

Adjuvancia k lokální anestezii v porodnictví

Ladislav Hess

CEM IKEM

Institut postgraduálního vzdělávání
ve zdravotnictví

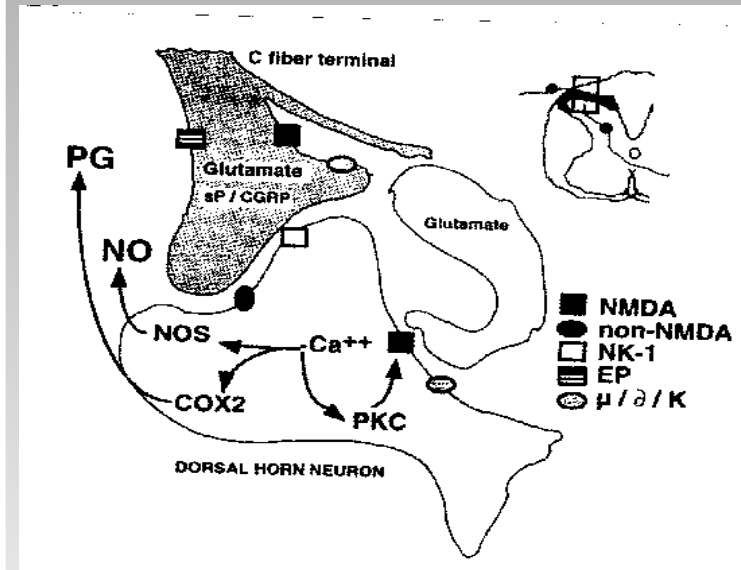
DŮVODY KOMBINACE ADJUVANCIÍ S LA

- snížení dávky LA
- potenciace analgetického účinku
 - **synergismus působení LA a AL**
 - **modulace produkce neurotransmiterů na míšní úrovni (zpětné ovlivnění periferní nocicepce)**
- snížení četnosti vedlejších účinků
 - **eliminace motorické blokády v pooperačním období**
 - **eliminace průvodní hypotenze z blokády sympatiku**

Zadní rohy míšní

cílová struktura neuroaxiální anestezie a modulace míšní nocicepce

- Zakončení prim. aferentních vláken
- Zakončení descendčních dráh
- Intrinzické míšní interneurony
- Lokální mediátory
 - noradrenalin, acetylcholin, adenosin, glutamát, serotonin a substance P
- Adjuvantní látky blokují
 - opioidní receptory (μ, δ, κ)
 - neoploidní receptory (NMDA, non-NMDA, NK-1)



Používaná farmaka k potenciaci účinku LA a antinocicepce

- opioidy
- α_2 mimetika
 - adrenalin, klonidin, dexmedetomidin
- anticholinergika
 - neostigmin
- antagonisté NMDA receptoru
 - ketamin, s-ketamin
- adenzin
- nesteroidní antiflogistika
 - ketorolac
- další farmaka
 - midazolam, oktreotid, magnezium sulfát, verapamil, droperidol, izoproterenol
- experimentální farmaka
 - např. N-specifický blokátor Ca kanálu - zikonotid

Registrace použití, off-label indikace, rozdíly registrace anesteziologických a *pain* indikací

(situace se průběžně mění)

- **USA**

- registrován morfin (pro epidurální a intrathékální podání)
- sufentanil (k EA s bupivakainem k por. analgesii)
- adrenalin pro periferní nervové bloky

- **Kanada**

- fentanyl a sufentanil k epidurální i intrathékální aplikaci

- **Všeobecný konsensus většinou chybí**

- jiné opioidy (např. petidin, tramadol, metadon, buprenorfin a další)
- další farmaka, která nebyla z hlediska možné neurotoxicity většinou testována
- vždy nutné individuálně zvážit přínos kombinace, která nebyla z hlediska bezpečnosti (především neurotoxicity při intratékální aplikaci) zkoušena
- Vedle AL se na možné neurotoxicitě může podílet i přítomnost stabilizujících látek , event. i materiál katetrů

