

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Magdalena Olejniczak - Rabinek

**WPLYW REMIFENTANYLU I FENTANYLU NA FARMAKOKINETYKĘ
SEWOFLURANU U PACJENEK PODDAWANYCH ZABIEGOM
GINEKOLOGICZNYM METODĄ LAPAROSKOPOWĄ**

PRACA DOKTORSKA

Promotor: Prof. dr hab. Edmund Grześkowiak

Poznań 2011

Praca została wykonana
w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
przy współpracy z Kliniką Anestezjologii w Położnictwie i Ginekologii
i przedstawiona Radzie Wydziału Farmaceutycznego
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
celem uzyskania tytułu doktora farmacji

Słowa kluczowe:

- sewofluran
- opioidy
- farmakokinetyka
- krew
- BIS

Serdecznie dziękuję

*Panu Prof. dr hab. **Edmundowi Grześkowiakowi**
za umożliwienie wykonania pracy, współpracę i konsultacje.*

*Pani Prof. dr hab. **Janinie Lulek**
za możliwość współpracy i motywację do rozwoju naukowego,
stałe zainteresowanie przebiegiem pracy, wsparcie i życzliwość.*

*Pani dr **Agnieszce Bienert**
za wskazanie interesującego tematu pracy badawczej, nieocenioną pomoc, zaangażowanie,
poświęcony czas, cenne uwagi i wskazówki podczas wykonywania pracy,
a przede wszystkim za wyrozumiałość.*

*Panu dr hab. **Michałowi Gacy** oraz Pani dr **Natalii Kokot**
za miłą współpracę oraz pomoc w klinicznej części badań.*

*Panu dr **Tomaszowi Grabowskiemu**
za życzliwą pomoc, miłą współpracę, zaangażowanie,
wszystkie cenne uwagi i konsultacje w trakcie wykonywania pracy.*

Wszystkim, którzy wspierali mnie w trakcie realizowania pracy, a w szczególności:

*Joannie Klameckiej-Cichej, Krystynie Frąckowiak, Danusi Szkutnik-Fiedler,
Marii Mroczkiewicz-Walczyk, Kasi Matuskiej, Bożenie Karolewicz, Marioli Drozd,
Agnieszce Skowron, Bartkowi Milanowskiemu, Pawłowi Grobelnemu, Agnieszce Kośla,
Joannie Bączkowskiej oraz Monice Skierskiej.*

*Pracę dedykuję
Najbliższym mi osobom
Piotrowi i Marysi,
a także
Rodzicom i Bratu.*

*Dziękuję Wam za wsparcie
zrozumienie i cierpliwość.*

SKRÓTY

Δ'	pozorna objętość dystrybucji
AEP - Index	indeks słuchowych potencjałów wywołanych (<i>auditory evoked potential index</i>)
AEPs	słuchowe potencjały wywołane (<i>auditory evoked potentials</i>)
ALAT	aminotransferaza alaninowa
AMDA	kwasy α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazoloepropionowy
ANOVA	analiza wariancji
ASA (American Society of Anesthesiologists)	Skala oceny stanu klinicznego pacjenta I - pacjent zdrowy II - łagodna choroba ogólnoustrojowa, nie upośledza funkcji organizmu III - ciężka choroba ogólnoustrojowa, ogranicza funkcje organizmu IV - ciężka choroba ogólnoustrojowa, stałe zagrożenie życia V - umierający pacjent, mała szansa przeżycia w czasie 24h
ASPAT	aminotransferaza asparaginianowa
AUC	pole powierzchni pod krzywą zależności stężenie - czas
AUC_{last}	pole powierzchni pod krzywą zależności stężenie - czas wyznaczone do ostatniego punktu próbkowania
AUE	pole powierzchni pod krzywą zależności BIS - czas
AUMC	pole pod pierwszym momentem krzywej stężenie - czas
AUMC_{last}	pole pod pierwszym momentem krzywej stężenie - czas wyznaczone do ostatniego punktu próbkowania
BAERs	<i>brainstem auditory evoked responses</i>
BIS	wskaźnik bispektralny, indeks bispektralny (<i>bispectral index</i>)
BIS₀	wyjściowa wartość indeksu bispektralnego, przed indukcją znieczulenia
BMI	indeks masy ciała (<i>body mass index</i>)
BO	błąd oznaczeń
BP	ciśnienie krwi (<i>blood pressure</i>)
BW	masa ciała (<i>body weight</i>)
Ca(OH)₂	wodorotlenek wapnia
C_{EXP}	stężenie wydechowe sewofluranu
C_{INS}	stężenie wdechowe sewofluranu
C_{KREW}	stężenie sewofluranu we krwi
Cl	klirens
Cl_{last}	klirens całkowity wyznaczony w oparciu o AUC _{last}
Cl_{last/m.c.}	klirens wyznaczony do ostatniego punktu próbkowania z uwzględnieniem masy ciała
C_{max}	maksymalne stężenie sewofluranu we krwi osiągnięte w czasie t _{max}
C_{nom}	stężenie nominalne
CO₂	dwutlenek węgla
C_{oz}	średnie oznaczone stężenie
CSDT	zależny od kontekstu okres zanikania działania (<i>context - sensitive decrement time</i>)
CSHT	zależny od kontekstu okres biologicznego półtrwania (<i>context - sensitive half - time</i>)
CV	współczynnika zmienności (<i>coefficient of variation</i>)
DBP	ciśnienie rozkurczowe (<i>diastolic blood pressure</i>)
DBP₀	wyjściowa wartość ciśnienia rozkurczowego przed indukcją znieczulenia
D / D_i	dawka leku
DN	normalizowanie dawką (<i>dose normalized</i>)
E	efekt leku
E₀	wartość efektu, gdy brak leku w organizmie

EC₅₀	efektywne stężenie leku niezbędne do uzyskania 50% efektu maksymalnego (E_{max}); aktywność wewnętrzna leku (<i>potency</i>)
ECD	detektor wychwytu elektronów
ED₅₀	średnia dawka efektywna (<i>median effective dose</i>)
EEG	elektroencefalografia; elektroencefalogram
EEM	<i>EEG Entropy Monitor</i>
E_{max}	maksymalna skuteczność leku (<i>efficiency</i>)
EMG	czynność elektryczna mięśni
EPs	czynnościowe potencjały (<i>evoked potentials sensory</i>)
EXT	ekstubacja
f	liczba stopni swobody
F_A	stężenie pęcherzykowe anestetyku (<i>alveolar anesthetic concentration</i>)
F_{A0}	pęcherzykowe stężenie anestetyku wziewnego po zakończeniu anestezji
F_D	stężeniem anestetyku ustawionym na parowniku
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
F_E	stężenie wydechowe anestetyku (<i>expired anesthetic concentration</i>)
FEMG	elektromiogram czołowy (<i>frontal electromyography</i>)
F_I	stężenie wdechowe anestetyku (<i>inspired anesthetic concentration</i>)
FID	detektor płomieniowo - jonizacyjny (<i>flame-ionization detector</i>)
GABA	kwasy γ - aminomasłowy
GABA_A	podreceptor A receptora GABAergicznego
GC	chromatografia gazowa (<i>gas chromatography</i>)
LOQ	granica oznaczalności (<i>limit of quantification</i>)
HFIP	heksafluoroizopropanol
HR	czynność serca, tętno
HR₀	wyjściowa wartość tętna przed indukcją znieczulenia
HS	faza nadpowierzchniowa (<i>headspace</i>)
IS	wzorzec wewnętrzny (<i>internal standard</i>)
K	stała szybkości eliminacji
k₁₀ i k₂₀	stałe eliminacji z płuc oraz krwi i narządów dobrze ukrwionych
k₁₂, k₁₃, k₁₄, k₁₅	stałe opisujące przejście z płuc do innych kompartmentów
k₂₁, k₃₁, k₄₁, k₅₁	stałe opisujące przejście z innych kompartmentów do płuc
KOH	wodorotlenek potasu
LOD	granica wykrywalności (<i>limit of detection</i>)
M	mediana, średnia
MAC =	
MAC_{immobility}	średnie stężenie pęcherzykowe (<i>median alveolar concentration</i>)
MAC_{awake}	średnie stężenie pęcherzykowe niezbędne do utraty świadomości (<i>median alveolar concentration awake</i>)
MAC_{bar}	średnie stężenie pęcherzykowe niezbędne dla wyłączenia reakcji autonomicznej (<i>median alveolar concentration for blunting autonomic response</i>)
MAC_{EI}	średnie stężenie pęcherzykowe niezbędne do przeprowadzenia (<i>median alveolar concentration endotracheal intubation</i>)
MAP	średnie ciśnienie tętnicze
	obliczone ze wzoru: $MAP = DBP + 1/3(SBP - DBP)$
MAP₀	wyjściowa wartość średniego ciśnienia tętniczego, przed indukcją znieczulenia
MRT	średni czas przebywania leku w organizmie
MRT_{last}	średni czas przebywania leku w organizmie wyznaczony do ostatniego punktu próbkowania
MS	spektrometr mas

