než 500 mg prilokainu (metabolit o-toluidin, silné oxidační činidlo).

Dlouhodobé kontinuální podávání vede ke vzniku tachyfylaxe (zřejmě v důsledku poklesu lokálního pH se zvýšením ionizované části anestetika a následně nižší difúzí), z tohoto důvodu je vhodná kombinace s opioidem, který vznik tachyfylaxe zpomalí.

2.6.3.7 Zástupci amidových lokálních anestetik ve vztahu ke studii

2.6.3.7.1 Lidokain

Amidové lokální anestetikum s rychlým nástupem účinku a středně dlouhým trváním, relativní potence 2. Je vhodné pro všechny typy regionálních technik. Metabolismem vzniká farmakologicky aktivní metabolit monoetylglycinoxylidid (MEGX), jehož účinnost je téměř ekvipotentní s lidokainem, dosahuje z 1/6 až 1/4 hladin lidokainu s přibližně stejným poločasem. U pacientů se srdečním selháním dochází k jeho kumulaci, což může přispívat k toxicitě lidokainu.

Lidokain vyvolává bradykardii, přechodně prodlužuje interval AH, neovlivňuje intervaly HV a QRS, síňová kardiostimulace nezhoršuje vedení komorami. Doba zotavení sodíkového kanálu z blokády vyvolané lidokainem je 300 ms, nedochází ke kumulaci v sodíkovém kanálu, resuscitace oběhu je snazší. Působení na myokard je charakterizováno snížením kontraktility a vasodilací.

2.6.3.7.2 Trimekain

Trimecain je methylderivát lidokainu s vyšší lipofilitou, účinky i použitím podobný lidokainu. Jedná se o látku československé provenience. Anestetický účinek nastupuje do patnácti minut, trvá 60-90 minut. Trimekain je metabolizován v játrech a vylučuje se ledvinami z 10% nezměněn, z 90% ve formě metabolitů. Biologický poločas v organismu je přibližně 90 minut. Účinná látka prochází hematoencefalickou a placentární bariérou. Kyselé pH tkáně při zánětu snižuje jeho účinnost, alkalemie jeho působení mírně zesiluje.

Používá se v topické, infiltrační, regionální, povrchové slizniční a intravenózní anestezii, při profylaxi a terapii komorových tachykardií.

Plasmatickou hladinu zvyšují betablokátoři, cimetidin a halotan, snižují ji barbituráty, fenytoin a rifampicin. Místně anestetický účinek je snižován glukózou, kalciumem a vasodilatanciemi, zvyšován thiaminem a desoxykortikosteronacetátem. Vyšší dávky přípravku mohou zvyšovat účinnost a toxicitu antiarytmik, kardiotonik, vasodilatancií a antihypertenziv.

2.6.3.7.3 Bupivakain

Amidové lokální anestetikum se středně rychlým až pomalým nástupem účinku a dlouhým trváním, relativní potence 8 (ve srovnání s prokainem, jehož účinnost je 1).

S výjimkou intravenózní regionální anestezie a topického znečistlivění je vhodný pro všechny typy regionální anestezie. Jeho účinek na vedení vzruchu v srdci je ze všech lokálních anestetik nejvyšší, prodlužuje intervaly HV a QRS. Doba zotavení sodíkového kanálu je 1 100 ms, při srdeční frekvenci nad 55 / minutu dochází k jeho kumulaci. Adrenalin zhoršuje blokádu sodíkových kanálů. Často vznikají poruchy rytmu a re-entry, společně s depresí inotropie jsou resuscitace oběhu problematické a dlouhodobé (42).

2.7 Výhodnost regionální analgezie, vliv na mortalitu a morbiditu

2.7.1 Koagulace

Rozvoj stresové reakce v důsledku operace souvisí se zvýšeným rizikem trombózy na podkladě fibrinolýzy s posunem na stranu hyperkoagulace. Dochází ke zvýšení koncentrace von Willebrandova faktoru a faktoru VIII. aktivací beta-adrenergických receptorů. Vzestup koncentrace fibrinogenu (protein akutní fáze) je zřejmě na podkladě uvolnění řady cytokinů, zejména interleukinu-6 a TNF.

Regionální anestezie má preventivní účinek proti vzestupu koncentrace inhibitoru aktivátoru plasminogenu 1 s nižší incidencí pooperační trombózy (43). U operací dolních končetin pro stenózy tepen byla statisticky významná redukce tromboembolií, regraftingu nebo amputací dolních končetin, pokud byla provedena operace v epidurální anestezii (44, 45).

2.7.2 Gastrointestinální systém

Snížením sympatikotonie použitím neuroaxiálních blokády dochází ke zlepšené motilitě a perfúzi střeva (ultrazvukové měření) s profylaktickým působením proti rozvoji pooperačního ileu.

Pozitivní účinek byl popsán především u epidurálně podávaných lokálních anestetik. V případě epidurálně podávaného lidokainu u krys byla zrychlena motilita střeva, vystaveného ischemii (46).

V případě epidurálního přidání opioidů k bupivakainu došlo ke statisticky významnému prodloužení normalizace funkce gastrointestinálního traktu (GIT), zároveň signifikantně vzrostl výskyt svědění bez ovlivnění bolestivosti (47).

Hrudní epidurální analgezie kombinací bupivakain 0,125% s fentanylem ve srovnání s PCA opioidy prokázala statisticky významné zkrácení pobytu na jednotce intenzivní péče, dobu podávání antibiotik, dřívější zahájení enterální výživy a snížení insuficience anastomóz po operacích horního a dolního GIT (48). Naopak v pokusu na psech byla prokázána propulsivní peristaltika se střevní intussusepcí a zvýšená dehiscence anastomóz, návrat střevní funkce byla zkrácena bez ovlivnění vyprazdňování žaludku. V této studii však bylo zahrnuto malé množství psů (49). Pooperačně sledované známky střevní slizniční ischemie (pH < 7,32 a PiCO₂) u pacientů s hrudní epidurální anestezii oproti celkové anestezii prokázaly stabilní viscerální perfúzi v průběhu chirurgického stresu u pacientů s hrudní epidurální anestezii (50).

2.7.3 Plicní funkce

Operace hrudníku a v nadbřišku jsou spojeny se snížením pooperačních plicních funkcí v důsledku bolesti, abnormální funkce bránice a snížené poddajnosti hrudníku a břicha, tato fáze začíná operační incisí a přetrvává 7-14 dnů po výkonu. Pokles funkční reziduální kapacity vede k atelektázám a ventilačně-perfúzním abnormalitám s následnou hypoxemií, pneumonií a dalšími komplikacemi, obzvláště u pacientů s plicní symptomatologií před operací, ve vyšším věku, u obézních a po výkonech hrudních a v nadbřišku (51, 52).

Závěry studií poukazují spíše na lepší analgezii u hrudní epidurální analgezie než zlepšení výsledků a snížení komplikací. Nebylo prokázáno statisticky významné snížení výskytu plicních atelektáz, ačkoli ve srovnání s PCA byla epidurální analgezie mnohem efektivnější během mobilizace - "dynamická analgezie" (53).

2.7.4 Febrilní odpověď

Epidurální analgezie lokálními anestetiky nebo kombinací lokálního anestetika s opioidem neovlivňuje febrilní reakci organismu na probíhající infekci, naopak intravenózně podávané opioidy snižují teplotu jádra během infekce centrálním mechanismem. Tento vzestup nad normální teplotu jádra je snížen 2-5x dle hodnoty naměřené teploty (2x při 38 °C, 5x při teplotě 38,5 °C) (54).

2.7.5 Vliv na ischemii myokardu

Sympatikem navozená snížená dodávka kyslíku do myokardu a současně navozený hyperkoagulační stav je hlavním faktorem zvyšující kardiální pooperační morbiditu.

Vysoká hrudní epidurální analgezie (Th 1-6) α lytickým účinkem zvyšuje vnitřní průměr stenotických epikardiálních arterií bez ovlivnění průměru nestenotických arterií se zvýšením průtoku krve stenotickými koronárními arteriemi (55). Blokáda kardiální sympatické inervace lokálními anestetiky snižuje poststenotickou koronární vasokonstriktci a myokardiální ischemii i v případech poklesu systémového tlaku v relativně normotenzních hodnotách (56), zajišťuje pooperační hemodynamickou stabilitu s vyššími plnicími tlaky a nižším výskytem tachykardie (57), efektivně blokuje neuroendokrinní stresovou odpověď (58).

Lumbální epidurální analgezie snižuje bolestivost a chirurgický stres, během hypotenze však netlumí zvýšenou sympatikotonií s možným vývojem myokardiální ischemie.

Hrudní epidurální analgezie minimálně 48 hodin po operaci u vysoce rizikových pacientů po rozsáhlých výkonech snižuje pooperační kardiální morbiditu (59, 60, 61).

2.8 Indikace a kontraindikace k provedení regionální anestezie-analgezie

2.8.1 Indikace

Indikace k epidurální anestezii / analgezii vyplývají spíše ze zvyklostí pracoviště, souhlasu pacienta a chirurga a z využití této metody i pro pooperační analgezii vzhledem k ekonomické náročnosti. Metodu regionální anestezie volíme pro delší výkony, charakterizované velkou pooperační bolestivostí (thorakotomie, nefrektomie, rozsáhlé laparotomie, cévní operace dolních končetin), pokud nejsou kontraindikace k provedení.

Výsledky studií srovnávajících jednotlivé metody anestezie - analgezie jsou spíše kontroverzní. Ovlivnění klinického stavu pacientů při využití epidurální anestezie / analgezie bylo prokázáno pouze u výkonů na břišní aortě, kdy byla signifikantně snížena incidence smrti a život ohrožujících komplikací, a to z důvodu poklesu výskytu infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a respiračního selhání, zároveň došlo ke zkrácení doby umělé plicní ventilace a pobytu na jednotce intenzivní péče (62).

2.8.2 Kontraindikace k provedení regionální anestezie / analgezie

Přechod mezi absolutní a relativní kontraindikací je velmi nepatrný a záleží na konkrétním posouzení.

Za absolutní kontraindikace se považuje odmítnutí metody pacientem nebo chirurgem. Závažná koagulační porucha dle laboratorních výsledků nebo vyplývající z přidružených komplikujících onemocnění je také kontraindikací k výkonu. Při léčbě antiagregační nebo antikoagulační se blokáda s nebo bez zavedení katétru provádí dle standardů v přesně vymezených intervalech mezi podáním těchto látek. Mezi další kontraindikace patří těžké lokální (v místě zavedení) nebo celkové infekce (septické stavy). U neurologických onemocnění krátce diagnostikovaných před operací nebo se v trendu horšících se většinou regionální anestezie / analgezie neprovádí z forenzních důvodů.

2.9 Komplikace epidurální analgezie

2.9.1 Komplikace spojené s aplikací lokálních anestetik a opioidů

Alergické reakce na lokální anestetika jsou řídké (63). Systémová toxicita lokálních anestetik nastává nejčastěji při chybně vysoké dávce nebo při proležení katétru do subarachnoidálního prostoru s podáním dávky pro epidurální podání. Bloádou sympatiku může být vyvolána hemodynamická nestabilita (hypotenze, tachykardie, při toxickém účinku bradykardie) (64). Život ohrožující je záměna cesty podání (intravenózně, intraarteriálně, subarachnoidálně) (65). Vysoká koncentrace lokálního anestetika vede k paralýze s nemožností rehabilitace a mobilizace pacienta až s rizikem tlakových nekróz.

Epidurálně podané opioidy mohou způsobit depresi dechu primárně (vysoká dávka) a při známém rostrálním (kraniálním) šíření i opožděně, s rizikem zástavy dechu za 12-24 hodin po poslední dávce opioidu. Sedace, nausea, vomitus, svědění, alergické reakce, retence moči a obleněná peristaltika jsou další nežádoucí účinky epidurálně podaných opioidů.

2.9.2 Komplikace spojené s vlastní technikou

Komplikace zahrnují nechtěnou punkci tvrdé pleny s event. podáním dávky pro epidurální anestezii / analgezií do subarachnoidálního prostoru se vznikem totální spinální anestezie (hypotenze, bradykardie, paralýza dýchacích svalů s nutností zajištění dýchacích cest a krátkodobou umělou plicní ventilací). Samotná punkce dury může vést k úniku mozkomíšního moku epidurálně s následnou likvorovou hypotenzí - postpunkční bolesti hlavy.