Cílové struktury - mechanismy neuroaxiálního působení opioidů

- G protein opioidních receptorů (μ) v SG s inhibicí adenylát cyklázy
- Inhibice Ca kanálů na presynaptických nervových zakončeních
 - inhibice uvolnění neurotransmitterů zodpovědných za přenos nocicepčních podnětů na míšní úrovni (substance P, glutamát)
- Hyperpolarizace (inhibice) postsynapt. neuronů otevřením K kanálů
- Neopioidní účinky opioidů
 - metadon a petidin jsou antagonisty NMDA receptorů
 - metadon a petidin a tramadol inhibují zpětné vstřebávání serotoninu a noradrenalinu.
- Rostrální šíření CSF do CNS, kde se uplatní i jejich centrální účinky
- Cévní resorpce
 - lipofilní opioidy se dostávají rychle do systémové cirkulace , která zajistí jejich distribuci do CNS

Rozdílné mechanismy působení hydrofilních a lipofilních opioidů při epidurálním a subarachnoidálním podání

Hydrofilní

- Epidurální anestézie
 - spinální mechanismus
- Subarach. anestézie
 - spinální mechanismus

Lipofilní

- Epidurální anestézie
 - systémová resorpce
- Subarach. anestézie
 - spinální mechanismus

Opioidy - porodní analgezie

Morfin epidurálně 3 – 5 mg

Intrathekálně 100 – 300 µg

Dlouhá délka účinku, vysoký výskyt nežádoucích účinků

Opioidy - porodní analgezie

Fentanyl epidurálně 50 – 100 μg bolus

Intrathekálně 15 – 30 μg

ED₅₀ – intrathekálně 18 μg

ED₉₅ – 30 μg

Opioidy - porodní analgezie

Sufentanil

Vysoce rozpustný v tucích

Při epidurální aplikaci pětikrát analgeticky silnější než fentanyl

Opioidy - porodní analgezie

Sufentanil

5 – 50 μg bolus epidurálně

5 – 10 μg intrathekálně

2,5 – 5 μg sufentanil + 30 μg clonidin

10 μg intrathekálně – respirační deprese během 30 minut

ED₅₀ – 1,8 μg intrathekálně

ED₉₅ – 15,3 μg intrathekálně

Porodní analgézie

- Fentanyl (10-30 µg) a sufentanil (1-3 µg) v kombinaci s bupivakainem snižují spotřebu LA o 30% a omezují proto i rozsah motorické blokády
- při bolusové aplikaci je významný i časový faktor, protože plazmatická hladina nedosahuje zpočátku výše jako při intravenózním podání, takže krátkodobě převažují místní spinální účinky
- Odlišnosti : větší vnímavost těhotných žen v období porodu vůči LA
 - **aktivace endogenních analgetických mechanismů**
 - **fyziologické odlišnosti porodní a pooperační bolesti.**

Intrathékální sufentanil

- oblíbený v porodnické analgezií - i zde jde alespoň zčásti o důsledek cévní resorpce a redistribuce do CNS
- dávka > 12,5 μ g podaná dobrovolnicím vede k překročení prahové koncentrace sufentanilu v plazmě (nezbytné k pooperační analgezií)

Liu JK, Schafer PG, Gardner TL, Pace NL, Zhang J, Niu S, Stanley TH, Bailey PL. The dose-response pharmacology of intrathecal sufentanil in female volunteers. Anesth Analg. 1997 Aug;85(2):372-9.