N₂O	podtlenek azotu
NaOH	wodorotlenek sodu
NCI	<i>Narcotrend Index</i>
NM	potwierdzenie nazwiska i miejsca; ostatni punkt próbkowania
NMDA	N - metylo - D - asparaginian
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PD	farmakodynamika
PK	farmakokinetyka
PK/PD	model farmakokinetyczno - farmakodynamiczny
PONV	pooperacyjne nudności i wymioty (<i>postoperative nausea and vomiting</i>)
PSI	<i>Patient State Index</i>
r	współczynnik korelacji
R	współczynnik determinacji (<i>coefficient of determination</i>)
RE	<i>Responsy Entropy</i>
RSD	względne odchylenie standardowe
S_b	odchylenie standardowe wyrazu wolnego (b) z uzyskanej krzywej kalibracyjnej
SBP	ciśnienie skurczowe; (<i>systolic blood pressure</i>)
SBP₀	wyjściowa wartość ciśnienia skurczowego, przed indukcją znieczulenia
SD	odchylenie standardowe
SE	<i>State Entropy</i>
SFx	spektralny indeks częstotliwości (<i>spectral frequency index</i>)
SSEPs	somatosensoryczne potencjały wywołane (<i>somatosensory evoked potentials</i>)
STOP	zakończenie podaży leku
TFA	kwask trifluorooctowy
TIVA	znieczulenie całkowicie dożylne (<i>total intravenous anesthesia</i>)
t_{max}	czas osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi
t_{0,5k_{el}}	biologiczny okres półtrwania fazy eliminacji
t_{0-STOP}	czas od rozpoczęcia do zakończenia inhalacji sewofluranu
t_{0-EXT}	czas od rozpoczęcia inhalacji do ekstubacji
t_{0-NM}	czas od rozpoczęcia inhalacji do potwierdzenia nazwiska i miejsca
t_{STOP-EXT}	czas od zakończenia inhalacji sewofluranu do ekstubacji
t_{STOP-NM}	czas od zakończenia inhalacji sewofluranu do potwierdzenia nazwiska i miejsca
t_{EXT-NM}	czas od ekstubacji do potwierdzenia nazwiska i miejsca
t_R	czas retencji
VEPs	wzrokowe potencjały wywołane (<i>visual evoked potentials</i>)
VIMA	znieczulenie całkowicie wziewne (<i>volatile induction and maintenance anaesthesia</i>)
V_{ss}	objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym
X_{sr}	wartość średnia
γ	współczynnik Hill'a, selektywność modelu
INDEKSY	
0	wartość wyjściowa; przed indukcją znieczulenia
0-STOP	od rozpoczęcia do zakończenia inhalacji sewofluranu
0-EXT	od rozpoczęcia inhalacji do ekstubacji
0-NM	od rozpoczęcia inalizacji do potwierdzenia nazwiska i miejsca
5-STOP	od 5 minuty do zakończenia inhalacji sewofluranu
5-EXT	od 5 minuty inhalacji do ekstubacji
5-NM	od 5 minuty inhalacji do potwierdzenia nazwiska i miejsca
EXT-NM	od ekstubacji do potwierdzenia nazwiska i miejsca
STOP-EXT	od zakończenia inalizacji sewofluranu do ekstubacji
STOP-NM	od zakończenia inhalacji sewofluranu do potwierdzenia nazwiska i miejsca
last	do ostatniego punktu pomiaru, tj.: do potwierdzenia nazwiska i miejsca

SPIS TREŚCI

I.	WSTĘP I CEL PRACY	11
II.	CZEŚĆ TEORETYCZNA	13
1.	ZNIECZULENIE OGÓLNE CAŁKOWICIE WZIEWNE.....	13
2.	METODY MONITOROWANIA GŁĘBOKOŚCI ZNIECZULENIA.....	18
	2.1. Subiektywna ocena głębokości znieczulenia.....	18
	2.2. Monitorowanie czynności bioelektrycznej mózgu.....	19
3.	FARMAKOKINETYKA I FARMAKODYNAMIKA ANESTETYKÓW WZIEWNYCH.....	27
	3.1. Właściwości fizykochemiczne anestetyków wziewnych.....	28
	3.2. Mechanizm działania anestetyków wziewnych.....	34
	3.3. Farmakokinetyka anestetyków wziewnych.....	35
	3.3.1. Wchłanianie.....	36
	3.3.2. Wychwyt tkankowy.....	38
	3.3.3. Dystrybucja.....	39
	3.3.6. Metabolizm.....	40
	3.3.7. Eliminacja.....	40
	3.4. Farmakodynamika sewofluranu.....	43
	3.4.1. Koncepcja MAC.....	43
	3.4.2. Interakcje anestetyków wziewnych.....	45
	3.4.3. Wpływ na układ krążenia.....	47
	3.4.4. Wpływ na układ oddechowy.....	48
	3.4.5. Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy.....	49
	3.4.6. Wpływ na czynność mięśniową-nerwową.....	49
	3.4.7. Wpływ na wątrobę.....	50
	3.4.8. Wpływ na nerki.....	50
	3.5. Zastosowanie kliniczne.....	51
III.	CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA	52
1.	PROGRAM I METODYKA BADAŃ.....	52
	1.1. Kwalifikacja.....	52
	1.2. Bezpieczeństwo chorego.....	52
	1.3. Grupy badane.....	53
	1.4. Przebieg badania.....	53
2.	METODYKA OZNACZANIA SEWOFLURANU WE KRWI PACJENTEK.....	54
	2.1. Aparatura.....	54
	2.2. Sprzęt laboratoryjny.....	54
	2.3. Odczynniki.....	55
	2.4. Materiał do badań.....	55
	2.5. Przygotowanie roztworów wzorcowych.....	55
	2.5.1. Przygotowanie próbek w laboratorium.....	55
	2.5.2. Przygotowanie próbek pochodzących od pacjentek.....	55
	2.6. Procedura przygotowania próbek do analizy.....	56
	2.7. Warunki analizy HS-GC-FID.....	56
	2.7.1. Rozdział chromatograficzny.....	56
	2.7.2. Detekcja.....	56
3.	OPTIMALIZACJA I WALIDACJA METODY ANALITYCZNEJ.....	57
	3.1. Optymalizacja metody HS-GC-FID.....	57
	3.2. Walidacja metody.....	57
	3.2.1. Selektywność.....	57
	3.2.2. Liniowość.....	57
	3.2.3. Precyzja.....	58

3.2.4. Dokładność.....	58
3.2.5. Wykrywalność.....	59
3.2.6. Oznaczalność.....	59
4. BADANIA FARMAKOKINETYCZNE I FARMAKODYNAMICZNE.....	60
5. ANALIZA STATYSTYCZNA.....	62
IV. WYNIKI BADAŃ.....	63
V. TABELI I WYKRESY.....	65
VI. OMÓWIENIE I DYSUKSJA WYNIKÓW.....	82
VII. WNIOSKI.....	103
VIII. STRESZCZENIE.....	104
IX. SUMMARY.....	106
X. PIŚMIENNICTWO.....	108
XI. WYKAZ ZAŁĄCZNIKÓW.....	120

I. WSTĘP I CEL PRACY

Wiadomo, że środki opioidowe zmniejszają średnie stężenie pęcherzykowe (MAC) anestetyków wziewnych oraz efektywne stężenie leku niezbędne do uzyskania 50% efektu maksymalnego (EC_{50}) anestetyków dożylnych. Wzajemny wpływ pomiędzy hipnotykami a lekami opioidowymi jest przedmiotem wielu badań klinicznych, gdzie wciąż otwartym jest pytanie, na jakiej płaszczyźnie przebiega mechanizm i w jaki sposób różnią się pod tym względem poszczególne opioidy. Bierze się pod uwagę bezpośredni wpływ hipnotyczny, ułatwianie hipnozy na drodze zahamowania przewodnictwa bólowego oraz interakcje farmakokinetyczne. Rozdzielenie komponenty farmakokinetycznej od farmakodynamicznej ma duże znaczenie praktyczne. Jeżeli lek opioidowy nasila efekt sedacyjny hipnotyku, lecz jednocześnie hamuje jego eliminację, może okazać się, że pomimo istnienia interakcji nie będzie to wpływało na konieczność modyfikacji dawkowania. Wpływ środków opioidowych na farmakokinetykę leków jest potencjalnie możliwy, chociażby ze względu na ich oddziaływanie na rzut serca i parametry hemodynamiczne, co determinuje zmiany w dystrybucji i eliminacji leku. Wpływ ten jest inny dla leków podawanych dożylnie i wziewnie. Okazuje się, że wzrost rzutu serca opóźnia eliminację sewofluranu, odwrotne zjawisko obserwuje się w przypadku propofolu. Parametrem, na podstawie wartości którego możemy ocenić, na ile dany lek nasila anestezję jest EC_{50} . W pracy parametr ten został wykorzystany w celu porównania wpływu remifentanylu i fentanylu na anestezję, mierzoną za pomocą indeksu bispektralnego (BIS).

Dane literaturowe dotyczące wpływu remifentanylu i fentanylu na EEG są niejednoznaczne. Fechner i wsp. [34] oraz Schwilden i wsp. [123] wykazali farmakodynamiczną interakcję typu addycyjnego między propofolem oraz remifentanylem oraz między propofolem i alfentanylem, pod kątem wpływu na EEG. Olofsen i wsp. [106] wykazali, że remifentanyl nie nasila efektu hipnotycznego sewofluranu, lecz zmniejsza wartość parametru $t_{0,5ke0}$, przyspieszając tym samym czas maksymalnej hipnozy po podaniu sewofluranu. W dostępnym piśmiennictwie brakuje danych dotyczących oceny interakcji farmakokinetycznych między sewofluranem, a różnymi środkami opioidowymi.