Neurologické komplikace (krátkodobé nebo trvale invalidizující) jsou spojeny se zaváděním jehly (poranění míšních kořenů, míchy, cév s rozvojem epidurálního hematomu s nutností neurochirurgické intervence a evakuace hematomu), zaváděním a vytahováním epidurálního katétru, nebo mohou být sekundární při anestezii určitých oblastí a dlouhodobém vystavení tkání a nervů tlaku, teplotě nebo nevhodné poloze. Málo častou, zato velmi vážnou komplikací je rozvoj meningitidy při nedodržení aseptických metod zavádění.

Mezi komplikace musíme zařadit nedostatečnou analgezií buď v důsledku dislokace katétru nebo nedostatečným individuálním přizpůsobením dávek a koncentrací látek. Andersen sledoval 168 pacientů s epidurální analgezií a zjistil, že pouhých 17% pacientů bylo zcela bez bolesti (66).

3 Experimentální část

3.1 Cíle práce

Bolest vyvolává a je zpětně ovlivňována stresovou odpovědí. Tlumení akutní pooperační bolesti je neoddelitelnou součástí péče v perioperačním období o pacienta s možností předcházení závažným komplikacím včetně rizika smrti, zkrácení doby zahájení účinné rehabilitace a mobilizace pacienta s urychlením normalizace funkce gastrointestinálního traktu a zlepšení spokojenosti nemocného. Nedostatečná analgezie může vést k závažným fyziologickým reakcím, které jsou spojeny se zvýšením morbidoty, mortality a náklady na léčbu (67).

Ačkoli existuje řada doporučených schémat pro ovlivnění akutní bolesti v pooperačním období, hledání optimální kombinace analgetik a metod, ovlivňujících akutní bolest stále pokračuje. Používané směsi, různé koncentrace a dávky stále nevedou k nalezení optimální analgezie (68). Snahou randomizovaných studií je nalézt optimální kombinaci epidurálních anestetik s dobrou analgezií bez vedlejších nežádoucích účinků (69).

Epidurální analgezie lokálními anestetiky a opioidy je účinnou metodou v pooperační analgezií, řada studií prokazuje snížení morbidoty a mortality. Výhodnost epidurální analgezie při podání lokálního anestetika a opioidu je prokazatelná při snížené incidenci výskytu tachykardií, ischemií a infarktů myokardu u pacientů, podstupujících výkon v nadbříšku (70). U vysoce rizikových pacientů, podstupujících výkony v břišní chirurgii byl statisticky významný pokles akutního respiračního selhání v této skupině (71). Dostatečná analgezie je prevencí allodynie a plasticity sensorického systému. Nevýhodou je vysoká cena a časté nežádoucí účinky.

Z našich zkušeností doporučovaná analgezie bupivakainem s nebo bez opioidů je zatížena vedlejšími účinky. Samostatně epidurálně podávané opioidy nevedly k dostatečné analgezií po rozsáhlých výkonech v urologii. Testování správného uložení epidurálního katétru pomocí 50-100 mg trimekainu vedlo k následné několikahodinové adekvátní analgezií. Trimekain (trimecaini hydrochloridum) je strukturálně methylderivát lidokainu a je pro své podobné účinky používán v České republice jako alternativa lidokainu.

Pro zhodnocení účinnosti kombinace epidurálně podávaného trimekainu s morfinem byla provedena randomizovaná prospektivní studie. Jejím cílem bylo získat odpovědi na následující otázky:

- **Je epidurální pooperační analgezie kombinací trimekainu a morfinu srovnatelná s intravenózně podávaným morfinem?**
- **Je možné nahradit epidurální podávání bupivakainu trimekainem v kombinaci s epidurálně podávaným morfinem?**
- **Jaký klinický výsledek a nežádoucí účinky má epidurálně podávaná kombinace trimekainu s morfinem?**
- **Zlepší podávaná kombinace bezpečnost léčby a ekonomické náklady oddělení?**

3.2 Metodika

Od ledna 2001 do května 2004 probíhala na Urologické klinice Fakultní nemocnice Hradec Králové prospektivní randomizovaná studie, srovnávající epidurálně podávanou kombinaci trimekainu a morfinu s epidurálně podávanou kombinací bupivakainu a fentanylu a intravenózním morfinem.

Studie zahrnovala všechny pacienty nad 18 let, ASA I-III, přicházející k plánovaným urologickým výkonům. Pacienti byli po dobu monitorace na jednotce intenzivní péče Urologické kliniky. Pro významnou a srovnatelnou pooperační bolestivost byli zařazeni do studie pacienti po nefrektomii, radikální prostatektomii, radikální cystektomii a pánevní lymfadenektomii.

Vyloučení ze studie byli pacienti s kontraindikací k zavedení epidurálního katétru ve skupinách s epidurální analgezií a s pokračující umělou plicní ventilací pooperačně ve všech skupinách. Nemocní po vysvětlení metody podepsali souhlas s provedením epidurální analgezie, souhlas etické komise nebyl vyžadován při použití léků schválených pro epidurální anestezii a zcela běžně používaných.

Do studie bylo zahrnuto celkem 244 pacientů, 150 pacientů s předpokládanou dobou operace 3 a více hodin bylo obálkovou metodou rozděleno dle typu použité epidurální analgezie na skupinu s podávanou kombinací trimekainu a morfinu (skupina A, n = 76) a na skupinu s kombinací bupivakainu a fentanylu (skupina B, n = 84). V případě předpokladu kratšího výkonu než 3 hodiny nebylo zavedení epidurálního katétru vzhledem k ekonomické náročnosti indikováno a pooperační analgezie byla prováděna aplikací intravenózního morfinu kontinuálně (skupina C, n = 84). Ve skupině A bylo celkem 61 (80,3%) mužů, ve skupině B 69 (82,2%) mužů, ve skupině C 59 (70,2%) mužů.

Pacienti byli premedikováni midazolmem 7,5 mg perorálně, zavedení epidurálního katétru bylo provedeno těsně před výkonem na operačním sále metodou ztráty odporu. Místo punkce bylo voleno tak, aby odpovídalo úrovni chirurgické incise. Kontrola správnosti uložení katétru byla testována 50 mg trimekainu v úrovni Th a 100 mg v úrovni L páteře. Po intervalu deseti minut v případě správného uložení katétru byl aplikován epidurálně bupivakain 5 mg v 1 ml na segment a 5-10 ug sufentanilu. Pacienti nad 60 let obdrželi dvě třetiny vypočítané dávky. Polovina celkové dávky byla dále aplikována každé 2 hodiny po celou dobu trvání operačního výkonu.

Po intubaci byla anestezie vedena jako kombinovaná epidurální a inhalační (isofluran ve směsi kyslíku s oxidem dusným) se svalovou relaxací ve skupinách A a B, ve skupině C jako celková anestezie (fentanyl, isofluran ve směsi kyslíku s oxidem dusným) se svalovou relaxací. Extubace byla provedena po skončení výkonu na operačním sále.

Všichni pacienti byli převezeni na jednotku intenzivní péče (JIP) Urologické kliniky, studie byla započata do 1 hodiny po příjezdu a trvala 36 hodin od ukončení operace.

Následující parametry byly sledovány každou hodinu prvních 6 hodin, dále za 12, 24 a 36 hodin:

- srdeční frekvence
- perioperační bolestivost, definovaná dle ASA (The American Society of Anaesthesiologists, 1995): perioperační bolest, která je přítomna u chirurgických pacientů v důsledku preexistujícího onemocnění, chirurgického výkonu a s ním spojených výkonů (zavedené drény, sondy, močové cévky) nebo komplikací (72), sledovaná v klidu a během kašle a pohybu, využívající desetibodovou vizuální analogovou škálu (VAS) - 0 odpovídala nejhorší možné bolesti, 10 vyjadřovala stav zcela bez bolesti
- skóre sedace - 0 – zcela při vědomí, 1 – pospává, ale při oslovení se okamžitě budí, 2 – spolupracuje po silnější stimulaci, hned zase usíná, 3 – obtížně vzbuditelný, nevyhoví příkazům
- saturace hemoglobinu kyslíkem měřená pulzní oxymetrií
- dechová frekvence
- systémový krevní tlak (měřený neinvazivně)
- motorická blokáda, nausea, zvracení, pruritus

Tyto parametry byly sledovány a zaznamenávány sestrami JIP Urologické kliniky, zaškolenými ve vedení pooperační analgezie epidurální a intravenózní cestou, do protokolu pooperační analgezie. Následně byla spočítána celková dávka analgetik, počet a délka léčebných intervalů ve skupině A, počet bolusů nezbytných k prohloubení analgezie ve skupině C, selhání metody a náklady na podávaná analgetika - lokální anestetika.

V případě zvýšené sedace (stupeň 3), respirační deprese (pokles dechové frekvence pod 10/min, pokles saturace pod 90%), výskytu motorického bloku nebo parestezií a při bradykardii pod 45/min byla volána anesteziologická služba k úpravě koncentrace a velikosti dávky.

Hypotenze byla definována jako pokles o 25% vstupní hodnoty MAP nebo pokles systolického krevního tlaku pod 80 torr v intervalu deseti minut. V případě výskytu hypotenze byla indikována volumoterapie a při nedostatečném účinku nasazena inotropní podpora (noradalin).

Analgezie byla zahájena po příjezdu na JIP.

Ve skupině A bylo aplikováno 50 mg trimekainu ve směsi s 4 mg morfinu v doporučeném intervalu 8 hodin nebo více v případě úplné bezbolestnosti, intervaly byly součástí sledovaných parametrů.

Ve skupině B bylo zahájeno kontinuální podávání 0,25 % bupivakainu s fentanylem 2 ug / ml rychlostí 8 ml / h, pokud VAS byla větší než 3 byla zvýšena rychlost podání na 10 ml / hod, v další posloupnosti byla zvýšena koncentrace na 0,5%. V případě výskytu oslabení hybnosti dolních končetin nebo parestezií byla snížena koncentrace na 0,125 %. Rychlost posunu byla snížena na 5 ml/hod, pokud VAS byla menší než 3.

Ve skupině C byly podávány 2 - 4 mg / hod morfinu kontinuálně s možností bolusů po 2 mg za 5 minut do dosažení VAS pod 3. Počet bolusů byl zahrnut ve sledovaných parametrech.

Systémová analgetika nebyla podávána, v případě nedosažení VAS pod 3 byla daná metoda ukončena a převedena na systémové podání analgetik. Selhání analgezie bylo zahrnuto mezi sledovanými parametry.

Adekvátnost analgezie byla stanovena jako $VAS \leq 3$ v klidu a při kašli a pohybu, optimální sedace byla definována v rozmezí 0-2.

3.3 Statistická analýza

Rozdíly mezi skupinami s ohledem na věk, trvání operace, hemodynamickou stabilitu (srdeční frekvence – HR, střední arteriální tlak – MAP, pooperační saturace hemoglobinu - SpO₂), skóre sedace a VAS byly analyzovány pomocí “one-way analysis of variance on ranks” (pro normálně rozložená data) nebo “Kruskal-Wallis one-way analysis of variance on ranks”(pokud data nebyla normálně rozložena).

Srovnání mezi skupinami s ohledem na pohlaví a frekvenci nežádoucích účinků bylo analyzováno pomocí t - testu, statistická významnost byla definována jako $p < 0,05$, za statisticky signifikantní byla považována hodnota $p < 0,001$.

4 Výsledky

4.1.1 Charakteristika skupin

Do studie bylo zahrnuto 244 pacientů.

Skupiny se nelišily s ohledem na pohlaví, rozdílná doba operace vyplývá z protokolu studie. Kratší doba operace u skupiny C byla proto, že zahrnovala převážně nefrektomie (operace obvykle trvají do 3 hodin, operace na ledvinách pro svou výraznou bolestivost sloužily ke srovnání kombinace trimekainu a morfinu s intravenózním morfinem, který je v současné době pokládán za referenční metodu analgezie).

Tabulka 4.1.1-1 Základní charakteristika skupin

	Skupina A (n = 76)	Skupina B (n = 84)	Skupina C (n = 84)
Věk (rok)	56,5 ± 14,7	62,2 ± 10,6 *	57,6 ± 14,1
Muži (n / %)	61 / 80,3%	69 / 82,2%	59 / 70,2%
Doba výkonu (hod)	3,7 ± 1,7	3,9 ± 1,6	2,6 ± 0,8 **
Délka trvání pooperační analgezie (dny)	1,9 ± 0,7 ***	1,6 ± 0,7	1,5 ± 0,6

Legenda k tabulce:

* p = 0,035 skupina B versus skupina A a skupina C

** p < 0,001 skupina C versus skupina A a skupina B

*** p < 0,001 skupina A versus skupina B a skupina C

4.1.2 Hemodynamická stabilita peri-a pooperačně

Mezi skupinami nebyl rozdíl v hemodynamických parametrech před zahájením operace. V průběhu anestezie v obou skupinách s epidurální anestézií - analgezií (skupina A a B) hodnota MAP kopírovala vstupní hodnoty, zatímco ve skupině C došlo ke statisticky významnému zvýšení MAP (p < 0,05). Tento průběh může být vysvětlován oběhovou stabilitou při použití epidurální anestezie během výkonu v rámci kombinované anestezie.

