

Tehdejší historický a ambivalentní účinek thiopentalu versus jednoduché podání z předplněné, standardní injekční stříkačky vedl k jejich zjednodušeně výstižnému zhodnocení: „Deadly easy – easily dead“, a to platí stále.

Další, mírovou historií prošla přechodně celá řada přípravků z různých chemických skupin vč. hydroxydionu, methohexitalu, propanididu, natriumhydroxybutyrátu sodného – gamma-OH. V 60. letech minulého století byly i.v. přípravky výběrově použity i v rámci tzv. neuroleptanestezie v kombinaci droperidol-fenoperidinu, popř. droperidol-fentanyl, ale uvedená metoda se anesteziologicky neosvědčila.

V soudobé klinické anesteziologii se užívají chemicky, farmakologicky i indikačně čtyři přípravky v základní skupině nitrožilních anestetik: thiopental, propofol, etomidát a ketamin. Volně se k nim ze skupiny benzodiazepinů přiřazuje midazolam, oceňovaný v závislosti na dávce i pro sedaci při vědomí a laskavé amnestické účinky zejména u dětí. V poslední době několika let se v kombinacích, popř. při pooperačních neuroaxiálních blokáдах osvědčuje i sedativně a vegetativně stabilizující dexmedetomidin (dále dex).

## Anesteziologie a i.v. anestetika současnosti

Z pohledu na jejich klinické používání a personalizované volby se vychází z požadavků, které by u pacientů různých kategorií měl zvolený přípravek splnit. Nitrožilní anestetika se stále a v naprosté většině podávají k subjektivně příjemnému a přítom pohotovému úvodu do celkové anestezie pro operační výkony a intervence různé dlouhého trvání a chirurgického stresu. Výběrově jsou vhodná i pro kombinace s opioidy i s dalšími adjuvantními přípravky, jako jsou nedepolarizující nervosvalové blokátory – svalová relaxancia. Lze je využít k pokračující celkové anestezii, která se dále vede potentními inhalačními anestetiky; snižují jejich potřebné dávkování. V nízkém infuzním dávkování lze jimi sedativně doplnit neuroaxiální/lokoregionální anestezii; přispívají tím ke klidu a pohodě pacienta při operačním výkonu, u něhož je účinná analgezie plně zajištěna přípravkem ze skupiny místních anestetik. Kapitoly o nitrožilních anestetikách a jim přidružených sedativech/hypnoticích jsou zpracovány v zahraničních (4) i v našich učebnicích anesteziologie i v přehledech léků, užívaných v České republice (5).

Požadavky v celém komplexu náležitě a vyváženě podané celkové anestezie nesplní žádné nitrožilní anestetikum v plném rozsahu. Patří k nim nároky:

- Útlum – iatrogenní ztráta vědomí různé hloubky
- Vegetativní stabilizace bez excitace a s inhibicí stresu, protektivní orgánový účín
- Snadné odbourání/eliminace bez přespávání, zejména u ambulantních a zvýšeně rizikových pacientů
- Minimalizace až absence nevhodných interakcí a nežádoucích účinků u různě medikovaných chronických pacientů, při užití mimotělního oběhu či přístrojové kontinuální náhrady renálních funkcí, při metabolické dyshomeostáze atd.
- Absence útlumu plodu při anestezii rodičky (6)
- Absence nevhodného ovlivnění neurovývoje mozku dětí do 3 let jejich věku (7)
- Možnost kontroly jejich centrálního působení cestou BIS (bispektrální index) i stanovením jejich hladin v krvi, např. při TIVA (totální intravenózní anestezii).

## Základní neurofyziologický pohled

Původní, jednoduché učebnicové pojetí dělí nitrožilní anestetika na asociativně a disociativně působící. Asociativně účinné přípravky tlumí vědomí a navozují bezvědomí podle velikosti podané dávky od úrovně mozkové kůry postupně descendentně až po funkce v mozkovém kmeni – tak, jak Guedel kdysi popsal stadia celkové anestezie. Jejich společnou funkcí je zřejmě inhibice GABA<sub>A</sub> receptorů. Působí změnu dráždivosti neuronů, ovlivňují synaptický přenos a mají i extrasynaptický účín na GABA<sub>A</sub> receptory. Přípravky neúčinkují analgeticky.

Disociativní skupina je zastoupena pouze ketaminem, ten vede k thalamokortikální inhibici a ke stimulaci limbického systému, působí cestou NMDA receptorů. Jako jediný z celé skupiny má významnou analgetickou potenci pro somatickou bolest.

Projevy v CNS lze sledovat pooperačně i v intenzivní péči podle EEG s vysokým rozlišením v různých oblastech mozku; klinicky se zobrazují formou BIS – jednotným bispektrálním indexem.

Jednotlivá nitrožilní anestetika nepůsobí přesto univerzálně, jednotně. Mají vliv nejen

na funkce CNS, ale i na další orgány a systémy – a to s obrazem různorodých, podle dávkování až nežádoucích účinků, pravděpodobně i s vlivem na rozvíjející se mozek dětí do 3 let věku apod. CNS funkcím i širším procesům, mediátorům a markerům je věnována velmi cílená pozornost.

## Nitrožilní anestetika – imunitní a protizánětlivé působení

Kromě celkově anestetického/sedativního účinku se v současné době přiznávají těmto přípravkům nezávisle na jejich farmakologické příslušnosti i protizánětlivé účinky a působnost na imunitní systém a imunitu, na systém cytokinů v celém perioperačním období i v jiném velmi závažném stavu s prvkem stresu (8). Působnost přesahuje skupinu nitrožilních anestetik a je zřejmě různorodá, dosud není podrobně vysvětlen.

**Thiopental** zřejmě inhibuje baktericidní funkci leukocytů, chemotaxi monocytů, omezuje aktivaci NF-kappa B, proliferaci lymfocytů. Po podání pouhé jednorázové úvodní dávky před dalším vedením celkové anestezie je tento vliv zřejmě zanedbatelný. **Propofol** omezuje funkce monocytů i neutrofilů, proliferaci polymorfonukleárů, ale pouhá indukční dávka není u imunokompetentních pacientů v tomto směru významná. **Etomidát** omezuje syntézu prekurzorů kortizolu, a tím i pokles koncentrace plazmatického kortizolu, nevede však k uvolnění histaminu. Jeho podání je proto striktně vymezeno na úvod do anestezie nebo pro ultrakrátké výkony u specificky indikovaných pacientů, jako jsou snadní liberátoři histaminu. **Ketamin** se podílí na řízení zánětlivých mediátorů, nízké dávkování omezuje v pokusech na zvířatech extravazaci albuminu, v klinické anesteziologii a v intenzivní péči snižuje uvolňování lipopolysacharidů, tvorbu superoxidů, IL-6 a CRP. **Midazolam** se váže na periferní receptory makrofágů, omezuje tvorbu IL-1, IL-6, TNFalfa a T buněk. **Dexmedetomidin** snižuje rovněž hladiny prozánětlivých cytokinů, hodnotu CRP, IL-6, IL-8, TNFalfa, stimuluje celkovou cholinergní a protizánětlivě účinnou osu v organismu.

Tyto účinky pravděpodobně nejsou klinicky významné po jednorázovém podání indukční dávky, ale mohou se projevovat v kombinaci s pokračujícími inhalačními anestetiky a při del-