Celem niniejszej pracy jest ocena porównawcza wpływu remifentanylu i fentanylu na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne sewofluranu. Monitorowanymi parametrami farmakodynamicznymi będą: głębokość anestezji (BIS) oraz parametry układu krążenia (czynność serca HR, średnie ciśnienie tętnicze MAP). Istotne jest bowiem również,

w jakim stopniu ilościowo oraz w jakim przedziale czasowym badane opioidy modyfikują parametry hemodynamiczne pacjenta podczas znieczulenia ogólnego.

Powyższe cele badawcze postanowiono zrealizować poprzez:

1. opracowanie odpowiednio czulej, selektywnej, precyzyjnej i dokładnej metody oznaczania sewofluranu w pełnej krwi ludzkiej,
2. oznaczenie profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego sewofluranu w zależności od zastosowanego leku opioidowego,
3. ocenę parametrów wybudzenia pacjentek w zależności od zastosowanego leku opioidowego,
4. ocenę zapotrzebowania na sewofluran dla uzyskania adekwatnej anestezji monitorowanej za pomocą BISu, w zależności od zastosowanego leku opioidowego.

II. CZĘŚĆ TEORETYCZNA

1. ZNIECZULENIE OGÓLNE CAŁKOWICIE WZIEWNE

Znieczulenie ogólne jest wywołanym farmakologicznie kontrolowanym i odwracalnym stanem ośrodkowego układu nerwowego, w którym dzięki wyłączeniu nocycepcji możliwe jest wykonanie zabiegów chirurgicznych przebiegających z bólem o różnym nasileniu. We współczesnej anestezjologii do podstawowych składowych znieczulenia ogólnego zalicza się niepamięć (amnezja), utratę świadomości (sen), brak reakcji ruchowej na bodziec bólowy (immobilizacja) oraz zwiotczenie mięśni poprzecznie prążkowanych. Znieczulenie ogólne można uzyskać za pomocą jednego leku zastosowanego wziewnie lub dożylnie, jak również przy użyciu wielu środków [75,90,121].

Wyróżnia się trzy rodzaje znieczulenia ogólnego: znieczulenie całkowicie dożylne, znieczulenie całkowicie wziewne oraz znieczulenie złożone, do którego stosuje się zarówno anestetyki dożylne, jak i wziewne.

Znieczulenie całkowicie dożylne (TIVA, *total intravenous anesthesia*) jest rodzajem znieczulenia ogólnego, w którym do indukcji i podtrzymania znieczulenia stosuje się tylko i wyłącznie krótko działające anestetyki podawane dożylnie, takie jak: tiopental, propofol, ketamina lub etomidat [130,150].

Znieczulenie całkowicie wziewne (VIMA, *volatile induction and maintenance anaesthesia*) jest typem znieczulenia ogólnego opartym na podawaniu anestetyku wziewnego jako podstawowego środka zarówno w fazie wprowadzenia, jak i podczas podtrzymywania znieczulenia [4,130].

Anestezja złożona związana jest ze stosowaniem anestetyków wziewnych, dożylnych, a niekiedy uzupełniana znieczuleniem przewodowym. Jednoczesne połączenie różnorodnych leków specjalistycznych daje możliwość zmniejszenia ich dawki dzięki synergizmowi lub potencjalizacji działania; tym samym pozwala na ograniczenie ich działań niepożądanych. Prawie w każdym przypadku współczesne znieczulenie ogólne jest znieczuleniem złożonym [138,150]. W nowoczesnej anestezjologii wykorzystywany jest termin zrównoważona anestezja (*balanced anesthesia*), który odnosi się do zastosowania w czasie znieczulenia wielu różnych środków anestetycznych wykazujących odmienne mechanizmy działania oraz wywołujące odmienne efekty anestetyczne (wziewne anestetyki, opioidy i leki znoszące napięcie mięśniowe) w celu uzyskania adekwatnej, dostosowanej do potrzeb pacjenta

anestezji. Nowy wymiar zbalansowanej anestezji związany jest z wykorzystaniem mniej rozpuszczalnych anestetyków w połączeniu z krótko działającymi, odpowiednio dobranymi adjuwantami [79,138].

Hipnozę po podaniu anestetyku we współczesnym znieczuleniu określa się najczęściej terminem "utrata świadomości" (*unconsciousness*), rzadziej "utrata przytomności" (*unawareness*). Sen anestetyczny jest spowodowaną lekiem utratą kognitywnych funkcji mózgu, uwagi i percepcji, co uniemożliwia adekwatną odpowiedź na bodźce płynące z otoczenia. Podanie anestetyku dożylnego lub wziewnego przytomnemu pacjentowi powoduje senność o zróżnicowanym nasileniu: od rozproszenia uwagi do braku reakcji na silne bodźce nocycyptywne. Procesy fizjologiczne i struktury anatomiczne OUN związane ze stanem świadomości są słabo poznane, a miejsca w OUN, w których anestetyki indukują utratę świadomości są zbadane w jeszcze mniejszym stopniu. Przypuszcza się, że w procesie "utrzymywania" świadomości współuczestniczy kilka struktur, włączając korę mózgową, wzgórze i twór siatkowaty; wykazano, że anestetyki wpływają na wszystkie z wymienionych [15,90,155].

Immobilizacja jest odpowiednikiem zniesienia bólu (analgezya). Brak reakcji ruchowej na bodziec bólowy uważany jest za najważniejszą składową znieczulenia ogólnego. Anestetyki hamują reakcję ruchową na bodziec bólowy przez wpływ na rdzeń kręgowy, lecz ostatnie doniesienia mówią o tym, że przez rdzeń kręgowy mogą być modulowane zarówno "mózgowe" elementy anestezji, jak i amnezja i utrata świadomości. Pacjent w znieczuleniu ogólnym, pozostający w stanie snu anestetycznego, nie ma możliwości percepcji bólu. Większość anestetyków dożylnych i wziewnych wykazuje działanie analgetyczne, jednak odpowiedni poziom immobilizacji (bezbolesności) uzyskuje się przy udziale opioidowych leków przeciwbólowych [90,133].

Znieczulenie ogólne całkowicie wziewne - VIMA

Znieczulenie ogólne indukowane wziewnie jest często wykorzystywane w praktyce klinicznej ze względu na prostotę stosowania oraz łatwość sterowania głębokością znieczulenia. Wykorzystywane jest ono w anestezjologii pediatrycznej, w krótkich procedurach diagnostycznych (cytoskopia, bronchoskopia), w chirurgii urazowej (nastawianie złamanych kości lub zwichnięć), w laryngologii [94], ginekologii, okulistyce oraz chirurgii plastycznej. [4,79]. Znieczulenie wziewne jest na całym świecie podstawową

techniką anestetyczną w zabiegach chirurgicznych, których nie można wykonać w znieczuleniu przewodowym [90].

Znieczulenie ogólne indukowane wziewnie zalecane jest pacjentom otyłym oraz w podeszłym wieku, a także tym, u których przewiduje się trudną intubację [6]. Relatywny komfort jego wprowadzenia, dobra kontrola w trakcie oraz szybkie wybudzenie po znieczuleniu sprawiają, że powrót funkcji kognitywnych i psychomotorycznych następuje szybciej, zmniejsza się ryzyko wystąpienia efektów ubocznych stosowanych leków, co skraca znacznie okres pooperacyjny i jest wykorzystywane w warunkach ambulatoryjnych oraz w tak zwanej chirurgii jednego dnia [39,94].

Często metoda VIMA jest stosowana w anestezjologii pediatrycznej [10,56,75], a także u pacjentów dorosłych ze względu na możliwość rozpoczęcia znieczulenia bez wkłucia dożylnego [79].

Prosta i szybka indukcja znieczulenia anestetykiem wziewnym oraz podtrzymanie znieczulenia tym samym środkiem anestetycznym umożliwia jego najbardziej efektywne wykorzystanie zarówno pod względem klinicznym, jak i ekonomicznym. Anestetyk wziewny będący podstawowym elementem znieczulenia umożliwia bardzo dużą elastyczność postępowania przez szybkie sterowanie głębokością znieczulenia [107,138]. W czasie indukcji wziewnej nie obserwuje się bezdechu, a oddech spontaniczny może być utrzymany podczas znieczulenia, jeżeli są takie potrzeby i możliwości. Ciśnienie tętnicze nie ulega istotnym zmianom, jeśli zachowany jest właściwy poziom znieczulenia, stabilny przez okres podtrzymywania znieczulenia. Wybudzenie ze znieczulenia przeprowadzonego techniką VIMA jest płynne i następuje szybko po zakończeniu podaży wziewnego anestetyku [2,104,130].

Znieczulenie całkowicie wziewne jest metodą korzystniejszą ekonomicznie, szczególnie w przypadku zabiegów krótkotrwałych, aniżeli znieczulenie całkowicie dożylnie czy też znieczulenie złożone, w którym indukcja przeprowadzana jest dożylnie, a podtrzymanie znieczulenia za pomocą anestetyku wziewnego [2,60,138].

Zaletą VIMA jest także brak resztkowego działania anestetyku w okresie pooperacyjnym. Metoda VIMA może być stosowana także wtedy, gdy istnieje zagrożenie niedrożności dróg oddechowych, a zachowanie własnego oddechu może być decydujące dla bezpieczeństwa chorego [4]. Niebywale praktycznym aspektem związanym ze stosowaniem wziewnych anestetyków, jest możliwość monitorowania stężenia wdechowego

i wydechowego podawanego leku. Takiej możliwości kontroli stężenia leku w miejscu działania nie posiada technika TIVA [75].