Tabulka 4.1.2-1 Oběhové parametry skupin

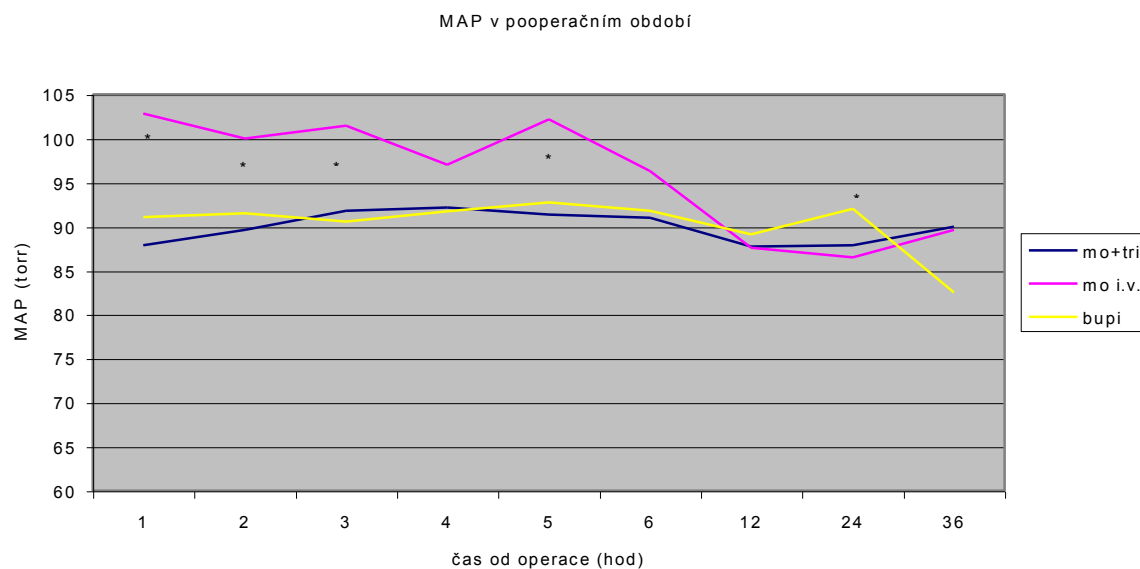
	Skupina A (n = 76)	Skupina B (n = 84)	Skupina C (n = 84)
MAP výchozí	98,442 ± 10,347	99,936 ± 12,906	100,416 ± 11,865
HR výchozí	74,4 ± 9,2	73,3 ± 9,9	74,9 ± 9,9
MAP peroperační	96,771 ± 11,964	99,821 ± 14,017	110,317 ± 14,018 *
HR peroperační	75,32 ± 13,62	71,78 ± 9,92	74,85 ± 12,20

Legenda k tabulce:

* p < 0,05 skupina C versus skupina A a skupina B

Tento trend byl zachován i pooperačně, kdy ve skupinách s epidurální analgezií MAP vykazoval stabilní hodnoty, zatímco ve skupině C byl statisticky vyšší v 1, 2, 3, 5 a 24 hodině.

Graf 4.1.2-1 Průběh MAP v pooperačním období ve skupinách



Legenda ke grafu:

* $p < 0,05$ skupina C versus skupina A a skupina B

$p < 0,05$ skupina B versus skupina A a skupina C

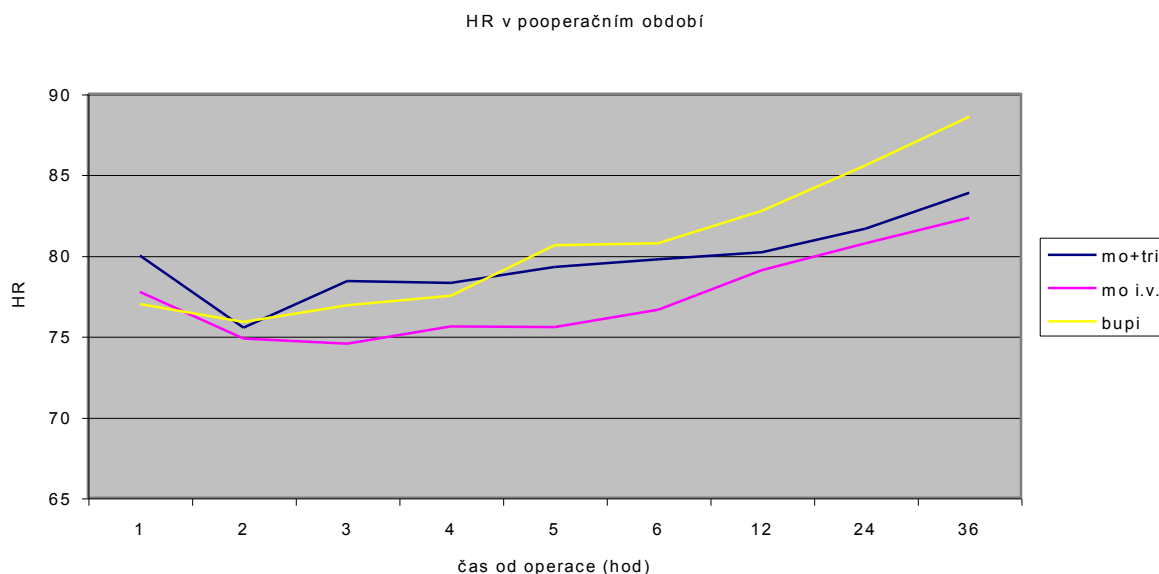
Mo + tri – skupina A

Bupi – skupina B

Mo i.v. – skupina C

Mezi skupinami nebyl rozdíl v hodnotách srdeční frekvence před operací i v průběhu operace. Pooperačně byla pozorována lehká nesignifikantní tachykardie ve všech skupinách s maximem ve skupině C.

Graf 4.1.2-2 Průběh HR v pooperačním období ve skupinách



Legenda:

Mo + tri – skupina A

Bupi – skupina B

Mo i.v. – skupina C

4.1.3 Srovnání účinnosti analgezie mezi skupinami, vyjádřeno hodnotou VAS

Statisticky významně nižší průměrné hodnoty VAS byly pooperačně ve skupině A, bolestivost hodnocená desetistupňovou škálou byla trvale pod 2.

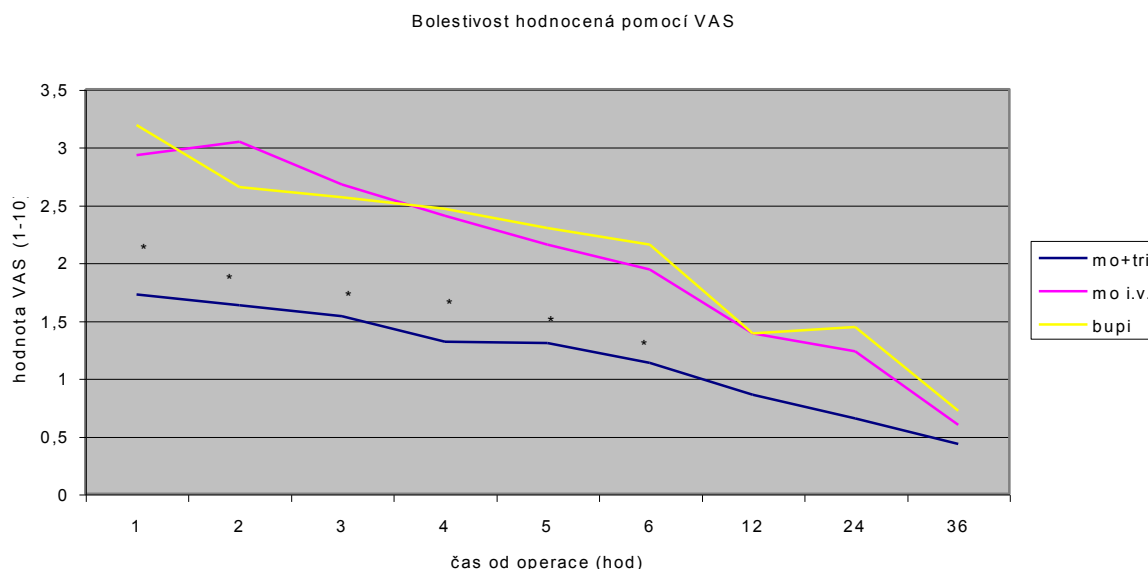
U skupin B a C byly průměrné hodnoty VAS statisticky vyšší prvních šest hodin, VAS nad 3 ve skupině C krátce po příjezdu na JIP byla dána odezníváním celkové anestezie a chybením regionální analgezie během výkonu.

Ve všech skupinách bylo dosaženo hodnot VAS 3 a méně, i když ve skupině C bylo nutno prohloubit analgezi bolusovým podáním morfinu (průměrně $2,93 \pm 1,9$ bolusů v průběhu prvních 4 hodin po skončení operace) k dosažení účinné hladiny po zahájení analgezie a ve skupině B během analgezie u 7 pacientů změnit rychlost podávání nebo koncentraci podle

stanovených postupů pro nedostatečnou analgezii. Ve skupině B bylo průměrně podáno 15,9 ± 11,8 mg /hod bupivakainu a 3,1 ± 1,5 mg / hod morfinu ve skupině C.

Ve skupině A nebylo nutno analgezii prohlubovat nebo zkracovat nastavený interval podávání, naopak vzhledem k velmi nízké bolestivosti v klidu i při kašli nebo pohybu mohl být analgetický interval prodloužen. Analgezie od počátku byla nižší než 2 a dále klesala pod 1. Celková dávka morfinu ve skupině A byla 16,9 ± 8,6 mg a trimekainu 206 ± 100,9 mg podaných v 4 ± 1,9 bolusech v intervalech 7,9 ± 3,4 hodin, 10,2 ± 5,1 a 10,5 ± 4,9 hodin.

Graf 4.1.3-1 Srovnání pooperační bolestivosti pomocí desetistupňové škály VAS mezi skupinami



Legenda:

* p < 0,05 skupina A versus skupina C a skupina B

Mo + tri – skupina A

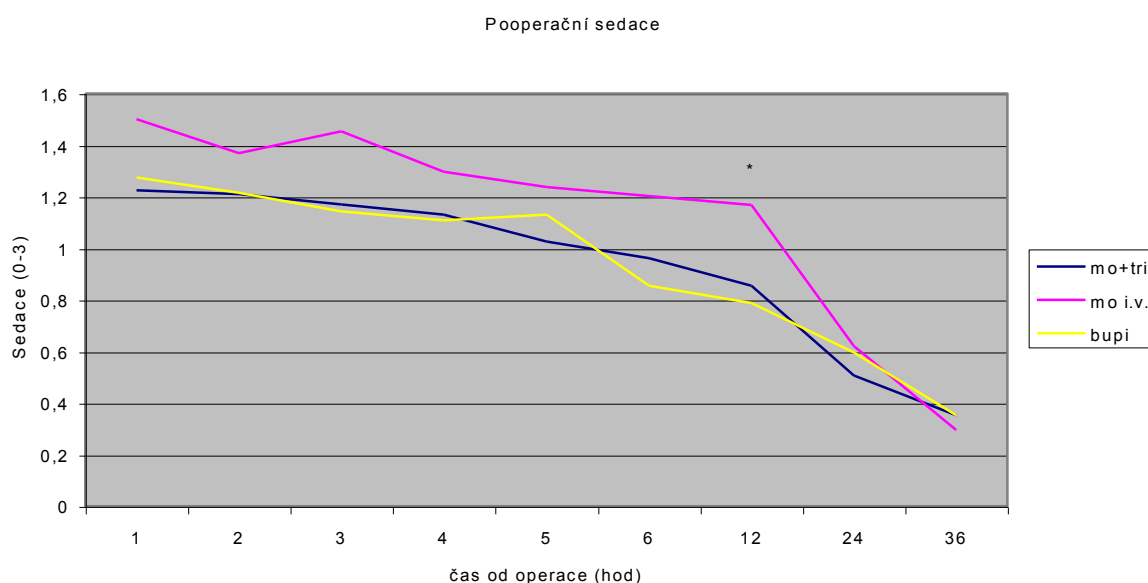
Bupi – skupina B

Mo i.v. – skupina C

4.1.4 Vliv jednotlivých metod na sedaci pacientů

Skóre sedace dle předpokladu bylo vyšší ve skupině C, statistické významnosti dosáhlo 12 hodin po skončení výkonu. Průměrná hodnota stupně sedace byla nízká ve všech skupinách, statisticky nevýznamný rozdíl ve skupině C (průměrně vyšší hodnota prvních dvanáct hodin) byl nejspíše způsoben přetrváváním celkové anestezie.