- pravděpodobně se při porodnické analgesii příznivě uplatňuje synergizmus spinálního a supraspinálního působení
- špatná biologická dostupnost intratékálního sufentanilu
 - 10 μ g SUF itek ~ 10 mg MOR iv (0,1mg MOR itek)

Opioidy - porodní analgezie

Alfentanil

15 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ bolus + 30 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{hod}^{-1}$ infúzně epidurálně

Rychlý nástup účinku s délkou účinku < 1 hod

Možná hypotenze při infúzi

Opioidy - porodní analgezie

Petidin

25 – 50 mg epidurálně

10 mg intratekálně

Lokálně anestetický účinek

Norpetidin – aktivní metabolit s biologickým poločasem 15 hodin

Opioidy - porodní analgezie

Remifentanil

Není vhodný pro peridurální aplikaci, protože glycin je neurotoxický

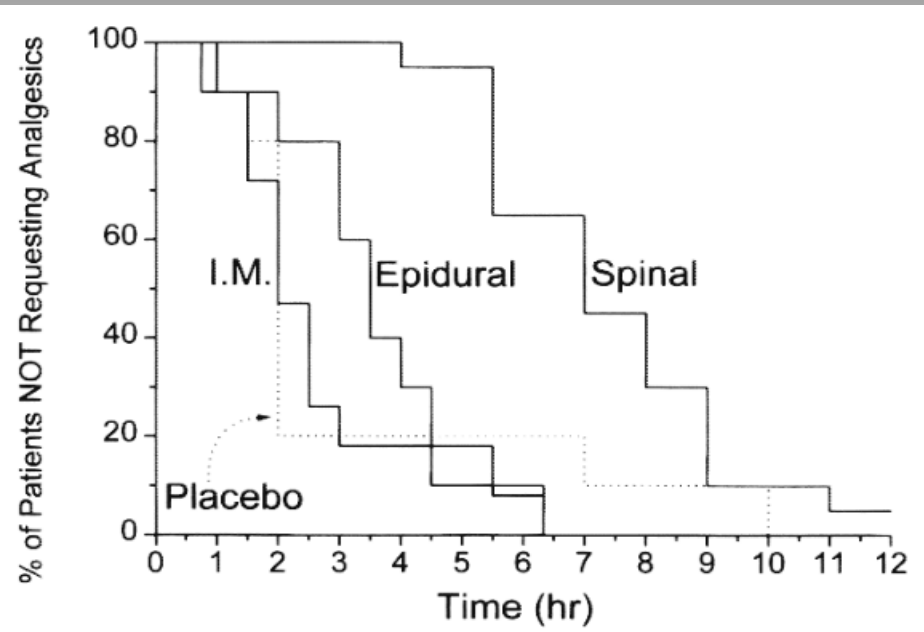
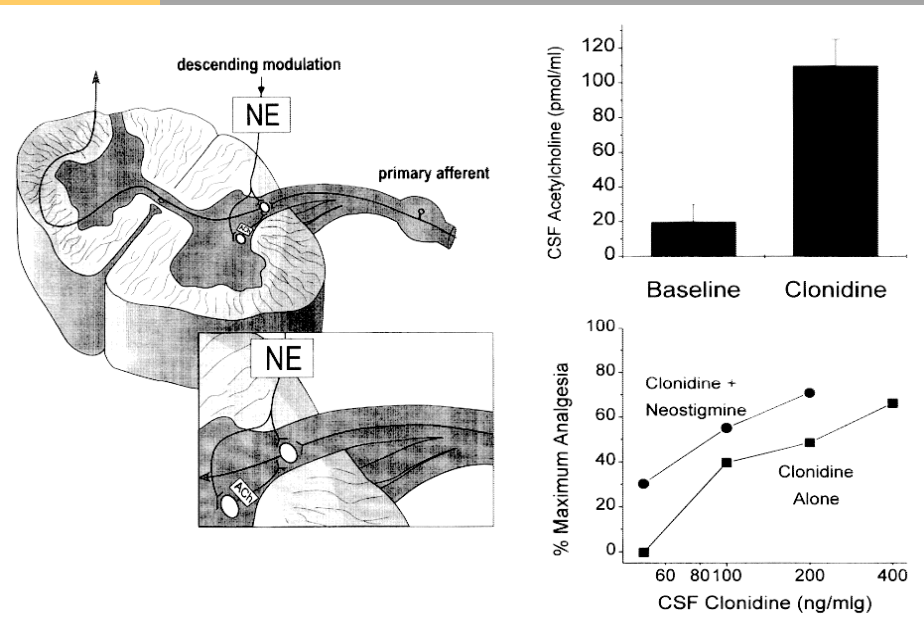
Rychlý metabolismus, štěpení esterázami