Natomiast wadą znieczulenia całkowicie wziewnego jest możliwość skażenia środowiska pracy i ekspozycja personelu na szkodliwe działanie anestetyków; co ma miejsce szczególnie wtedy, gdy nieskuteczne są systemy odprowadzające nadmiar par i gazów anestetycznych [4,39].

Działania niepożądane związane z indukcją wziewną znieczulenia wynikają najczęściej ze zbyt płytkiego lub zbyt głębokiego poziomu anestezji i są proste do wyeliminowania przy odpowiednim doświadczeniu anestezjologa. Należą do nich: szcękoscisk, skurcz krtani; przyspieszenie lub zwolnienie tętna, wzrost lub spadek ciśnienia tętniczego, zmiany zapisu EEG u dzieci [4,75]. W okresie pooperacyjnym do działań niekorzystnych związanych z techniką VIMA należą nudności i/lub wymioty (PONV, *postoperative nausea and vomiting*) [5,130]. Istnieje wiele doniesień na temat incydentów pooperacyjnych nudności i wymiotów po zastosowaniu anestetyków wziewnych, dlatego u osób obciążonych oraz w przypadku zabiegów, które mogą nasilać PONV, powinna być prowadzona odpowiednia profilaktyka przeciwwymiotna. Pacjentom ze skłonnościami lub z ryzykiem wystąpienia PONV zalecane jest znieczulenie całkowicie dożylnie [5,60,138].

Przeciwwskazaniami do stosowania znieczulenia wziewnego jest brak akceptacji tej techniki przez pacjenta, podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe, a także istniejące ryzyko wystąpienia hipertermii złośliwej [4].

Wprowadzenie do lecznictwa desfluranu i sewofluranu stworzyło nowe możliwości rozwoju różnych technik anestetycznych opartych na wykorzystaniu wziewnych anestetyków. Właściwości fizykochemiczne sewofluranu pozwalają na podawanie pacjentowi w czasie indukcji znieczulenia wysokich stężeń tego leku, co nie jest możliwe w przypadku desfluranu ze względu na jego nieprzyjemny zapach oraz związane z tym działania uboczne (kaszel, skurcz krtani) [60,138]. Wziewna indukcja zapewnia szybkie wysycenie tkanek sewofluranem we wstępnym okresie znieczulenia. Zastosowanie sewofluranu w technice indukcji znieczulenia pojemnością życiową pacjenta powoduje utratę przytomności u ponad 50% pacjentów po pierwszym wdechu oraz skraca znacząco czas indukcji w porównaniu z dożylną indukcją propofolem [110]. Indukcja wziewna sewofluranem metodą zwykłej objętości oddechowej przebiega znacznie wolniej niż indukcja dożylna propofolem, natomiast działania niepożądane towarzyszące wprowadzeniu do znieczulenia - hipotensja i bezdech - są częściej przypisywane anestetykowi dożylnemu

[103]. Indukcja przy użyciu propofolu jest zdecydowanie szybsza w porównaniu z indukcją sewofluranem, jednak czas wprowadzenia ze znieczulenia jest podobny [138,150].

Wybudzenie po znieczuleniu z użyciem sewofluranu jest szybsze niż w przypadku zastosowania halotanu czy izofluranu [103]. Sedacja oraz jakość wybudzenia jest podobna po zastosowaniu propofolu i sewofluranu, jednak ból pooperacyjny w ciągu 4 godzin po zabiegu jest bardziej nasilony w przypadku pacjentów znieczulanych anestetykiem wziewnym, pomimo zastosowania w czasie trwania znieczulenia alfentanylu w obu grupach [137]. Desfluran i sewofluran oraz alfentanyl i remifentanyl wykazują podobne profile farmakokinetyczne, dlatego w celu zapewnienia szybkiego i przewidywalnego wybudzenia powinno stosować się połączenie jednego z wymienionych anestetyków z szybko działającym opioidem [137,138]. Należy pamiętać o konieczności zabezpieczenia potrzeb analgetycznych chorego w bezpośrednim okresie pooperacyjnym po zastosowaniu bardzo szybko działającego opioidu [138].

2. METODY MONITOROWANIA GŁĘBOKOŚCI ZNIECZULENIA

Współczesna anestezjologia wykorzystuje wiele możliwości monitorowania podstawowych funkcji życiowych, natomiast czynność mózgu, który jest narządem docelowym każdego znieczulenia ogólnego, nie jest kontrolowana w sposób wystarczający. Czynność mózgu powinno się monitorować w czasie znieczulenia w sposób ciągły, a zapotrzebowanie na leki stosowane w anestezji powinno się dostosowywać do parametrów czynności ośrodkowego układu nerwowego [90,162].

Nieadekwatny poziom hipnozy, zbyt płytki lub zbyt głęboki, stanowi zagrożenie dla bezpieczeństwa i życia pacjenta. Przedawkowanie leków stosowanych w anestezji może prowadzić do wystąpienia groźnych powikłań i występowania nasilonych działań niepożądanych, natomiast zbyt małe dawkowanie może przyczynić się do wystąpienia przebudzeń śródoperacyjnych (*awareness*) [98].

Do monitorowania głębokości znieczulenia oraz sedacji wykorzystuje się obecnie metody subiektywne i obiektywne. Ocena subiektywna opiera się na analizie reakcji ze strony autonomicznego układu nerwowego, natomiast ocena obiektywna polega na analizie sygnałów pochodzących z analizy encefalogramu [57].

2.1. Subiektywna ocena głębokości znieczulenia

Subiektywna ocena głębokości znieczulenia opiera się na analizie odruchów pochodzących z autonomicznego układu nerwowego. Obserwacja pacjenta i pomiary częstości tętna, ciśnienia tętniczego, szerokości źrenic, pocenia i łzawienia nie gwarantują adekwatnej oceny głębokości znieczulenia ze względu na złożony charakter sterowania organizmu przez autonomiczny układ nerwowy oraz stosowane leki. Środki antycholinergiczne (np. atropina) zmniejszają pocenie, rozszerzają źrenice oraz przyspieszają rytm serca, natomiast leki blokujące receptor β -adrenergiczny opóźniają i osłabiają reakcję hemodynamiczną na bodziec bólowy [90,112].

Brak jasnych kryteriów oceny głębokości znieczulenia może być powodem nierozpoznanych przez anestezjologa incydentów odzyskiwania przez chorych świadomości podczas zabiegu.

2.2. Monitorowanie czynności bioelektrycznej mózgu

Monitorowanie czynności bioelektrycznej mózgu w praktyce anestezjologicznej daje możliwość oceny stanu hipnotycznego pacjenta podczas sedacji i anestezji, w tym rozpoznawania przebudzeń śródoperacyjnych, a to istotnie wpływa na poprawę bezpieczeństwa pacjenta w czasie zabiegu.

Monitorowane sterowanie głębokością znieczulenia w przypadku wykorzystywania pochodnych EEG powinno prowadzić do lepszej kontroli dawkowania leków znieczulających oraz do ograniczenia kosztów znieczulenia przez zmniejszenie wykorzystywanych w czasie operacji leków. Mniejsza ilość podanych leków wiąże się ściśle z mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów ubocznych związanych z ich działaniem, np. nudności czy wymiotów lub związanych z depresją układu krążenia lub oddechowego, które mogą zagrażać życiu i zdrowiu pacjenta [25,57,150].

Współczesna anestezjologia nadal nie dysponuje idealną metodą oceniającą głębokość znieczulenia. Opisane poniżej metody oceniają jedynie wpływ leków anestetycznych na czynność bioelektryczną mózgu i pozwalają zmierzyć tylko jeden efekt znieczulenia ogólnego - stopień zniesienia świadomości. Należy pamiętać, że znieczulenie ogólne wpływa nie tylko na poziom kory mózgowej, ale również na inne struktury mózgu, rdzeń przedłużony i twór siatkowaty [90,97].

Ocena elektroencefalograficzna

Mózg jest głównym miejscem oddziaływania leków stosowanych w znieczuleniu ogólnym, dlatego EEG odzwierciedla efekt anestezji i daje możliwość bezpośredniego monitorowania przebiegu znieczulenia. Krzywa EEG zmienia się od małej amplitudy i wysokiej częstotliwości w stanach świadomości do sygnału z dużą amplitudą i niską częstotliwością w stanach głębokiej anestezji [162].

Od wielu lat podejmowane są próby wykorzystania metod komputerowej analizy sygnału EEG, by uzyskać jeden lub kilka parametrów dobrze korelujących z całkowitą i regionalną aktywnością kory mózgowej pod kątem ich wykorzystania podczas anestezji [152].

Interpretacja klasycznego EEG wymaga dużego doświadczenia i powinna uwzględniać w całości przebieg obrazu klinicznego i wszystkie inne czynniki, które mogą mieć wpływ na charakter tego zapisu podczas standartowego monitorowania głębokości znieczulenia. Istota informacji zawarta w na pozór chaotycznym elektroencefalogramie tkwi

w kształcie, symetrii, amplitudzie, ale przede wszystkim w częstotliwości poszczególnych fal tworzących zapis EEG. Najprostszym sposobem analizy tak powstałego zapisu jest podział na klasyczne zakresy częstotliwości (beta, alfa, theta i delta). Fale beta (>12 Hz) dominują u osób zdrowych, czuwających. Fale alfa (8-12 Hz) są obecne u zdrowych przytomnych osób z zamkniętymi oczami. Fale theta (4-8 Hz) wskazują na senność, płytkie uśpienie lub pewne stany patologiczne. Natomiast fale delta (1-4 Hz) są typowe dla głębokiego snu i charakteryzują adekwatną anestezję [115,120].