Graf 4.1.4-1 Sedace v pooperačním období



Legenda ke grafu: skóre sedace

0 – zcela při vědomí, 1 – pospává, ale při oslovení se okamžitě budí, 2 – spolupracuje po silnější stimulaci, hned zase usíná, 3 – obtížně vzbuditelný, nevyhoví příkazům

* $p < 0,05$ skupina C versus skupina A a skupina B

Mo + tri – skupina A

Bupi – skupina B

Mo i.v. – skupina C

4.1.5 Komplikace spojené s jednotlivými metodami analgezie

Výskyt respirační deprese (vyjádřeno poklesem saturace hemoglobinu kyslíkem, měřené pulzní oxymetrií a vyjádřené jako SpO₂, pod 90% a poklesem dechové frekvence pod 10) byl téměř identický ve všech skupinách a souvisel s rozsahem operačních výkonů a přidruženými interními chorobami pacientů. K postupné úpravě ventilační a oxygenační funkce plic dostačovala konzervativní terapie (mukolytika, bronchodilatancia při zvýšení frakce kyslíku ve vdechované směsi během oxygenoterapie). Žádný pacient nemusel být intubován pro selhání konzervativní terapie z důvodu plicních komplikací.

Ve skupině A bylo zaznamenáno nejméně komplikací (8 pacientů, 10,5%). I přes aplikaci nízké dávky trimekainu (50 mg -1% trimekain) byla zaznamenána porucha hybnosti dolních končetin a parestezie dolních končetin s vymizením po ukončení analgezie (2 pacienti). U 1 pacienta nebyla analgezie dostatečná a byla převedena na intramuskulární analgezii.

Nejvyšší incidence komplikací byla zaznamenána ve skupině B (33 pacientů, 39,3%). Nejzávažnější komplikací byl rozvoj hemodynamické nestability (bradykardie, hypotenze ovlivnitelná farmakologicky) v důsledku intravenózního podání bupivakainu dvěma pacientům, zároveň vyšší počet pacientů (7, 8,3%) měl nedostatečnou analgezii s nutností měnit rychlost podávání a koncentraci lokálního anestetika. U pěti pacientů byla vyjádřena paraparéza a parestezie dolních končetin, tento stav se upravil po snížení koncentrace bupivakainu, zároveň však došlo ke snížení analgezie. Oběhové komplikace (hypotenze a bradykardie) se vyskytly u celkem osmi pacientů. Jeden pacient zemřel v důsledku masivní plicní embolie, v dalším případě byla prokázána sukcesivní plicní embolizace (1 pacient). Spokojenost pacientů i ošetřujícího personálu byla nízká, počet konziliárních návštěv anesteziologa v důsledku změny analgezie nebo léčby komplikací byl ze všech skupin nejčastější.

Ve skupině C byla nedostatečná analgezie po operaci řešena bolusovým podáním morfinu, v této skupině bylo pozorováno vyšší skóre sedace. Jeden pacient zemřel v důsledku plicní embolizace.

Tabulka 4.1.5-1 Počet a typ komplikací v průběhu pooperační analgezie

Typ komplikace	Skupina A (n = 76)	Skupina B (n = 84)	Skupina C (n = 84)
Respirační deprese (n / %)	4 / 5,2%	3 / 3,6%	3 / 3,6%
Parestezie dolních končetin (n / %)	1 / 1,3%	4 / 4,8%	0 / 0%
Porucha hybnosti dolních končetin (n / %)	1 / 1,3%	5 / 5,9%	0 / 0%
Nedostatečná analgezie (n / %) **	1 / 1,3%	7 / 8,3%	5 / 5,9%
Skóre sedace 3 (n / %)	0 / 0%	0 / 0%	1/1,2
Hypotenze (n / %)	1 / 1,3%	4 / 4,8%	3 / 3,6%
Zemřelí (n / %)	0 / 0%	0 / 0%	1 / 1,2%
TEN (n / %)	0 / 0%	1 / 1,2%	0 / 0%
Hemodynamicky závažné arytmie (n / %)	0 / 0%	3 / 3,6%	0 / 0%
Srdeční zástava (n / %)	0 / 0%	1 / 1,2%	0 / 0%
Malfunkce epidurálního katétru (n / %)	0 / 0%	1 / 1,2%	0 / 0%
Paralytický ileus (n / %)	0 / 0%	1 / 1,2%	0 / 0%
Zvracení (n / %)	0 / 0%	1 / 1,2%	0 / 0%
Chybná cesta aplikace (i.v.) (n / %)	0 / 0%	2 / 2,3%	0 / 0%
Celkový počet komplikací (n / %)	8 / 10,5%	33/ 39,3% *	13/ 15,5%

** změna analgezie dle postupu pro nedostatečnou analgezi

Legenda k tabulce:

* $p < 0,01$ skupina B versus skupina A a skupina C

4.1.6 Ekonomické zhodnocení jednotlivých metod

Ekonomická výhodnost epidurálně podávané kombinace trimekainu a morfinu je nejvyšší ze všech porovnávaných skupin, srovnatelná s intravenózně podávaným morfinem. Náklady na analgezii kombinací bupivakainu a fentanylu jsou desekrát vyšší.

Úspora opioidů během kombinované anestezie při operaci vyrovnává náklady na zavedený epidurální katétr.

Do ekonomické kalkulace nebyla započítána doba pobytu na JIP ani celková doba hospitalizace, která je dána povahou výkonu a ošetrovacími a monitorovacími postupy.

Tabulka 4.1.6-1 Náklady na pooperační analgezií

	Skupina A (n = 76)	Skupina B (n = 84)	Skupina C (n = 84)
Analgetické dny	1,87 ± 0,67	1,56 ± 0,67	1,49 ± 0,56
Opioidy celkově (morfin / fentanyl)	16,9 ± 8,6 mg / 0	0 / 664,56 ± 130,24 μg	73,1 ± 36,56 mg / 0
Opioidy 1. den (morfin / fentanyl)	10,65 ± 5,6 mg / 0	0 / 426 ± 194,88 μg	48,91 ± 15,06 mg / 0
Lokální anestetika celkově trimekain/ bupivakain	206 ± 100,9 mg / 0	62,8 ± 41,61 mg/ 86,78 ± 42,13 mg	0 / 0
Lokální anestetika 1. den trimekain/ bupivakain	110,16 ± 53,95 mg / 0	62,8 ± 41,61 mg/ 55,62 ± 27 mg	0 / 0
Způsob podávání	intermitentní	kontinuální 15,9 ± 11,8 mg bupivakainu / hod 17,75 ± 8,12 μgfentanylu / hod	kontinuální 3,1 ± 1,5 mg morfinu / hod
Počet epidurálních aplikací ve sledované době	4 ± 1,9	0	0
Počet bolusů pro prohloubení analgezie	0	0	2,93 ± 1,9
Náklady (Kč)	21	245	25,15

5 Diskuse

Studie, srovnávající epidurální analgezii kombinací trimekainu a morfinu s epidurální analgezií kombinací bupivakainu a fentanylu a intravenózně kontinuálně podávaným morfinem, prokázala, že velmi stabilní a nízké hodnoty bolestivosti po rozsáhlých výkonech v urologii, zahrnující operace v retroperitoneu, nitrobřišní náhrady močového měchýře středem a operace ledvin s distrakcí žebér nebo resekcí posledních žebér, jsou zajištěny nízkými dávkami, bezpečnými i při event. systémovém podání. Hemodynamická stabilita ve skupinách s epidurální analgezií byla nejspíše dána tlumivým účinkem na sympatikotonii. Minimální stupeň sedace umožňoval včasné zahájení dechové rehabilitace a zajišťoval dobrou spontánní toaletu dýchacích cest. Procento komplikací bylo signifikantně významně nižší, nízká dávka epidurálně podávaného trimekainu však nevyklučuje ovlivnění motoriky dolních končetin (73).

Indikace k epidurální analgezií není jednoznačná, zavedení této metody mezi standardní postupy zůstává kontroverzní otázkou a vyplývá ze zkušeností jednotlivých pracovišť a konkrétních anesteziologů a ošetřujících lékařů daných oborů. Referenčním analgetikem stále zůstává morfin. Každá nová metoda je s analgezií morfinem srovnávána, na základě rozšiřujících se znalostí neurobiologie stále trvá hledání "ideálního" účinného analgetika bez nežádoucích účinků a „ideální cesty aplikace“ s ohledem na rozsah a lokalizaci operačního výkonu.

Analgezie po malých operačních výkonech s krátkou incisí může být zajištěna perorálně, intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně, nebo infiltrační regionální anestezií. Od subkutánní a intramuskulární injekce je v současné době upouštěno a volí se při nezajištěné žilní lince (nebo při nemožnosti ji nalézt). Perorální cesta z důvodu opožděného nástupu účinku není vhodná pro počáteční léčbu akutní bolesti. Kontinuální podávání - intravenózně - do periferní nebo centrální žíly je spojeno zpočátku s nedostatečným účinkem při nízké hladině látky, pokud není titračním způsobem nastavena dostatečná koncentrace aplikací bolusů, poté při kumulaci a interindividuální reakci může vyvolat řadu komplikací s nutností rozšíření léčby. Při nedostatečné monitoraci může vést až k zástavě dechu, oběhovým reakcím s následným selháním orgánů nebo systémů nebo až ke smrti pacienta. Pokud je však kontinuální podávání opioidů standardizováno a je na konkrétním pracovišti dobře obeznámený personál s touto metodou včetně znalostí možných komplikací a způsobů, jak je řešit, je tato metoda dobře použitelná i po velmi bolestivých rozsáhlých výkonech. Dávkování

a rescue bolusy jsou nastaveny lékařem, vzhledem k trvalé monitoraci pacienta je omezena na jednotky intenzivní péče.

Alternativou je zavedena do praxe metoda - pacientem řízená, kontrolovaná analgezie (PCA), která umožňuje opakované, lékařem nastavené bolusy analgetik, které si pacient aplikuje dle vnímání bolesti sám. PCA je metodou léčby bolesti v přístupu k individuální variabilitě uvědomování si a prožívání bolesti, vede ke zlepšení analgezie, ačkoli riziko respirační deprese, sedace a pooperační nausey a zvracení zůstává vysoké. Není vyloučen výskyt fatálních komplikací při chybném nastavení rescue dávky i celkové kontinuální dávky, náklady jsou navýšeny o cenu speciální dávkovací pumpy. Výhodnost této metody je především ve zdravotnických zařízeních s omezeným počtem ošetřujícího personálu.

S rozvojem metod epidurální anestezie a využití katétru k vedení pooperační analgezie byla provedena řada studií srovnávajících oba typy analgezie. Srovnání PCA morfinem s epidurální analgezií při použití lokálního anestetika v kombinaci s opioidem vedlo k preferenci epidurální analgezie při snížení bolestivosti a snížení stupně sedace u nemocných po operacích v nadbříšku (74). Srovnání podávaných opioidů epidurálně a PCA pumpou po laminektomiích vedlo k nižším hodnotám VAS v epidurální skupině (75, 76). Ekvivalentní dávky fentanylu, podávané intravenózně nebo epidurálně vedly jednoznačně k signifikantnímu poklesu bolestivosti při epidurálním podávání (77) při predominanci spinálního působení opioidů oproti systémovému (78), při kombinaci opioidu s lokálním anestetikem (fentanyl 10 ug / ml a bupivacain 0,1%) se rozdíl mezi epidurální cestou podání a PCA ještě prohloubil. Zároveň se však objevila po přidání lokálního anestetika u několika pacientů slabost dolních končetin s opožděnou mobilizací (79). Výhodnost epidurální analgezie při kombinaci lokálního anestetika a opioidu s přímým vlivem na klinický výsledek pacientů byla prokázána sníženou incidencí plicních komplikací u pacientů, podstupujících rozsáhlé nitrobřišní výkony (80). Meta-analýza, srovnávající sedm různých metod analgezie, prokázala pokles morbidit v důsledku plicních komplikací po různých typech chirurgie při použití pooperační epidurální analgezie. Ostatní techniky neměly signifikantní vliv na plicní komplikace (81).