Context sensitive half time - 3 minuty

i.v. PCA u rodiček

α_2 AGONISTÉ (KLONIDIN, DEXMEDETOMIDIN)

(registrován pro epidurální podání)



- Aktivace inhibičního antinocicepčního noradrenergního systému
- Aktivace míšních cholinergních neuronů
- Blokáda míšního sympatiku (buňky intermediolaterálních provazců)
- Aktivace i.celulárně směřujícího proudu K v káliových kanálech směřující k hyperpolarizaci, snížené vzrušivosti a k analgézii

KLONIDIN

- Prodlužuje trvání senzitivní i motorické blokády LA a směsí s LA/op
- Max. efekt v kombinaci s bupivakainem při dávce 75-150 μg (prodlužuje anestezii/analgesii o 30 %)
- má minimální vedlejší účinky a ve srovnání s intrathékálními opioidy snižuje výskyt retence moče
- maximální epidurální dávka je až 10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hod}$
- Zkoušeny byly dávky 2000- 3000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ – často již s výskytem vedlejších účinků
- efekt je srovnatelný s morfinem bez rizika deprese dechu a retence moče
- neurotoxicita klonidinu nebyla při epidurální a subarachnoidální anestezii pozorována

Epidurální podání klonidinu

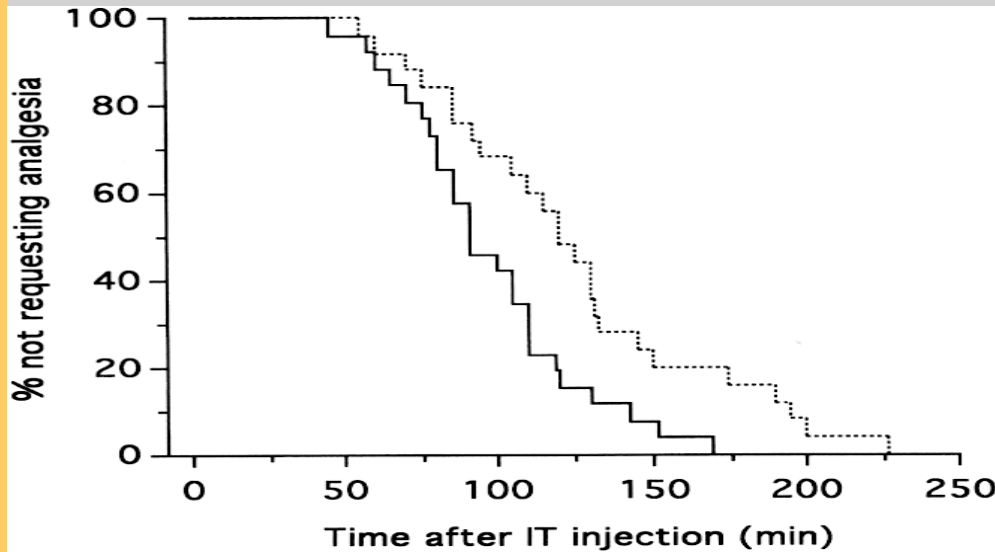
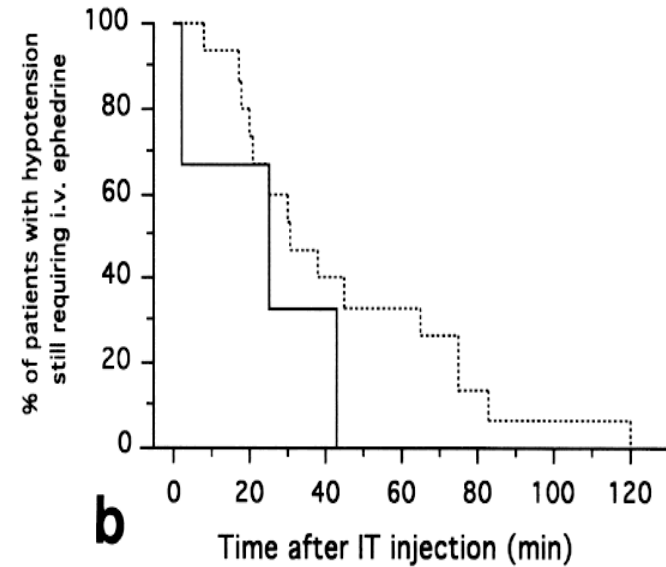
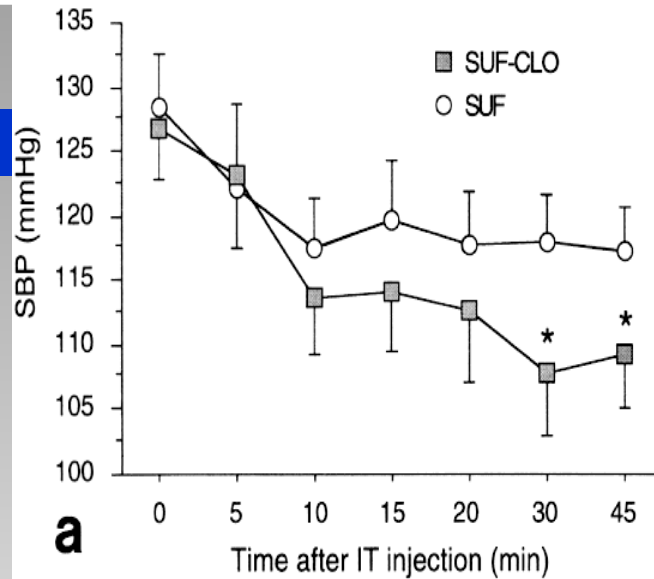
Epidurální anestézie

- 150 µg prodlužuje účinnost epidurální anestézie o 50-100%
- Potencuje epidurální analgezii bupivakainem a sufentanilem
- 20 µg/h potencuje pooperační klidovou i zátěžovou analgézii
- kombinace s opioidem a LA je účinnější než PCA opioidy v prevenci fantomových bolestí po amputacích dolních končetin
 - *Morgensen T et al: Epidural clonidine enhances postoperative analgesia from a combined low-dose epidural bupivacaine and morphine regimen. Anesth Analg 1992,75,607-610*
 - *Jahangiri M et al: Prevention of phantom limb pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine. Ann R Coll Surg Engl 1994, 76,324- 326*

Anesthesiology: Volume 89(3) September 1998 pp 594-601

The Effect of Adding a Minidose of Clonidine (30) to Intrathecal Sufentanil(5) for Labor Analgesia

Mercier, Frederic J.



Stabilizující přísady

NEUROTOXICITA PROKÁZANÁ

- chlorbutol, bisulfid sodný (chlorprokain) : neurotoxicita je dále zesílena kyselým pH roztoku
- benzylalkohol/propylenglykol (methylprednisolon?)