Nie zmieniony żadnymi modyfikacjami sygnał klasycznego EEG z uwagi na zakłócenia i trudności w interpretacji okazał się jednak całkowicie nieprzydatny dla klinicznej oceny głębokości znieczulenia [115,120].

Sytuacja zmieniła się diametralnie wraz z rozwojem nowoczesnych technologii komputerowych, cyfrowych i postępami w badaniach nad elektrofizjologią mózgu. Pozwoliło to na zastosowanie w anestezjologii metod wykorzystujących zapis EEG do klinicznej oceny głębokości znieczulenia. Do najczęściej stosowanych należą: BIS (*bispectral index*, wskaźnik bispektralny, indeks bispektralny), w mniejszym stopniu wykorzystywane są: PSI (*patient state index*), NCI (*narcotrend index*), SFx (*spectral frequency index*) oraz EEM (*eeg entropy monitor*) [19,90,120,150162].

Spektralny indeks częstotliwości (spectral frequency index, SFx)

Spektralny indeks częstotliwości dzięki odprowadzeniom z 17 elektrod rzeczywistych i 82 elektrod wirtualnych topograficznie odzwierciedla mózgowie (*brain mapping*) i daje bezpośredni aktualny pomiar. Wartość SFx jest więc wypadkową czynności bioelektrycznej z całego mózgu, a dodatkową jego zaletą jest możliwość wskazywania różnic w półkulach mózgowych. Każdy stan, od lekkiej sedacji aż do śpiączki jest stale oceniany ilościowo poprzez monitorowanie EEG; przy stanie pełnej świadomości SFx wynosi 100% do 0% w przypadku śmierci [162].

Entropia EEG

Entropia EEG jest metodą, która dostarcza informacji o bioelektrycznej aktywności ośrodkowego układu nerwowego wykorzystując algorytm entropii i opisuje stopień nieuporządkowania sygnału, jakimi są zapisy EEG oraz elektromiogramu czołowego (FEMG - *frontal electromyography*). Po komputerowej analizie tych sygnałów otrzymuje się dwa indeksy liczbowe. Pierwszy to RE (*responsy entropy*) dostarczający informacji o aktywności

mięśni czołowych (FEMG). Jego wzrost obserwuje się przy zbyt płytkiej anestezji lub podczas wybudzania chorego. Drugi to SE (*state entropy*) będący miarą wpływu anestetyków na ośrodkowy układ nerwowy [19,120].

Czynnościowe potencjały wywołane (EPs - *evoked potentials sensory*)

Potencjały wywołane są zmianami amplitudy zapisu EEG spowodowanymi odpowiednią stymulacją układu nerwowego. W praktyce anestezjologicznej wykorzystuje się trzy typy potencjałów wywołanych: somatosensoryczne, słuchowe oraz wzrokowe.

Somatosensoryczne potencjały wywołane (SSEPs - *somatosensory evoked potentials*) uzyskuje się stymulując czuciowe włókna nerwów obwodowych, najczęściej kończyn (nerw pośrodkowy, nerw strzałkowy wspólny, nerw piszczelowy). SSEPs są wykorzystywane przede wszystkim w celu śródoperacyjnego monitorowania prawidłowej funkcji rdzenia kręgowego, nerwów obwodowych czy pnia mózgu, zwykle podczas operacji korekcyjnych skrzywień, złamań lub zwichnięć kręgosłupa, usuwania guzów naczyniowych rdzenia kręgowego, plastyki nerwów i splotów nerwowych oraz operacji śródczaszkowych [14,120].

Słuchowe potencjały wywołane (AEPs - *auditory evoked potentials* lub BAERs - *brainstem auditory evoked responses*) składają się z serii fal odzwierciedlających proces przewodzenia sygnału słuchowego, który powstaje na skutek pobudzenia serią dźwięków o odpowiedniej tonacji, biegnącego ze ślimaka przez nerw słuchowy, struktury pnia mózgu do kory słuchowej i czołowej. Te charakterystyczne zmiany dają możliwość wykorzystania słuchowych potencjałów wywołanych do określenia zmian głębokości anestezji [120]. Stosowane obecnie wziewne środki anestetyczne wpływają na przebieg fal proporcjonalnie do zastosowanej dawki [14]. Ostatnio w celu monitorowania głębokości anestezji wprowadzono specjalny wskaźnik i nazwano go AEP - Index (*auditory evoked potential index*). Przyjmuje on pojedynczą wartość liczbową i charakteryzuje się niskimi wartościami podczas snu, natomiast wzrasta natychmiast w momencie otwarcia oczu w trakcie wybudzania. Wydaje się zatem, że AEP - Index może być wykorzystywany jako czuły detektor do monitorowania przebudzeń śródoperacyjnych [64,120].

Wzrokowe potencjały wywołane (VEPs - *visual evoked potentials*) generowane są przez serie błysków za pomocą specjalnie skonstruowanych gogli lub soczewek kontaktowych. Są one wynikiem przewodzenia powstałych w siatkówce impulsów, kolejno przez nerw wzrokowy, skrzyżowanie wzrokowe, górną część pnia mózgu do kory wzrokowej. Praktyczne zastosowanie VEPs w anestezjologii jest niewielkie i ogranicza się

do monitorowania funkcji wymienionych powyżej struktur układu nerwowego podczas operacji neurochirurgicznych w okolicy przedniego dołu czaszkowego i podstawy mózgu (operacje przysadki, tętniaków tętnicy mózgowej przedniej) [120].

Indeks bispektralny (BIS, *bispectral index*, wskaźnik bispektralny)

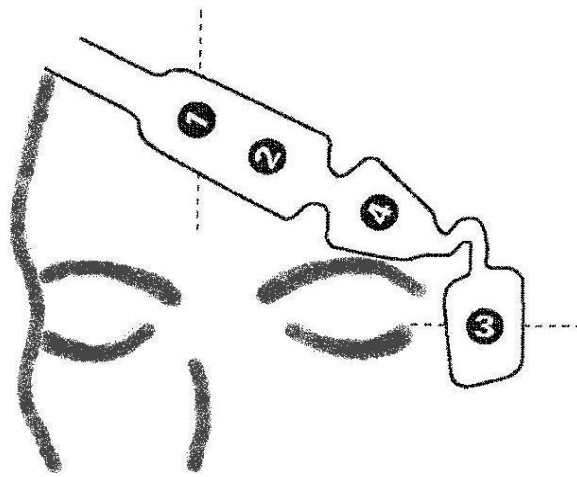
Wskaźnik bispektralny jest jednym z najlepiej poznanych parametrów do pomiaru czynnościowej aktywności mózgu i wykorzystywanych do monitorowania głębokości anestezji. Warto podkreślić, że BIS był pierwszym monitorem czynności mózgu, który uzyskał akceptację FDA (*Food and Drug Administration*) do klinicznego wykorzystania i obserwacji przebiegu hipnozy oraz zmniejszania incydentów przebudzeń śródoperacyjnych [57].

Unikalność indeksu bispektralnego w stosunku do opisywanych w tym rozdziale wskaźników polega na tym, że jest to urządzenie, które podaje pojedynczą wartość liczbową skalkulowaną na podstawie wielu, zasadniczo odmiennych cech i pochodnych EEG, w oparciu o olbrzymią liczbę danych klinicznych przetworzonych tak, by korelowały z rzeczywistym stanem sedacji czy anestezji, niezależnie od wykorzystywanych w czasie zabiegu substancji farmakologicznych [120].

System monitorujący poziom indeksu bispektralnego składa się z czujnika (sensora), cyfrowego konwertera sygnału oraz monitora. Czujnik składa się z czterech elektrod, które nakładane są na czoło pacjenta. Każda z nich jest opisana i umiejscowiona w innym obszarze, z którego zbiera sygnały (Rycina 1.). Sensor jest jednorazowego użytku i powinien być zmieniany co 24 godziny. Indeks bispektralny jest wizualizowany w sposób nieprzerwany za pomocą monitora. Wartość BIS jest kalkulowana na podstawie zarejestrowanego w ciągu 30 sekund zapisu EEG i przedstawiona na monitorze. W odstępach 2-5 sekund zachodzą kolejne nowe obliczenia, które aktualizują dane [25]. Monitor BIS wyświetla przetworzony w czasie rzeczywistym sygnał EEG, pobrany z elektrod czołowo-skroniowych jako bezjednostkową liczbę zawartą w przedziale od 0 do 100. Liczbę BIS należy postrzegać jako odzwierciedlenie głębokości snu, a nie stopnia analgezji [86]. Liczba 100 opisuje normalną aktywność kory mózgowej, podczas gdy liczba 0 tak zwaną ciszę elektryczną mózgu (Rycina 2.). BIS na poziomie 90-100 charakteryzuje osoby w pełni przytomne, a sedacja powoduje proporcjonalny spadek wartości indeksu. W klinicznym zastosowaniu dla skutecznej sedacji rekomendowana jest wartość BIS 60-80, a dla

znieczulenia ogólnego 40-60, co zapewnia adekwatną anestezję i chroni pacjenta przed powrotem świadomości podczas znieczulenia ogólnego [25,57,112].

Monitorowanie BIS jest pomocne w adekwatnym dawkowaniu środków anestetycznych. Pozwala uniknąć zbyt wysokiego lub zbyt niskiego ich stężenia. O zbyt dużym stężeniu anestetyku świadczyć będzie obniżanie się wartości BIS poniżej 40. Podwyższenie liczby BIS powyżej 60 sugeruje zbyt płytkie znieczulenie [86].