Zavedení kombinované anestezie u urologických rozsáhlých výkonů bylo spojeno s celkovým snížením množství podaných anestetik i koncentrací volatilních anestetik, pacienti mohli být extubováni po skončení operace na sále. Plánovaná pooperační umělá plicní ventilace nebyla nutná ani po výkonech přesahujících 8 hodin. Pooperační epidurální analgezie snížila výskyt reintubací při akutní respirační insuficienci, danou plicními

komplikacemi, nejčastěji při obstrukční apnoe, zhoršené toaletě dýchacích cest nebo hypoventilaci při reziduálním účinku opioidů. Ačkoli tato metoda může být zatížena nežádoucími účinky, plynoucími z vlastní metody (technické, infekční, neurologické), výhoda v dostatečné analgezií při dobré hemodynamické stabilitě převažovala nad případnými komplikacemi. Zlepšení výsledku je opakovaně prokázáno pouze u rozsáhlých výkonů, proto byl tento typ analgezie vyčleněn pro výkony v délce trvání nad 3 hodiny.

Určitou limitací této práce může být vyčlenění skupiny pacientů, podstupujících výkon na ledvinách, z prováděné kombinované anestezie a pooperační analgezie vedoucí ve výsledku k vyšším hodnotám bolestivosti a klinicky patrné sympatikotonii. Jednou z námitek může být standardně navržená dávka pro kontinuálně podávaný morfin i pro záchranné bolusy. Malé rozmezí hodinové dávky ve studii vycházelo z výsledků studií, doporučených schémat pro pooperační analgezií a s ohledem na bezpečnost pacientů.

Bazální analgezie neopioidními analgetiky v této studii nebyla podávána z obavy nežádoucích účinků těchto látek především na renální funkce, které by mohly falešně zhoršovat incidenci komplikací jednotlivých metod analgezie. V jiné, námi publikované studii, která není součástí této disertační práce, byli pacienti skupin A, B a C rozděleni do podskupin bez nebo s paracetamolem. V podskupinách s paracetamolem, v dávce 2 gramy na den došlo k redukcí bolestivosti ve skupině s intravenózním morfínem, statisticky významná redukce ($p = 0,0251$) byla zjištěna 12 hodin po operaci. Ve skupině s epidurální analgezií nebyl zjištěn signifikantní rozdíl ve VAS (82).

Obava z možných neurologických komplikací ze zavedeného epidurálního katétru (neuritidy, chemické meningitidy, fibrózní změny) je minimalizována na základě výsledků studií, bezpečnost byla prokázána při použití do 2 týdnů od zavedení. V naší praxi je standardně ponecháván epidurální katétr do sedmdesáti dvou hodin od zavedení nebo méně, pokud je bezbolestnost minimálně 12 hodin. Ve studii nebyly zjištěny žádné trvalé neurologické změny, krátkodobé poruchy hybnosti byly dány účinkem lokálních anestetik a po snížení jejich dávky nebo koncentrace došlo k reparaci ad integrum.

Lidská dura a arachnoidea mikroskopicky je svou ultrastrukturou obdobná morfologii kraniálních mening s mírnými odlišnostmi. Dura je tvořena zevní fibroelastickou vrstvou, střední fibrózní částí a vnitřní buněčnou vrstvou, která je charakterizována nepřítomností extracelulárního kolagenu a malým množstvím buněčných spojení. Paravaskulární nervy probíhají uvnitř fibroadipózní tkáně. Arachnoidea je tvořena buněčnou bariérovou vrstvou s množstvím pevných spojení (tight junctions) a nepřítomností extracelulárního kolagenu.

Vzhledem k množství pevných spojení mezi buňkami a kontinuální bazální membráně je arachnoidea účinnou bariérou mezi cerebrospinální tekutinou v subarachnoidálním prostoru a cirkulací v duře. Buňky obsahují velké množství mitochondrií a lnou k bazální membráně desmosomy. Další ploché buňky jsou na vnitřní straně arachnoidální retikulární buněčné membrány. Morfologická data předpokládají, že dura a arachnoidea těsně adherují, chybí subdurální prostor. Strukturálně je dura velmi slabá a lze ji snadno porušit (83).

Na králičím modelu byl testován vliv koncentrace lokálních anestetik (0,125 – 0,5% bupivakain a 0,5 – 2% lidokain), podávaných intermitentně, a přítomnost zavedeného epidurálního katétru. Katétr byl ponechán po dobu 2 měsíců bez neurologických změn a infekčních komplikací. Kompletní motorický blok nastoupil v průměru za 27, 43 a 51 minut se stoupaním koncentrace lidokainu. Bupivakain 0,125% vedl k inkompletnímu motorickému deficitu, u vyšších koncentrací byl kompletní. Byl zjištěn lineární vztah mezi koncentrací a trváním motorického bloku pro obě lokální anestetika. Opakované podávání souviselo se stejnou dobou trvání motorického bloku. Mícha a meningy byly zhodnoceny histopatologicky, žádné signifikantní histologické změny nebyly zjištěny (84).

Obdobné závěry ohledně bezpečnosti při zavedených epidurálních katétrech měla i studie u pacientů s epidurální analgezií. Radiografické změny u 54 pacientů s kontinuálním epidurálním podáváním 2 ml / hod 2% lidokainu nebo 0,5% bupivakainu byly detekovány po dvou týdnech, kdy došlo k tvorbě adhezí okolo katétru v epidurálním prostoru. Klinickým projevem bylo snížení účinku (snížení analgezie) a plasmatických koncentrací lokálních anestetik za 1 týden od zahájení podávání. Doporučený bezpečný interval kontinuálního bloku byl stanoven na 2 týdny (85).

V další studii bylo implantováno 46 permanentních epidurálních katetrů čtyřicetitřem pacientům (chronická jinak neléčitelná bolest), katétr byl ponechán 75 - 433 dnů. Analgezie byla vedena kontinuálně kombinací bupivakainu a fentanylu nebo podáváním kombinace bupivakainu a morfinu v denních bolusech. U osmi pacientů se vyvinula epidurální fibróza (za 21-320 dnů od zavedení). Hlavní známky manifestace fibrózy byly bolest při aplikaci nebo resistence při aplikaci, nízký účinek. Epidurální katetry byly polyamidové, silikonové nebo polyuretanové. Epidurogram zobrazil enkapsulaci, zúžení a lokulaci epidurálního prostoru s omezeným šířením lokálního anestetika. Předpokladem fibrózních změn je přítomnost cizího materiálu v epidurálním prostoru (86).

Bezpečnost epidurální analgezie v bezprostředním pooperačním období je zaručena včasným převedením epidurální analgezie na perorální nebo intravenózní analgezii, podáváním látek schválených pro epidurální aplikaci včetně jejich koncentrací a dávek.

Současné znalosti umožňují nastolit a specifikovat optimální léčebnou metodu podle příčin podmiňujících vznik bolesti, v případě regionální analgezie lze globální účinek očekávat kombinováním několika látek, zasahující více iontových kanálů najednou.

Poranění tkání vede k uvolnění bradykininu, histaminu, vodíkových iontů, draselných iontů, purinů, serotoninu, noradrenalinu, nervového růstového faktoru, neuropeptidů, prostaglandinů E₂ a cyklického adenosinmonofosfátu s ovlivněním sodíkových kanálů C vláken. Následné uvolnění glutamátu aktivuje AMPA a NMDA a další uvolnění glutamátu probíhá po reakci s kainátovými receptory (87). Tyto reakce probíhají po celou dobu poranění tkání. Terapeuticky lze ovlivnit sodíkové kanály podáním lokálních anestetik, NMDA receptory antagonisty těchto receptorů (ketamin) (88).

Teplo a pokles pH naopak stimulují kalciové kanály C vláken s uvolněním substance P a aktivací NMDA receptorů dochází k další stimulaci spinothalamického traktu. Tlumivý efekt opioidů a endorfinů je dán snížením vedení kalciových kanálů. Kalciové kanály přítomné také v A beta vláknech vedou k uvolnění CGRP a NO se zvýšením sympatikotonie, která vede k vasodilataci a permeabilitě endotelu s následným otokem tkání (89).

Akutní bolest zvyšuje také aktivitu NK buněk (za 15 - 30 minut po bolestivé stimulaci) s následnou leukocytózou, zvýšením plasmatického adrenalinu a kortisolu. Tyto změny jsou ovlivnitelné podáním lokálních anestetik (90).

Lokální účinek opioidů a lokálních anestetik podávaných v kombinaci v naší studii vedl k minimální pooperační bolestivosti především ve skupině s epidurální kombinací trimekainu a morfinu. Vyvětlením je globální působení na více receptorech, zasahujících jak aferentní vedení nervových impulsů, tak stimulaci inhibičních systémů. Hemodynamická stabilita u obou epidurálních skupin vyplývá z potlačení sympatikotonie lokálními anestetiky i opioidy. Pokud jsme sledovali pacienty, u kterých byl podáván epidurálně opioid nebo lokální anestetikum v monoterapii (studie dosud nepublikovaná), a srovnávali analgezii a hemodynamickou stabilitu se skupinou s epidurální kombinací trimekainu a morfinu, byla analgezie statisticky významně nižší ve skupině s epidurálním bupivakainem, velmi podobná, stabilní mírně nad hodnotou VAS 1 ve skupinách s epidurálním morfinem a s epidurální kombinací trimekainu a morfinu. Hodnota MAP byla statisticky signifikantně odlišná ve

skupinách s epidurálním morfinem a epidurálním bupivakainem, kdy za 24 hodin analgezie došlo ke strmému poklesu MAP na rozdíl od skupiny s epidurální kombinací trimekainu a morfinu, kde byla hodnota MAP po celou dobu studie stabilní. Další statisticky významný rozdíl byl v srdeční frekvenci mezi skupinou samotného epidurálního morfinu proti skupině s epidurální kombinací trimekainu a morfinu do šesté hodiny po operaci a za 24 hodin ve skupině samotného epidurálního bupivakainu proti skupině s epidurální kombinací trimekainu a morfinu. Srdeční frekvence byla ve skupině s epidurální kombinací trimekainu a morfinu stabilní s lehkým zvýšením na konci sledovaného období. Můžeme říci, že alternativou s ohledem na stupeň analgezie by bylo podávání samotného morfinu epidurálně bez výhody hemodynamické stability, která byla opakovaně zjištěna ve skupině s epidurální kombinací trimekainu a morfinu.

Vysvětlení, proč právě kombinace trimekainu s morfinem vykazuje analgetickou účinnost obdobnou epidurálně podávaným opioidům a zároveň hemodynamickou stabilitu lokálních anestetik, může být dáno extrapolací výsledků při kombinaci lokálních anestetik bupivakainu a lidokainu, který je strukturálně podobný trimekainu s obdobnými klinickými účinky.

Průnik z epidurálního prostoru k míše přes obaly míšní (dura mater a arachnoidea) pasivní difúzí je ovlivněn tlakovým gradientem mezi epidurálním a subarachnoidálním prostorem, hydrostatickým tlakem v kraniokaudálním směru (lineární zvýšení permeability dura mater v rozmezí deseti segmentů od T2-3 do L1-2 představuje v kaudálním směru 170% pro morfin) (91), velikostí povrchu mening, které jsou v kontaktu s podanou látkou, množstvím látky vstřebaným do venózní krve a vychytané na okolních tkáních, především tuku. Biologická dostupnost pro jednotlivé látky se tudíž liší a je menší než 4% pro petidin, morfin a sufentanil, 14% pro klonidin, 5,5% pro bupivakain a 17,7% pro lidokain. Plasmatická koncentrace bupivakainu je signifikantně vyšší než lidokainu (2x vyšší). Koncentrace nevázané složky lokálního anestetika v epidurálním prostoru je různá pro různý typ lokálního anestetika, nemění se v závislosti na velikosti dávky. Biologická dostupnost bupivakainu a lidokainu po epidurálním podání je vyšší než pro lipofilní a hydrofilní opioidy, pro lidokain je 3x vyšší než pro bupivakain, rychlost absorpce pro lidokain je 4x větší než pro bupivakain. Pokles koncentrace látek v mozkomíšním moku je popisován bifázickou křivkou a znamená difúzi podle koncentračního gradientu v mozkomíšním moku, hlouběji do míchy přes Virchow-Robinovy prostory a zpětnou difúzi do epidurálního prostoru, zároveň se předpokládá vazba v mozkomíšním moku související se širokou variabilitou účinku především u bupivakainu. Koncentrace lokálních anestetik v terminální fázi eliminace závisí na množství podané látky

(je vyšší u vyšší dávky). Terminální fáze eliminace na křivce koncentrace-čas nastává dříve u bupivakainu než u lidokainu (92).