NEUROTOXICITA NEPROKÁZANÁ

- paraben (neostigmin)

NETOXICKÁ ADITIVA

- cyklodextriny

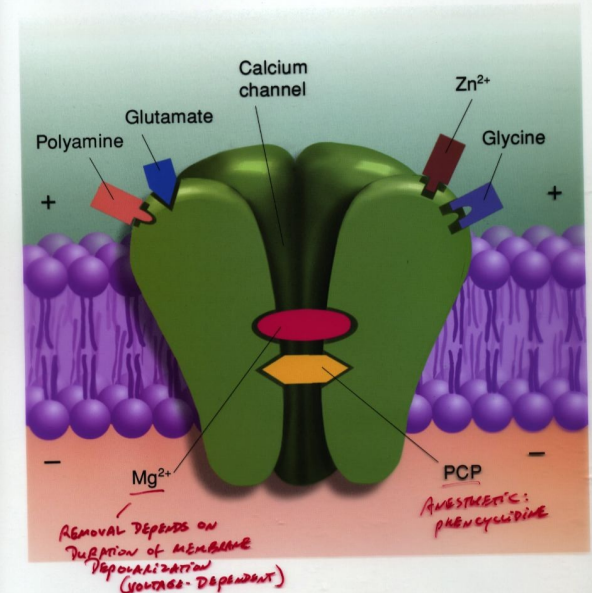
Ketamin

Nekompetitivní antagonist Ca kanálu NMDA receptorového komplexu

- inhibuje přenos vzruchu snížením depolarizace – levotočivý S(+)-enantiomér má 4x vyšší účinnost než R(-)
- Působí preventivně proti vzniku neuropatické bolesti a již vzniklou bolest tlumí a potlačuje.

Sám vyvolává vlastní senzitivní a motorický blok dosud blíže neobjasněným nejasným mechanismem
Inhibuje metabolismus bupivakainu

Transparency 44
The NMDA Glutamate Receptor



Copyright © 2002 by Allyn and Bacon

Midazolam

GABA_A receptor - antinociceptivní mechanismus v míše

Midazolam

1 mg intratekálně

Analgetický účinek je zprostředkován interakcí s GABAergními receptory

Antagonizování naloxonem

Neostigmin

spinální cholinergní receptory - výrazný antinociceptivní účinek

účinek napodobuje spinální inhibitory cholinesterázy
jako je neostigmin

intrathekální injekce neostigminu inhibuje metabolismus
acetylcholinu prodlužuje analgézi u zvířat a člověka bez rizika
respirační deprese nebo pruritu, jako je tomu u opioidů

silný emetický účinek omezuje použití

Adrenalin

redukce peaku lokálního anestetika

zintenzivnění a prodloužení účinku

antinociceptivní účinek v míše - α_2 adrenergní receptory v míše

zvýšený výskyt motorické blokády

ADRENALIN 1 : 200 000 (5 µg/ml)

- vazokonstrikce zpomaluje systémovou absorpci
- zvyšuje přestup durou do míchy
- přímé α -adrenergní působení na míchu (klonidin)

Epidurální anestézie:

LA s kratším úč: prohlubuje senzitivní i motorické blokády

LA s dlouhým účinkem (bupivakain) se prohloubí jen intenzita motorické blokády

účinek je výraznější ve směsích s nízkými koncentracemi LA

Subarachnoidální anestézie:

- prohlubuje/ prodlužuje senzitivní i motorickou blokádu (v lumbosakrální oblasti)
- 200 µg adr prodlužuje účinek LIDO jen na úroveň BUPI při riziku potenciální neurotoxicity směsi
- účinek spinálního bupivakainu je prodloužen jen o 30-45 min při jeho značné variabilitě
- současné prodloužení nejen senzitivní, ale i motorické blokády je ale většinou považováno za nežádoucí jev (především v porodnictví)

Bikarbonát sodný

alkalizace lokálního anestetika zvyšuje podíl neionizované
v tucích rozpustné formy lokálního anestetika
zkrácení nástupu účinku při epidurální aplikaci

používáno při císařském řezu

Lokální anestetikum

v liposomech

prodloužení účinku a redukce potenciální toxicity lokálního anestetika



**Děkuji
za pozornost**