Rycina 1. Elektrody do pomiaru indeksu bispektralnego [25].

Jak w przypadku każdego sygnału EEG, wskaźnik bispektralny podatny jest na zakłócenia, zwłaszcza aparatury elektrycznej stosowanej na sali operacyjnej oraz z powodu czynności elektrycznej mięśni (EMG) [89]. Pomiar standardowego zapisu EEG odbywa się do częstotliwości 30 Hz. Aktywność mięśni czoła mieści się w zakresie 30-500 Hz. Czasami aktywność EMG może być niższa niż 32 Hz i wtedy częstotliwość drżeń EMG pokrywa się w pewnym stopniu z częstotliwością zapisu EEG [57,97].

Poza tym odczyt wartości BIS zależy od prawidłowego rozmieszczenia elektrod, niewielkie przesunięcie elektrod czołowych powoduje zmianę odczytu BIS [90]. Wartości BIS mogą być indywidualnie niższe u pacjentów ze schorzeniami neurologicznymi (m.in. choroba Alzheimera), w niedokrwieniu mózgu oraz w ciężkiej hipoglikemii [89].



Rycina 2. Związek między wartościami BIS a stanem klinicznym [modyfikacja za 25,57].

Indeks bispektralny od początku swojego powstania ewaluował i różne wersje BIS posiadają odmienne algorytmy, na podstawie których wskaźnik został utworzony. Baza danych, służąca do otrzymania wskaźnika BIS, zawiera już informacje o wielu anestetykach i ich kombinacjach, ale niestety nie o wszystkich. Dlatego też, jeżeli stosowane będą nowe leki lub nowe ich połączenia, albo indeks BIS wykorzystany będzie w nowej populacji pacjentów; a więc w sytuacjach klinicznych, które nie są objęte w dotychczasowej bazie danych, ocena stanu hipnotycznego będzie nieadekwatna. W przypadku takich sytuacji baza danych musi zostać zweryfikowana i uaktualniona oraz należy zmienić algorytm, według którego powstaje BIS. Słabością systemu BIS jest to, że pomiar czynności bioelektrycznej

mózgu odbywa się tylko z okolicy czołowej, a wiadomo, że poszczególne leki anestetyczne wpływają na różne okolice mózgowia [162].

Algorytm, na którym bazuje indeks bispektralny, pochodzi z analizy danych encefalograficznych pochodzących od dorosłych pacjentów, co może być ograniczeniem przy stosowaniu tego parametru do oceny efektu w grupie dzieci poddawanych anestezji [9,22].

Metoda BIS sprawdza się w znieczuleniu ogólnym za pomocą propofolu oraz przy użyciu halogenowych anestetyków wziewnych. Niestety całkowicie jest nieprzydatna w przypadku stosowania ketaminy, podtlenku azotu i ksenonu, które słabo wpływają na wielkość BIS [12,35]. Z tego powodu głębokość znieczulenia ogólnego, w którym zastosowano te leki, nie może być oceniana za pomocą tego parametru [35,89].

Wskazania do zastosowania monitorowania BIS są bardzo szerokie. Metoda ta może być z powodzeniem wykorzystywana u pacjentów operowanych w oddziałach: chirurgii ogólnej, kardiochirurgii, ortopedii, ginekologii i położnictwa (cięcie cesarskie w znieczuleniu ogólnym), chirurgii dziecięcej oraz w oddziałach „chirurgii jednego dnia” [108,134,149]. Ten sposób monitorowania wskazany jest u pacjentów wyniszczonych, w podeszłym wieku (u których może zachodzić konieczność podawania mniejszych dawek anestetyków). Monitorowanie BIS nie jest polecane u pacjentów, u których podejrzewa się uszkodzenie kory mózgu. U tych pacjentów wartość BIS nie jest wiarygodna [57,150].

Istnieje wiele doniesień, które wykazały silną korelację pomiędzy wartością indeksu bispektralnego, poziomem hipnozy oraz osłabieniem funkcji pamięci indukowanym przez leki anestetyczne [54,125].

Stwierdzono, że monitorowanie BIS umożliwia bardziej skuteczne, ekonomiczne podawanie anestetyków, które jest dostosowane do stanu pacjenta oraz rodzaju operacji [57]. Analiza bispektralna pozwala dostosować dawkowanie leków do indywidualnego zapotrzebowania, co ma ogromne znaczenie zwłaszcza w przypadku zabiegów ambulatoryjnych, ponieważ utrzymujące się po znieczuleniu u wielu pacjentów ospałość, senność lub nudności i wymioty mogą być wynikiem zwiększonej niż jest wymagana podaży leków anestetycznych, a przez to wydłużać czas powrotu pacjenta do domu [100,108,134]. Monitorowanie za pomocą BIS niesie ze sobą większą precyzję w dawkowaniu anestetyków, jak również opioidów i środków zwiotczających mięśnie. BIS pomaga optymalizować dawkowanie wziewnych anestetyków, czego rezultatem jest zmniejszenie ich zużycia

podczas znieczulenia oraz szybszy powrót świadomości, skrócenie czasu wybudzenia i otwarcia oczu [9,33,38,48,100,122,132,134,149].

Wykazano, że BIS zmniejsza także ryzyko wystąpienia przebudzeń śródoperacyjnych tym samym przyczynia się do zapewnienia większego bezpieczeństwa pacjentów w czasie znieczulenia [7,31,98].

Alternatywą analizy statystycznej sygnału EEG są metody oparte na teorii deterministycznego chaosu. Bioelektryczna aktywność wielu milionów neuronów w mózgu przyczynia się do formowania sygnału EEG z różną nieliniową dynamiką, do ich analizy wskazane jest zastosowanie metod dynamiki nieliniowej i symbolicznej oraz analizy fraktalnej [152]. Złożoność sygnału elektroencefalograficznego może być określona przy pomocy różnych wielkości, jak: algorytm Higuchiego, entropia spektralna, entropia Kołmogorowa-Sinai, wymiar korelacyjny, współczynnik Lyapunova, złożoność Lempel-Ziv, spektrum fraktalne czy też wymiar fraktalny w domenie czasowej [42,102,124,152]. Czy pozwolą one na jeszcze lepsze, bardziej precyzyjne monitorowanie czynności bioelektrycznej mózgowia i sedacji, okaże się w przyszłości.

3. FARMAKOKINETYKA I FARMAKODYNAMIKA ANESTETYKÓW WZIEWNYCH

Anestetyki stosowane są od ponad 150 lat, jednak do tej pory nie udało się uzyskać takiego leku, który spełniałby wszystkie wymogi stawiane idealnemu anestetykowi wziewnemu. Podtlenek azotu był pierwszym środkiem, którego właściwości analgetyczne rozpoznano już w XIX wieku, jednak słabe działanie anestetyczne wykluczyło jego zastosowanie jako jedynego środka do większości procedur chirurgicznych [90,148].

Stosowane pochodne węglowodorowe i eter dwuetylowy były zarówno silnie toksyczne (chloroform), jak i wybuchowe (cyklopropan, etylen, eter). Halogenacja alkanów i estrów ograniczyła ich palność i nadała tym związkom lepsze właściwości anestetyczne [29]. Wprowadzenie do lecznictwa w 1956 roku halotanu zwiastowało nadejście nowoczesnych anestetyków wziewnych – chlorowcowęglowodorów - dających możliwość znacznie skuteczniejszej kontroli nad przebiegiem znieczulenia w porównaniu z wcześniej stosowanymi środkami. Jednakże badania wykazały znaczną toksyczność oraz liczne działania niepożądane halotanu w związku z tym sukcesywnie wprowadzano do praktyki klinicznej nowe pochodne halogenowe: enfluran, izofluran, desfluran oraz sewofluran. [148]. Nowe leki posiadają znacznie lepsze parametry farmakokinetyczne, umożliwiają szybką indukcję znieczulenia, dobrą kontrolę głębokości znieczulenia i szybkie wyprowadzenie pacjentów ze znieczulenia [24,29].

Idealny anestetyk wziewny

Idealny środek do anestezji wziewnej powinien charakteryzować się odpowiednimi właściwościami fizykochemicznymi jak i biologicznymi. Do cech fizykochemicznych idealnego anestetyku wziewnego należy niski współczynnik podziału krew/gaz, który pozwala na szybką indukcję i zmianę głębokości anestezji oraz na szybkie wyprowadzenie pacjenta ze znieczulenia. Dodatkowo lek powinien posiadać niski stopień biotransformacji, a metabolity nie powinny wykazywać działań toksycznych. Poza tym anestetyk wziewny powinien być stabilny i nie ulegać rozkładowi pod wpływem zmiany temperatury czy wilgotności, ekspozycji na światło oraz pod wpływem silnych zasad (absorbenty). Dodatkowo lek nie powinien być palny, ani wybuchowy. Do pożądanych cech biologicznych idealnego anestetyku wziewnego zalicza się odpowiednią siłę działania oraz szybko odwracalny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy. Należy podkreślić, że leki wziewne nie

powinny wywierać ubocznego działania na układ sercowo-naczyniowy jak i oddechowy, wchodzić w interakcje z innymi lekami, jak również nie powinny wywierać działania drażniącego na górne drogi oddechowe [39,90].