Ekvimolární kombinace bupivakainu s lidokainem podaná epidurálně vede ke zvýšení biologické dostupnosti pro bupivakain z 5,5% (samotné podání bupivakainu) na 12,3%, snížení a zpomalení systémové absorpce (3x) se zvýšením absorpce přes meninky. Příčinou se zdá vasokontrikční efekt lidokainu (93).

Farmakokinetika lidokainu při kombinaci s bupivakainem se nemění, farmakodynamika této kombinace se v různých studiích liší (94). Vyšší biologická dostupnost, nižší plasmatická koncentrace lidokainu než bupivakainu a vyšší rychlost absorpce potvrzuje rychlejší nástup účinku lidokainu.

Vasokontrikční účinek lidokainu byl opakovaně prokázán při topické aplikaci, intravenózně a při periferních blokáдах (95). Ovlivnění a regulace cévního tonu je závislá na koncentraci lidokainu (koncentrace obvyklé při použití lidokainu jakožto lokálního anestetika vedou k vasokontrikci, vysoké koncentrace naopak k vasodilataci) (96), na tonu cév (s relativně nízkým tonem dochází spíše ke konstrikci - kapacitní cévy, žíly) (97) a způsobu aplikace (98, 99).

Vasokonstrikční efekt lidokainu zvyšuje při kombinaci s bupivakainem biologickou dostupnost bupivakainu. Zda se tento účinek podílí i na zvýšené dostupnosti morfinu je v tomto případě pouze předpokladem, ale zdá se, že kombinace trimekainu s morfinem tento předpoklad potvrzuje v délce analgezie (průměrně 8 hodin) i výsledném analgetickém efektu nízkých dávek této kombinace (VAS pod 2 bez nutnosti měnit dávku nebo interval podání).

Vzhledem k nízké toxicitě lidokainu se zdá být výhodná záměna bupivakainu lidokainem v pooperační analgezi. Samostatně podávaný lidokain, v naší republice a Rusku trimekain, se používá k detekci správnosti uloženého katétru a vyloučení nechtěné punkce tvrdé pleny. V případě volené hrudní epidurální anestezie / analgezie testovací dávka je s ohledem na věk 50-100 mg lidocainu / trimekainu. Holman a spol. srovnával 100 mg a 180 mg lidocainu ve skupinách středního a vyššího věku, 100 mg (5 ml 2%) lidocainu vedlo za 3-8 minut k analgezi, testované pinprick testem v rozsahu 11-14 dermatomů při zachování hemodynamické stability (100).

Pooperační epidurální analgezie kontinuálním PCEA lidokainem bez opioidu v pediatrii po výkonech na dolních končetinách prokázala významnou redukci bolestivosti bez nežádoucích účinků ve srovnání s PCA analgezií fentanylem (101).

V případě lidokainu selhává diferencovaný blok (102), typický pro bupivakain a jiná lokální anestetika. Sensorický blok se může vyskytovat u 0,5% koncentrace lidokainu, jakožto úplná paralýza při užití 1% koncentrace. Sakura a spol. při srovnávání 1% a 2% koncentrace lidokainu u gynekologických pacientek nepozoroval rozdíl mezi rozsahem sensorické blokády, práh průchodu proudu kůží byl stejný v dermatomu T9 (L2 blokáda), zatímco v místě punkce - L2 byl práh vyšší u 2% koncentrace (103). Při sledování bolestivosti, testované pomocí pinprick testu, a stupně motorické blokády (Bromage škála) u gynekologických pacientek nebyl rozdíl mezi koncentracemi lidocainu (1 a 2%), pokud byla celková dávka zachována (104).

Srovnání epidurální analgezie kombinací bupivakain s morfinem versus lidokainu s morfinem prokázalo, že nebyl rozdíl mezi skupinami v bolestivosti, sedaci, systémovém krevním tlaku a motorických funkcích. Nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl mezi schopností stát bez podpory (bupivakain za 24 hodin, lidokain za 28 hodin) nebo chodit bez podpory (bupivakain za 46 hodin, lidokain za 48 hodin) (105). Prodloužení doby účinku u kombinace lidokainu a morfinu podporuje myšlenku synergického působení kombinace lidokainu a morfinu. Systémové koncentrace bupivakainu i lidokainu (ne však MEGX) vzrůstaly po dobu provádění analgezie, zároveň stoupala i hladina alfa-1-kyselého glykoproteinu, což předpokládá, že volná frakce látek se v průběhu nezvyšovala.

Bezpečnost z hlediska systémového účinku lidokainu ve vyšším věku (nad 70 let) prokázal Fukuda a spol, nebyla prokázána statistická významnost mezi skupinami (40 let a nad 70 let) v plasmatických koncentracích lidokainu a jeho metabolitu, ačkoli ve skupině nad 70 let byl signifikantně delší střední pobytový čas a nižší plasmatická clearance lidokainu (106).

Výhrady k volbě morfinu jakožto epidurálně podávaného opioidu mohou být z důvodu šíření morfinu rostrálně. Nedochozí pouze k rozšíření analgezie, ale i k výskytu nežádoucích účinků při reakci s mí receptory v oblasti prodloužené míchy (hypoventilace, nausea, zvracení, pruritus).

Naopak přímý sympatikolytický účinek, vysvětlovaný právě reakcí morfinu s mí receptory v kardiovaskulárním řídicím centru jader prodloužené míchy a v pregangliových sympatických neuronech intermediolaterálních jader míchy, vede k redukci pooperační hypertenze se snížením incidence pooperační myokardiální ischemie po epidurálně podaném morfinu (107). V kombinaci se sympatikolytickým účinkem lokálních anestetik může souviset s hemodynamickou stabilitou. Pokles sympatikotonie (srdeční a ledvinná nervová vlákna

sympatiku) přímým působením a nepřímo ovlivněním bolestivosti vede k projevům bradykardie, k poklesu systémového tlaku a prodloužení vedení atrioventrikulárním uzlem.

Tyto účinky u morfinu vzhledem k jeho hydrofilitě nezávisí na místě podání ani na velikosti podávaného objemu, což se v praxi zdá být velkou předností v případě umístění katétru mimo maximální bolestivost rány. Se zvyšující se dávkou se však klinické účinky zvyšují a jsou antagonistovatelné naloxonem (108).

Při sledování šíření morfinu po epidurálním podání v oblasti lumbální páteře došlo k projevům analgezie v oblasti bederní páteře (L4) za 2, 5 a 10 hodin, v oblasti hrudní páteře (Th10) za 5,10 a 24 hodin a v oblasti druhé větve nervus trigeminus za 10 hodin (109).

Potvrzení hlavní role opioidů v epidurální analgezi dokladují výsledky následujících prací. Srovnání epidurálně podávané kombinace morfinu a klonidinu s kombinací bupivakainu a klonidinu vedlo k závěru, že morfin a klonidin má signifikantně lepší analgetický účinek po operacích meziobratlových plotének bederní páteře (110). Srovnání epidurálně podávaného opioidu (sufentanil) s nebo bez bupivakainu po thorakotomiích a operacích v nadbřišku neprokázalo, že by přidání bupivakainu k sufentanilu vedlo ke zlepšení analgezie nebo snížení nežádoucích účinků (111). Vliv volby epidurálně podávaného opioidu (srovnání morfinu, fentanylu a sufentanilu) na výsledný analgetický účinek je některými studii popírán (112, 113), závěry jiných naopak vyzdvihují analgetický účinek morfinu s vyšším výskytem nežádoucích účinků (pruritus, nausea, zvracení, respirační deprese) oproti fentanylu a sufentanilu, který je spojen s nejnižším výskytem těchto komplikací (114).

Řada studií podporuje myšlenku vhodné kombinace lokálního anestetika s opioidy, používaných při neuroaxiálních blokádách v léčbě akutní bolesti a v prevenci přechodu do bolesti chronické. Pokud je tato blokáda dostatečná (úplná aferentní blokáda C vláknů), její vliv na pooperační akutní bolest v prvních pěti dnech je zřejmá a zdá se, že hlavní příčinou je především snížení centrální hyperexcitability přímým působením v míšní úrovni než snížení primární hyperalgie na úrovni periferních nociceptorů (115).

Předpokládá se, že v prevenci alodynie mají rozhodující úlohu lokální anestetika (116).

Kombinace lokálních anestetik a opioidů však umožňuje využít aditivního účinku k následnému snížení celkového množství jednotlivých látek, snížení systémové absorpce a tím i nežádoucích vedlejších účinků. Je popisován kladný klinický systémový účinek lidokainu po epidurálním podání, kdy došlo k vymizení obstrukce dýchacích cest u dekompenzovaného astma bronchiale po dobu působení lokálního anestetika (117).

V případě kombinace lidokainu s morfinem u krys došlo k signifikantnímu zvýšení peak efektu a prodloužení analgetického účinku ve srovnání s podáním každé látky zvlášť. Isobolografická analýza prokázala synergické působení kombinace lidokain s morfinem za 10, 20 a 30 minut po epidurálním podání v oblasti somatických a viscerálních nociceptivních testů (118). Obdobné výsledky byly prokázány při použití kombinace morfinu a lidokainu, kdy oproti podání každé látky zvlášť byl signifikantně prodloužený nástup turniketové bolesti (119), signifikantní prodloužení analgezie byl prokázán i u kombinace morfinu s trimekainem a azakainem (120).

Podávání takových nízkých dávek bupivakainu a lidokainu, které samostatně podané nemají antinociceptivní účinek ani neovlivňují motorické funkce, v kombinaci s morfinem vedlo k signifikantnímu zesílení antinociceptivní aktivity morfinu u krys. Tato potenciace způsobená interakcí nízkých koncentrací lokálních anestetik v zadních rozích míchy vede ke zvýšení prahu pro aferentní bolestivé podněty (121).

Limitací této práce byla jiná struktura výkonů ve skupině C, která vyplývala z omezeného použití epidurální anestezie / analgezie pro výkony trvající méně než 3 hodiny. Z hlediska srovnatelné bolestivosti byli do této skupiny zahrnuti pacienti, podstupující výkon na ledvině nebo nadledvině. Ačkoli bylo provedeno srovnání typu analgezie (trimekain – morfin epidurálně a morfin intravenózně) i u pacientů po nefrektomiích, které kopírovaly závěry naší studie, závěry nebyly publikovány pro malý počet zařazených do souboru.

6 Závěr

Epidurální pooperační analgezie kombinací trimekainu a morfinu ve srovnání s intravenózně podávaným morfinem je spojena s významně nižší pooperační bolestivostí, s hemodynamickou stabilitou a s nízkým stupněm sedace. Intravenózní analgezie morfinem však zůstává alternativou v případě kontraindikací k provedení regionální anestezie / analgezie.

Ve srovnání s epidurální analgezií kombinací bupivakainu a fentanylu je epidurální analgezie kombinací trimekainu a morfinu zatížena celkově nižším počtem komplikací a významně nižší bolestivostí v pooperačním období při srovnatelné hemodynamické stabilitě. Na základě námi sledovaných parametrů je možné nahradit epidurálně podávaný bupivakain s opioidem kombinací trimekainu a morfinu.

Námi navržená studie, srovnávající účinnost této metody, nežádoucí účinky, hemodynamickou stabilitu a stupeň sedace, prokázala výhodnost kombinace trimekainu a morfinu ve srovnání s kombinací bupivakainu a fentanylu. Byla zjištěna vyrovnaná minimální bolestivost až bezbolestnost s hemodynamickou stabilitou, nízkými nežádoucími účinky a komplikacemi, nízkou bolestivostí i během pohybu, rehabilitaci a kašli, s dřívějším zahájením rehabilitace a začlenění pacientů do terapeutického procesu (návik dýchání, snížená incidence paralytického ileu s časnějším příjmem p.o.), sedace se pohybovala mírně nad stupněm 1.

V případě systémového podání vzhledem k dávkám látek (50 mg trimekainu, 4 mg morfinu) je zaručena téměř úplná bezpečnost. Bezpečnost léčby, hodnocená procentem komplikací, je výrazně nižší při použití kombinace trimekainu a morfinu ve srovnání s epidurální kombinací bupivakainu a fentanylu. Náklady na použitou analgezii jsou desetinné ve srovnání s epidurálně podávanou kombinací bupivakainu a fentanylu, jsou srovnatelné s kontinuálním intravenózním morfinem.

Ovlivnění pooperační bolesti bezprostředně po operačních výkonech je dle dosavadních klinických zkušeností a na podkladě závěrů studií nezbytnou součástí léčebné strategie.

Výsledky, přednášené na mezinárodních kongresech, vedly k zavedení této metody i na jiná pracoviště (např. Nemocnice Brno Bohunice).

7 Literatura

1. Greisen, J., et al.: Acute pain induces an instant increase in natural killer cell cytotoxicity in humans and this response is abolished by local anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1999, 83, s. 235-240.
2. Poisbeau, P., Patte-Mensah, C., Keller, AF., Barrot, M., Breton, JD., Luis-Delgado, OE., Freund-Mercier, MJ., Mensal-Nyagan, AG.: Inflammatory pain upregulates spinal inhibition via endogenous neurosteroid production. *J Neurosci*, 2005, 25, s. 11768-11776.
3. Han, JS., Li, W., Neugebauer, V.: Critical role of calcitonin gene-related peptide 1 receptors in the amygdala in synaptic plasticity and pain behavior. *J Neurosci*, 2005, 25, s. 10717-10728.
4. Wang, H., Kohno, T., Amaya, F., Brenner, GJ., Ito, N., Allchorne, A., Ji, RR., Woolf, CJ. Bradykinin produces pain hypersensitivity by potentiating spinal cord glutamatergic synaptic transmission. *J Neurosci*, 2005, 25, s. 7986-7992.
5. Hayashida, M., Fukuda, K., Fukunaga, A.: Clinical application of adenosine and ATP for pain control. *J Anesth*, 2005, 19, s.225-235.
6. Jakubowski, M., Levy, D., Goor-Aryeh, I., Collins, B., Bajwa, Z., Burstein, R.: Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX1/COX2 inhibitors. *Headache*, 2005, 45, s. 850-861.
7. Renn, CL., Dorsey, SG.: The physiology and processing of pain: a review. *AACN Clin Issues*, 2005, 16, s. 277-290.
8. Lynch, JW., Callister, RJ.: Glycine receptors: a new therapeutic target in pain pathways. *Curr Opin Investig Drugs*, 2006, 7, s. 48-53.
9. Lao, LJ., Kumamoto, E., Luo, C., Furue, H., Yoshimura, M.: Adenosine inhibits excitatory transmission to substantia gelatinosa neurons of the adult rat spinal cord through the activation of presynaptic A(1) adenosine receptor. *Pain*, 2001, 94, s. 315-324.
10. Suzuki, R., Rygh, LJ., Dickenson, AH.: Bad news from the brain: descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends in Pharm Sciences*, 2004, 25, s. 613-617.
11. Sommer, C.: Serotonin in pain and analgesia: actions in the periphery. *Mol Neurobiol.*, 2004; 30, s. 117-126.

12. Kerchner, GA., Zhuo, M.: Presynaptic suppression of dorsal horn inhibitory transmission by mu-opioid receptors. *J Neurophysiol*, 2002, 88, s. 520-522.
13. Gebhart, GF.: Peripheral opioid modulation of visceral pain. *A NY Acad Sci*, 2000, 909, s. 41-50.
14. Staats, PS., Mitchell, VD.: Progress in Anesthesiology: future directions for intrathecal therapies. *Pain. com* 2000. www.pain.com/interventional/free_cme/in_art_pa_fdfit.cfm.
15. Miki, K., Zhou, QQ., Guo, W., Guan, Y., Terayama, R., Dubner, R., Ren, K.: Changes in gene expression and neuronal phenotype in brain stem pain modulatory circuitry after inflammation. *J Neurophysiol*, 2002, 87, s. 750-760.
16. Lordon, SP.: Acute pain service experience with patient controlled analgesia and intraspinal opioids for postoperative pain management. *J Pharm Care Pain Symp Control*, 1995, 3, s. 37-54.
17. Lucas, A., Holtmann, G., Gerken, G., Pietsch, A., Braun-Lang, U., Gilani, K., Strassburger, K., Gesing, S., Janssen, OE.: Visceral pain and public speaking stress: neuroendocrine and immune cell responses in healthy subjects. *Brain Behav Immun*, 2006, 20, s. 49-56.
18. Elenkov, IJ., Iezzoni, DG., Daly, A., Harris, AG., Chrousos, GP.: Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation*, 2005, 12, s. 255-269.
19. Zimmermann, M.: Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*, 2001, 429, s. 23-37.
20. Friedman, R.: Pain at cellular level: the role of the cytokine tumor necrosis factor. *Reg Anesth Pain Med*, 2000, 25, s. 110-112.
21. Bartels, CL.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in acute pain management. www.pain.com/libraby/detail.cfm?Articles_id=1013.
22. Eisenach, JC.: New understanding and treatment of acute pain. *Seminars in Anesthesia*, 1992, 11, s. 106-113.
23. Murphy, DF., Graziotti, P.: Patient-controlled analgesia: A comparison with nurse-controlled intravenous opioid infusions. *Anaesth Intens Care*, 1994, 22, s. 589-592.
24. Scott, J., Huskisson, EC.: Graphic representation of pain. *Pain*, 1976, 2, s. 175-184.
25. Knotek, P., Žalský, M.: Vizuální analogové škály pro měření bolesti a psychologickou diagnostiku pacientů s chronickou bolestí. *Bolest*, 2001, 2: <http://www.tigis.cz/bolest/BOLES201/10.htm>.

26. Capell, MS., Schein, JR.: Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal toxicity. *Gastroenterol Clin North Am*, 2000, 29, s. 97-124.
27. Aithal, GP.: Diclofenac – induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity. *Expert Opin Drug Saf*, 2004, 3, s. 519-523.
28. Wight, NJ., Gottesdiener, K., Garlick, NM., et al.: Rofecoxib, a COX-2 inhibitor, does not inhibit human gastric mucosal prostaglandin production. *Gastroenterology*, 2001, 120, s. 867-873.
29. Halpern, GM.: COX – 2 inhibitors: a story of greed, deception and death. *Inflammopharmacology*, 2005, 13, s. 419-425.
30. Dubey, K., Balani, DK., Tripathi, CB., Singh, R., Bajaj, R., Pillai, KK.: Adverse interaction of rofecoxib with lisinopril in spontaneously hypertensive rats. *Cli Toxicol*, 2005, 43, s. 361-373.
31. Evropská léková agentura a Státní ústav pro kontrolu léčiv oznamují regulační zásah proti koxibům. *Farmakoterapeutické informace*. In: *Časopis ČLK*, 2005, 4, s. 3.
32. Doležal, T., et al.: Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest*, 2004, 1, s. 9-18.
33. Bourrie, B., Bribes, E., Derocq, JM., Vidal, H., Casellas, P.: Sigma receptor ligands: application in inflammation and oncology. *Curr Opin Investic Drugs*, 2004, 5, s. 1158-1163.
34. Debonnel, G.: Current hypothesis on sigma receptors and their physiological role: possible implication sigma in psychiatry. *J. Psychiatry Neurosci*, 1993, 18, s. 157-172.
35. Guitart, X., Codomy, X., Monroy, X.: Sigma receptors: biology and therapeutic potential. *Psychopharmacology*, 2004, 174, s. 301-319. Epub 2004 Jun 10.
36. Pan, YZ., Li, DP., Chen, SR., Pan, HL.: Activation of delta opioid receptors excites spinally projecting locus coeruleus neurons through inhibition of GABAergic inputs. *J Neurophysiol*, 2002, 88, s. 2675-2683.
37. Faura, CC., Collins, SL., Moore, RA., McQuay, HJ.: Systematic review of factors affecting the ratios of morphine and its major metabolites. *Pain*, 1998, 74, s. 43-53.
38. Hudson, RJ., Thomson, IR., Cannon, JE., Friesen, RM., Meatherale, RC.: Pharmacokinetics of fentanyl in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesthesiology*, 1986, 64, s. 334-338.

39. Hudson, RJ., Bergstrom, RG., Thomson, IR., Sabourin, MA., Rosenbloom, M., Strunin, L.: Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Anesthesiology*, 1989, 70, s. 426-431.
40. Miloschewsky, D., et al.: Regionální anestezie. Adéla Plzeň, 1998, 43-49.
41. White, JL., Stevens, RA., Kao, TC.: Differential sensory block: spinal vs epidural with lidocaine. *Can J Anaesth*, 1998, 45, s. 1049-1053.
42. Cucchiaro, G., Rhodes, LA.: Unusual presentation of long QT syndrome. *Br J Anaesth*, 2003, 90, s. 804-807.
43. Gelman, S.: General versus regional anesthesia for peripheral vascular surgery. *Anesthesiology*, 1993, 79, s. 415-418.
44. Christopherson, R., et al.: Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower extremity vascular surgery. *Anesthesiology*, 1993, 79, s. 422-434.
45. Liu, S., Carpenter, RL., Neal, JM.: Epidural anesthesia and analgesia: Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*, 1995, 82, s. 1474-1506.
46. Udassin, R., Eimerl, D., Schiffmann, J., Haskel, Y.: Epidural anesthesia accelerates the recovery of postischemic bowel motility in the rat. *Anesthesiology*, 1994, 80, s. 832-836.
47. Jorgensen, H., Fomsgaard, JS., Wetterslev, J., Andreasson, B., Dahl, JB.: Effect of epidural bupivacaine vs combined epidural bupivacain and morphine on gastrointestinal function and pain after major gynaecological surgery. *Br J Anaesth*, 2001, 87, s. 727-732.
48. Zugel, N., Bruer, C., Breitschaft, K., Angster, R.: Effect of thoracic epidural analgesia on the early postoperative phase after interventions on the gastrointestinal tract. *Chirurg*, 2002, 73, s. 262-268.
49. Jansen, M., et. al.: Influence of postoperative epidural nalgesia with bupivacaine on intestinal motility, transit time, and anastomotic healing. *World J Surg*, 2002, 26, s. 303-306.
50. Kapra, S., Gollmann, G.: The effects of thoracic epidural anesthesia on intraoperative visceral perfusion and metabolism. *Anesth Analg*, 1999, 88, s. 402-406.
51. Spencer, L., Carpenter, LR., Neal, JM.: Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*, 1995, 82, s. 1474-1506.

52. George, KA., Wright, PMC.: Thoracic epidural analgesia compared with patient controlled intravenous morphine after upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1994, 38, s. 808-812.
53. Boisseau, N., Rabary, O., Padovani, B.: Improvement of "dynamic analgesia" does not decrease atelectasis after thoracotomy. *Br J Anaesth*, 2001, 87, s. 564-569.
54. Negishi, Ch., Lenhardt R.: Opioids inhibit febrile responses in humans, whereas epidural analgesia does not. *Anesthesiology*, 2001, 94, s. 218-222.
55. Blomberg, S., Emanuelsson, H., Kvist, H., Lamm, C., Ponten, J., Waagstein, F., Ricksten, S.: Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology*, 1990, 73, s. 840-847.
56. Heusch, G., Yoshimoto, N., Heegemann, H., Hamer, V.: Interaction of methoxamine with compensatory vasodilatation distal to coronary stenosis. *Drug Research*, 1983, 33, s. 1647-1650.
57. Stenseth, R., Bjella, L.: Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery I: haemodynamic effects. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1994, 38, s. 826-833.
58. Stenseth, R., Bjella, L.: Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery II: effects on the endocrine metabolic response. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1994, 38, s. 834-839.
59. Christopherson, R., Beattie, C., Frank, SM., Norris, EJ., Meinert, CL., Gottlieb, SO., Yates, H., Rock, P., Parker, SD., Perler, BA., Williams, GM.: The perioperative ischemia randomized anesthesia trial study group: Perioperative morbidity in patients randomized to epidural or general anesthesia for lower-extremity vascular surgery. *Anesthesiology*, 1993, 79, s. 422-434.
60. Hjortso, NC., Neumann, P., Frosig, F., Andersen, T., Lindhard, A., Rogon, E., Kehlet, H.: A controlled study on the effect of epidural analgesia with local anaesthetics and morphine on morbidity after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1985, 29, s. 705-716.
61. Park, WY., Thompson, JS., Lee, KK.: Effect of epidural anesthesia and analgesia in perioperative outcome: a randomized, controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg*, 2001, 234, s. 560-569.
62. Andersen, G.: Postoperative pain control by epidural analgesia after transabdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2000, 44, s. 296-301.
63. Finucane, B.: Allergies to local anesthetics – the real truth. *Can J Anesth*, 2003, 50, s. 869-874.