Cechy idealnego anestetyku wziewnego :

1. przyjemny zapach i brak wywoływania podrażnień,
2. stabilność podczas przechowywania i stosowania,
3. niepalność i niewybuchowość w połączeniu z tlenem lub tlenkiem azotu,
4. ciśnienie gazu oraz punkt wrzenia umożliwiające podawanie przy użyciu standardowych metod,
5. skuteczność przy stosowaniu z różnymi stężeniami tlenu,
6. brak lub ograniczony metabolizm w organizmie,
7. brak toksycznego wpływu na narządy docelowe,
8. minimalne objawy uboczne ze strony układu sercowo-naczyniowego i oddechowego,
9. łatwo odwracalne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego bez działania pobudzającego,
10. brak niekorzystnych interakcji z innymi lekami,
11. zapewnienie resztkowej analgezji,
12. szeroki margines bezpieczeństwa efektywny kosztowo [39,90].

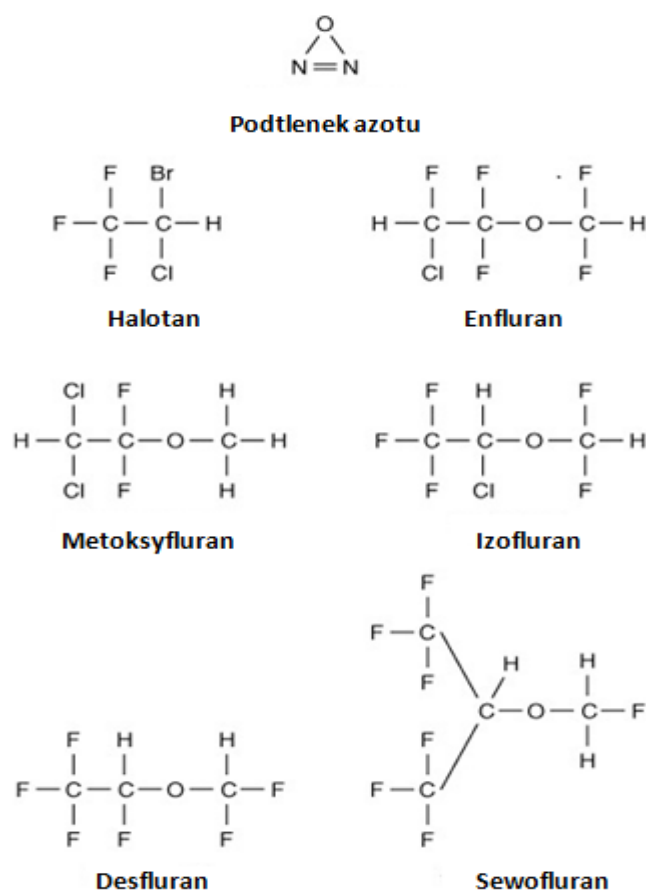
Sewofluran, fluorowana pochodna izopropylowego eteru metylu, wykazuje wiele cech idealnego anestetyku wziewnego. Został zsyntetyzowany w 1972 roku, a w 1990 roku został wprowadzony do leczenia w Japonii i w 1995 roku w Stanach Zjednoczonych oraz innych państwach [11,24].

3.1. Właściwości fizykochemiczne anestetyków wziewnych

Nowoczesne anestetyki wziewne są pochodnymi halogenowanych eterów i zawierają w swej cząsteczce atomy chloru i fluoru. Izofluran, desfluran, enfluran oraz sewofluran z powodzeniem zastąpiły anestetyki wziewne starszej generacji.

Budowę chemiczną wziewnych anestetyków przedstawiono na Rycinie 3., a ich właściwości fizykochemiczne anestetyków wziewnych zebrano w Tabeli 1. Halogenowe pochodne są cieczeniami, które łatwo przechodzą w stan pary lub gazów, ich temperatury wrzenia wynoszą około 50-60°C, są niepalne, nie posiadają własności

wybuchowych. Sposób w jaki zmieniają się właściwości fizykochemiczne tych związków, łatwo jest zobrazować na przykładzie izofluranu i desfluranu, które różnią się pomiędzy sobą tylko jednym atomem. Obecny w izofluranie atom chloru zastąpiony został w desfluranie fluorem. Desfluran posiada niższy punkt wrzenia, wyższe ciśnienie parcjalne oraz wykazuje większą stabilność w obecności pochłaniaczy CO₂. Poza tym w mniejszym stopniu ulega metabolizmowi, a także wykazuje mniejszą rozpuszczalność niż izofluran [24,28,29,39,103,113].



Rycina 3. Budowa chemiczna wziewnych anestetyków.

Sewofluran jest niepalną, niewybuchową cieczą o przyjemnym zapachu. Przyjemny i nie drażniący zapach sewofluranu pozwala na wprowadzanie znieczulenia przy użyciu maski, w przeciwieństwie do izofluranu, enfluranu i desfluranu, które drażnią drogi oddechowe i przez to powodują wiele powikłań (bezdech, skurcz krtani, kaszel) [24]. Sewofluran w porównaniu z halotanem, charakteryzuje się krótszym czasem wprowadzenia do znieczulenia oraz mniejszą liczbą powikłań oddechowych [28].

Temperatura wrzenia sewofluranu jest porównywalna z temperaturą wrzenia halotanu, izofluranu i enfluranu, jednak jest wyższa od desfluranu. Sewofluran nie jest wybuchowy w stosowanych klinicznie stężeniach. Ciśnienie gazu w przypadku sewofluranu jest porównywalne do ciśnienia halotanu, izofluranu i enfluranu, a niższe od desfluranu. Te cechy pozwalają na zastosowanie dla sewofluranu standardowych parowników, w przeciwieństwie do desfluranu, którego stosowanie wymaga specjalnie zaprojektowanych parowników. Sewofluran nie wymaga stosowania środków konserwujących, które natomiast są konieczne w przypadku halotanu, gdzie wymagane jest zastosowanie tymolu [28]. Niskie wartości współczynnika podziału krew/gaz oraz tkanka/krew sewofluranu pozwalają na precyzyjną kontrolę stężenia pęcherzykowego anestetyku, szybki wzrost stężenia leku w pęcherzykach płucnych podczas indukcji oraz łatwe wybudzenie ze znieczulenia [113].

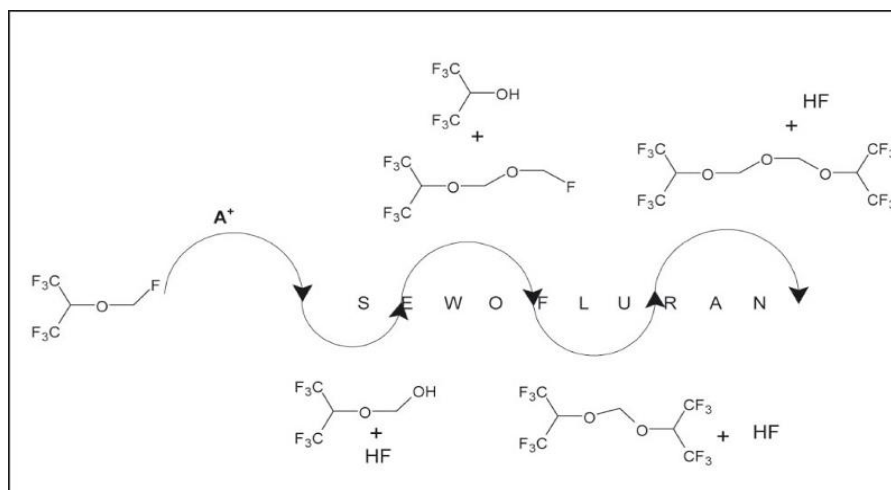
Stabilność anestetyków wziewnych

Ze względu na specyficzną budowę chemiczną (atomy fluoru, chloru oraz wiązanie eterowe) wziewne anestetyki, w tym sewofluran, narażone są na występowanie niekorzystnych zjawisk fizykochemicznych, zarówno podczas ich przechowywania, jak i stosowania. Reakcje degradacji mogą zmniejszać trwałość tych leków, a nawet prowadzić do powstawania produktów toksycznych [96]. Połączenie węgiel-halogen, zwłaszcza węgiel-fluor (C-F), a także połączenia węgiel-tlen (C-O), z chemicznego punktu widzenia są wiązaniami wyjątkowymi ze względu na powstawanie cząstkowych ładunków, co ma ważne implikacje z punktu widzenia reaktywności. W cząsteczce związku powstają miejsca kwasowe i zasadowe Lewisa (Teoria Lewisa). Każde takie miejsce może być centrum reakcji prowadzących do rozpadu cząsteczki i wytworzenia nowych, niepożądanych, a nawet toksycznych związków [66,96]. Schemat łańcuchowej reakcji rozpadu sewofluranu pod wpływem kwasów Lewisa przedstawiono na Rycinie 4.

Tabela 1. Właściwości fizykochemiczne anestetyków wziewnych [24,28,29,39,113].