64. Hartmann, B., Junger, A., Klasen, J., Benson, M., Jost, A., Hempelmann, G.: The incidence and risk factors for hypotension after spinal anesthesia induction: an analysis with automated data collection. *Anesth Analg*, 2002, 94, s. 1521-1529.
65. McLure, HA., Rubin, AP.: Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anesthesiol*, 2005, 71, s. 59-74.
66. Young, C, Knudsen, N., Hilton, A., Reves, JG.: Sedation in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 2000, 28, s. 854-866
67. Wulf, H.: Epidural analgesia for the treatment of postoperative pain. State of the art. *Anaesthesist*, 1998, 47, s. 501-510.
68. McCrory, C., et al.: Comparison between repeat bolus intrathecal morphine and an epidurally delivered bupivacaine and fentanyl combination in the management of post-thoracotomy pain with or without cyclooxygenase inhibition. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia*, 2002, 16, s. 607-611.
69. Curatolo, M., Schnider, TW.: A direct search procedure to optimize combinations of epidural bupivacaine, fentanyl, and clonidine for postoperative analgesia. *Anesthesiology*, 2000, 92, s. 325-337.
70. De Leon-Cassola, OA., Lema, MJ., Karabella, D., Harrison, P.: Postoperative ischaemia: epidural versus intravenous patient-controlled analgesia. *Reg Anesth*, 1995, 20, s. 105-112.
71. Rigg, JR., Jamrozik, K., Myles, PS., Silbert, BS., Peyton, PJ., Parsons, RW., Collins, KS.: Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet*, 2002, 359, s. 1276-1282.
72. Ready, BL., Ashburn, M., Caplan, R., et al, of the American Society of Anesthesiologists, Task Force on Pain Management, Acute Pain Section. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. *Anesthesiology*, 1995, 82, s. 1071-1078.
73. Dostálová, V., Navrátil, P., Broďák, M., Morávek, P., Višňovský, P.: The effect of epidural trimecain, morphin and bupivacain on postoperative analgesia in patients undergoing urological procedures. *Collegium Antropologicum*, 2006, přijato pod č.6009.
74. George, KA., Wright PMC.: Thoracic epidural analgesia compared with patient controlled intravenous morphine after upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1994, 38, s. 808-812.

75. Joshi, GP., Mc Carroll, SM., O'Rourke, K.: Post operative analgesia after lumbar laminectomy: epidural fentanyl infusion versus patient-controlled intravenous morphine. *Anesth Analg*, 1995, 80, s. 511-514.
76. Bonhomme, V., Doll, A., Dewandre, PY., Brichant, JF., Ghassempour, K., Hans, P.: Epidural administration of low-dose morphine combined with clonidine for postoperative analgesia after lumbar disc surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2002, 14, s. 1-6.
77. Benzon, HT., Wong, HY., Belavic AM.: A randomized, double-blind comparison of epidural fentanyl infusion versus patient-controlled analgesia with morphine for postthoracotomy pain. *Anesth Analg*, 1993, 76, s. 316-322.
78. Cooper, DW., Ryall, DM., Desira, WR.: Extradural fentanyl for postoperative analgesia: predominant spinal or systemic action? *Br J Anaesth*, 1995, 74, s. 184-187.
79. Paech, MJ., Westmore, MD.: Postoperative epidural fentanyl infusion-is the addition of 0,1% bupivacaine of benefit? *Anaesth Intensive Care*, 1994, 22, s. 9-14.
80. Bonnet, F., Marret, E.: Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *Br J Anaesth*, 2005, 95, s. 52-58.
81. Rafal, N.: Treating postoperative pain improves outcome. *Minerva Anesthesiol*, 2001, 67, s. 200-205.
82. Dostálová, V., Višňovský, P.: Nestandardní použití kombinace morfin – trimekain epidurální cestou a jejich srovnání s intravenózně podávaným morfinem. [http // : farmspol.cls.cz / abstrakta2003.doc](http://farmspol.cls.cz/abstrakta2003.doc): 10.
83. Vandenaabeele, F., Creemers, J., Lambrichts, I.: Ultrastructure of the human spinal arachnoid mater and dura mater. *J Anat*, 1996, 189, s. 417-430
84. Malinovsky, JM., Bernard, JM., Baudrimont, M., Dumand, JB., Lepage, JY.: A chronic model for experimental investigation of epidural anesthesia in the rabbit. *Reg Anesth*, 1997, 22, s. 80-85.
85. Shigihara, A., Suzuki, M., Tase, C., Okusku, A., Kumada, Y., Nozaki, H.: Changes in analgesic levels, plasma concentrations and epidurogram during long-term continuous epidural block. *Masui*, 1995, 44, s. 994-999.
86. Aldrete, JA.: Epidural fibrosis after permanent catheter insertion and infusion. *J Pain Symptom Manage*, 1995, 10, s. 624-631.
87. Morgan, GE., Mikhail, MS.: Pain management. In: *Clinical Anesthesiology*. Appleton and Lange, 1996, s. 274-282.

88. Van Elstraete, AC., Sitbon, P., Trabolg, F., Mazoit, JX., Benhamou, D.: A single dose of intrathecal morphine in rats induces long-lasting hyperalgesia: the protective effect of prior administration of ketamine. *Anesth Analg*, 2005, 101, s. 1750-1756.
89. Ducharme, J.: Acute pain and pain control: state of the art. http://www.pain.com/library/detail.cfm?Articles_id=3404.
90. Greisen, J., et al.: Acute pain induces an instant increase in natural killer cell cytotoxicity in humans and this response is abolished by local anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1999, 82, s. 235-240.
91. Vitenbek, IA.: Experimental evaluation of dura mater permeability on a model of peridural analgesia with morphine and dikain. *Vestn Khir Im II Grek.*, 1987, 139, s. 120-124.
92. Clement, R., Malinovsky, JM., Le Corre, P., Dollo, G., Le Verge, FChR.: Cerebrospinal fluid bioavailability and pharmacokinetics of bupivacaine and lidocain after intrathecal and epidural administrations in rabbits using microdialysis. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289, s. 1015-1021.
93. Clement, R., Malinovsky, JM., Le Core, P., Dollo, G., Le Verge, FChR.: Spinal biopharmaceutics of bupivacaine and lidocaine by mikrodialysis after their simultaneous administration in rabbits. *International Journal of Pharmaceutics*, 2000, 203, s. 227-234.
94. Magee, DA., Sweet, PT., Holland, AJC.: Epidural anaesthesia with mixtures of bupivacaine and lidocain. *Can Anaesth Soc J*, 1983, 30, s. 174-178.
95. Seow, LT., Lips, J., Cousins, MJ., Mater, LE.: Lidocain and bupivacaine mixtures for epidural blockade. *Anesthesiology*, 1982, 56, s. 177-183.
96. Azma, T., Okida, M.: Does lidocain provoke clinically significant vasospasm? *Act Anaesthesiologica Scandinavica*, 2003, 47, s. 1174.
97. Jernbeck, J., Samuelson, UE.: Effects of lidocain and calcitonin gene-related peptide (CGRP) on isolated human radial arteries. *J Reconstr microsurg*, 1993, 9, s. 361-365.
98. Blair, MR.: Cardiovascular pharmacology of local anaesthetics. *Br J Anaesth*, 1975, 47, s. 247-52.
99. Wadstrom, J., Gardin, B.: Modulatory effects of topically administered lidocain and pentobarbital on traumatic vasospasm in the rabbit ear artery. *Br J Plast Surg*, 1991, 44, s. 341-347.

100. Holman, SJ., Bosco, RR., Kao, TC., Mazzilli, MA., Dietrich, KJ., Rolain, RA., Stevens, RA.: What constitutes an effective but safe initial dose of lidocaine to test a thoracic epidural catheter? *Anesth Analg*, 2001, 93, s. 749-754.
101. Bai, SJ., Koo, BN., Kim, JH., Doh, PS., Kim, KH., Shin, YS.: Comparison of continuous epidural and intravenous analgesia for postoperative pain control in pediatric lower extremity surgery. *Yonsei Med J*, 2004, 45, s. 789-795.
102. Winnie, AP.: Regional blocks in the management of pain mechanisms (differential diagnosis of pain mechanisms). www.pain.com/onlinepainjou.../pj_regionalblocks_whole.cfm?requesttimeout=500.
103. Sakura, S., Sumi, M., Kushizaki, H., Saito, Y., Kosaka, Y.: Concentration of lidocaine affects intensity of sensory block during lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg*, 1999, 88, s. 123-127.
104. Nakayama, M., Yamamoto, J., Ichinose, H., Yamamoto, S., Kanaya, N., Namiki, A.: Effects of volume and concentration of lidocaine on epidural anaesthesia in pregnant females. *EJA*, 2002, 19, s. 808-811.
105. Rygnestad, T., Zahlsen, K., Bergslien, O., Dale, O.: Focus on mobilisation after lower abdominal surgery. A double-blind randomised comparison of epidural bupivacaine with morphine vs. lidocaine with morphine for postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1999, 43, s. 380-387.
106. Fukuda, T., Kakiuchi, Y., Miyabe, M., Okubo, N., Yaguchi, Y., Kohda, Y., Toyooka, H.: Plasma lidocaine, monoethylglycinexylidide, and glycinexylidide concentrations after epidural administration in geriatric patients. *Reg Anesth Pain Med*, 2000, 25, s. 268-273.
107. Beattie, WS., Buckley, DN., Forrest, JB.: Epidural morphine reduces the risk of postoperative myocardial ischemia in patients with cardiac risk factors. *Can J Anaesth*, 1993, 40, s. 532-541.
108. Mori, T., Nishikawa, T., Terai, T., Yukioka, H., Asada, A.: The effects of epidural morphine on cardiac and renal sympathetic nerve activity in alpha-chloralose-anesthetized cats. *Anesthesiology*, 1998, 88, s. 1558-1565.
109. Angst, MS., Ramaswamy, B., Riley, ET., Stanski, DR.: Lumbar epidural morphine in humans and supraspinal analgesia to experimental heat pain. *Anesthesiology*, 2000, 92, s. 312-324.
110. Bonhomme, V., Doll, A., Dewandre, PY., Brichant, JF., Chassempour, K., Hans, P.: Epidural administration of low-dose morphine combined with clonidine for

- postoperative analgesia after lumbar disc surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2002, 14, s. 1-6.
111. Poopalalingam, R., Chow, MY., Wong, LT.: Patient-controlled epidural analgesia after thoracic and upper abdominal surgery using sufentanil with and without bupivacaine 0,125%. *Singapore Med J*, 2003, 44, s. 126-130.
 112. Berti, M., Fanelli, G., Gasati, A., Lugani, D., Aldegheri, G., Torri, G.: Comparison between epidural infusion of fentanyl / bupivacaine and morphine / bupivacaine after orthopaedic surgery. *Can J Anaesth*, 1998, 45, s. 545-550.
 113. Rofseng, OK., Skogvoll, E., Borchgrevink, PC.: Epidural bupivacaine with sufentanil or fentanyl during labour: a randomized, double-blind study. *EJA*, 2002, 19, s. 812-818.
 114. Gurkan, Y., Canatay, H., Baykara, N., Solak, M., Toker, K.: Comparison of bupivacaine – fentanyl versus bupivacaine – morphine for patient controlled epidural analgesia. *Agri*, 2005, 17, s. 40-43.
 115. Shir, Y., Raja, SN., Frank, SM.: The effect of epidural versus general anesthesia on postoperative pain and analgesic requirements in patients undergoing radical prostatectomy. *Anesthesiology*, 1994, 80, s. 49-56.
 116. Tverskoy, M., Cozacov C.: Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth Analg*, 1990, 70, s. 29-35.
 117. Shono, S., Higa, K., Harasawa, I., Sugano, H., Dan, K.: Disappearance of wheezing during epidural lidocaine anesthesia in a patient with bronchial asthma. *Reg Anesth Pain Med*, 1999, 24, s. 463-466.
 118. Kaneko, M., Saito, Y., Kirihara, Y., Collins, JG., Kosaka, Y.: Synergistic antinociceptive interaction after epidural coadministration of morphine and lidocaine in rats. *Anesthesiology*, 1994, 80, s. 137-150.
 119. Cherng, Ch., Wong, CS., Chang, FL., Ho, ST., Lee, Ch.: Epidural morphine delays the onset of tourniquet pain during epidural lidocaine anesthesia. *Anesth Analg*, 2002, 94, s. 1614-1616.
 120. Osipov, SA., Cherniakova, IV., Kiselevich, VE., Korinenko, AN.: A comparative evaluation of the effects of local anesthetics combined with morphine and administered epidurally. *Anesteziol Reanimatol*, 1993, 1, s. 44-45.
 121. Penning, JP., Yaksh, LL.: Interaction of intrathecal morphine with bupivacaine and lidocaine in the rat. *Anesthesiology*, 1992, 77, s. 1186-2000.