Właściwości fizykochemiczne	Halotan	Enfluran	Izofluran	Desfluran	Sewofluran
Data wprowadzenia do leczenia (rok)	1956	1971	1980	1993	1995
Wzór sumaryczny	CF ₃ CHBrCl	CHF ₂ -O-F ₂ CHClF	CHF ₂ -O-CHClCF ₃	CHF ₂ -O-CHF ₂ CF ₃	CHF ₂ -O-CH(CF ₃) ₂
Masa cząsteczkowa	197,4	184,5	184,5	168	200
Punkt wrzenia °C (przy 760 mmHg)	50,2	56,5	48,5	22,8	58,6
Ciężar właściwy	1,86	1,52	1,5	1,5	1,52
Standardowy parownik	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
Współczynnik podziału					
krew/gaz	2,35	1,91	1,4	0,42	0,63
olej/gaz	224	96	91	19	47
tkanka/krew					
mózg/	1,94	1,3	1,57	1,29	1,70
serce	1,84		1,61	1,29	1,78
wątroba	2,07		1,75	1,31	1,85
nerki	1,16		1,05	0,94	1,15
mięśnie	3,38		2,92	2,02	3,13
tkanka tłuszczowa	51,10		44,90	27,20	47,50
Stabilność po ekspozycji na UV	Nie	Tak	Tak	BD	Tak
Stabilność po kontakcie z wapnem sodowanym	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Przeciwutleniacz	Tymol	Nie	Nie	Nie	Nie
Łatwopalność	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Wybuchowość	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
Zapach	Przyjemny	Nieprzyjemny	Nieprzyjemny	Nieprzyjemny	Przyjemny
Podrażnienie układu oddechowego	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie
MAC (±40lat)	0,76	1,68	1,15	6,0	2,05
Indukcja	płynna, powolna	podrażnienie dróg oddechowych	podrażnienie dróg oddechowych	silne działanie drażniące na drogi oddechowe	płynna, szybka
Łatwość dawkowania	ograniczona przez rozpuszczalność	ograniczona przez niską potencję	ograniczona przez podrażnienie dróg oddechowych	ograniczona przez podrażnienie dróg oddechowych	łatwe sterowanie głębokością znieczulenia
Wybudzenie	wolne	średnio szybkie	średnio szybkie	szybkie	szybkie
Metabolizm (%)	17-20	2,4	<0,2	0,02	<5
Metabolity	F, Cl, Br, TFA, BCDFE, CDE, CTE, DBE	F CDA	F TFA	F TFA	F HFIP

Opis: BD - brak danych; F⁻ fluorki; Cl⁻ chlorki; Br⁻ bromki; TFA - kwas trójfluorooctowy; BCDFE - 2-bromo-2-chloro-1,1-dwufluoroetylen; CDE - 1,1-dwufluoro-2-chloroetylen; CTE - 1,1,1-trójfluoro-2-chloroetan; DBE - 1,1-dwufluoro-2-bromo-2-chloroetylen; CDA - chlorodwufluoroetan; HFIP -heksafluoroizopropanol.

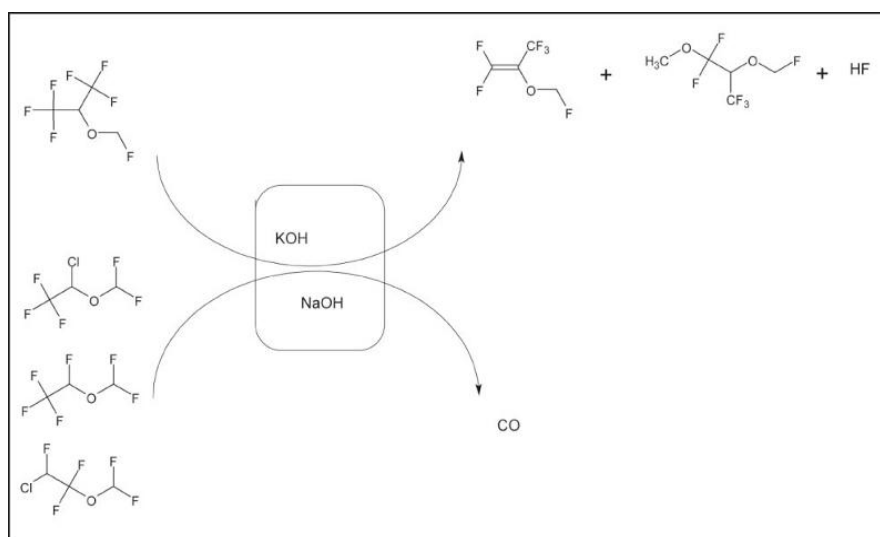


Rycina 4. Łańcuchowa reakcja rozpadu sewofluranu pod wpływem kwasów Lewisa [96].

Stabilność w obecności pochłaniaczy CO₂

Bardzo ważnym i dobrze poznanym problemem towarzyszącym stosowaniu halogenowych anestetyków wziewnych jest ich rozkład w obecności pochłaniaczy dwutlenku węgla (CO₂) stosowanych w aparatach do anestezji. Enfluran, izofluran i desfluran rozkładają się do tlenku węgla (CO), natomiast sewofluran rozkłada się do wielu różnych produktów (Rycina 5.) [96].

Bez względu na rodzaj anestetyku, w zamkniętym układzie aparatury anestezjologicznej powstają potencjalnie toksyczne produkty rozkładu [96,101,117]. Stopień rozkładu i ilość produktów zależna jest przede wszystkim od temperatury i wilgotności pochłaniacza [78]. Większość reakcji przebiegających w pochłaniaczu ma charakter reakcji egzotermicznych. Niewielka wilgotność (<15%) sprzyja degradacji anestetyków wziewnych, ponieważ przepływ ciepłego, suchego gazu wysusza absorbent [101,156]. Z tych powodów wkład pochłaniacza nagrzewa się zwiększając stopień rozkładu anestetyku wchodzącego z nim w kontakt, co dodatkowo podnosi temperaturę i jednocześnie zmniejsza wilgotność. W przypadku stosowania techniki niskich przepływów problem ten pogłębia się, gdyż przemywany niewielkim strumieniem gazu pochłaniacz znacznie łatwiej się nagrzewa [96].



Rycina 5. Rozkład anestetyków pod wpływem aktywnych zasad (NaOH, KOH) obecnych w pochłaniaczach CO₂ zawierających wapno sodowane lub barowane [96].

Desfluran i izofluran nie ulegają degradacji w normalnych absorbentach, jednak wysuszone absorbenty mogą powodować degradację wszystkich halogenowych anestetyków wziewnych. Najwięcej dwutlenku węgla powstaje podczas degradacji desfluranu [28,29]. Wyniki badań jednoznacznie wskazują, że za rozkład anestetyków odpowiedzialne są aktywne wodorotlenki sodu lub potasu. Absorbenty nie zawierające tych związków nie powodują rozkładu anestetyków [28,29,96].

Sewofluran w obecności silnych zasad występujących w pochłaniaczach absorbujących CO₂ [KOH, NaOH, Ca(OH)₂] ulega degradacji, tworząc związki olefinowe A, B, C i D. Zainteresowanie budzi tworzący się podczas degradacji sewofluranu toksyczny związek A [Compound A, PIFE – fluorometylowy eter pentafluoroizopropenyłu (C₄H₂F₆O)], natomiast powstające w niewielkich ilościach (<0,5 ppm) związki B [PMFE - fluorometylowy eter pentafluorometoksyizopropylowy (C₅H₆F₆O)], C oraz D nie mają znaczenia klinicznego [90]. Liczne badania dowodzą, że degradacja sewofluranu do związku A jest zależna od dawki. Stężenie związku A jest odwrotnie proporcjonalne do szybkości przepływu świeżego gazu. Wpływ na tworzenie się tego związku ma także rodzaj i temperatura środka absorbującego oraz jego uwodnienie [24,90].

3.2. Mechanizmy działania anestetyków wziewnych

Przez wiele lat mechanizm działania anestetyków interpretowano w oparciu o tak zwaną teorię unitarną oraz zasadę Meyera - Overtona. Początkowo uważano, że wszystkie anestetyki działają według tego samego mechanizmu. Później zaobserwowano silną korelację między siłą działania anestetyku a jego lipofilnością. Te dwie idee doprowadziły do koncepcji, która tłumaczyła działanie anestetyków jako niespecyficzny wpływ na hydrofobowe lipidowe komponenty komórki [29,88,90,142].

Współczesne badania nad mechanizmami znieczulenia ogólnego dotyczą różnych struktur, począwszy od podstawowych struktur anatomicznych (mózg, rdzeń przedłużony), poprzez struktury anatomiczne niższego rzędu (twór siatkowaty, jądra mózgowie, synapsy, receptory), a skończywszy na poziomie molekularnym (kanały jonowe) [20,90,121].

Przez wiele lat uważano, że jedynym miejscem działania anestetyków jest mózg, ponieważ tam zachodzą procesy warunkujące pamięć, stan czuwania oraz aktywność motoryczną. Jednak badania nad mechanizmem działania anestetyków w ostatnich latach dowodzą, że znaczącą rolę w tym mechanizmie odgrywa także rdzeń kręgowy [20,90,121,142].

Zwykły sen i stan znieczulenia ogólnego są wyraźnie odmienne; w generowaniu snu współuczestniczy podkorowa część neuronowa, jednak ostatnie badania sugerują, że jądro guzowo-suteczkowe (modulowany przez GABA region podwzgórza, który współtworzy stan snu) wpływa również na działania sedacyjne kilku anestetyków dożylnych i niewykluczone, że również wziewnych [20,90,121,142].

Prace eksperymentalne dostarczyły przekonujących dowodów, że bezpośredni wpływ zarówno anestetyków wziewnych, jak i dożylnych na neurony rdzenia kręgowego, odgrywa istotną rolę w hamowaniu reakcji ruchowej na bodziec nocyceptywny. Praktycznie wszystkie anestetyki ogólne hamują aktywność własną neuronów oraz reakcje zarówno na bodźce nieszkodliwe, jak i nocyceptywne. Ostatnio pojawiły się dowody, że również inne składowe anestezji (amnezja, utrata świadomości) mogą być modulowane przez rdzeń kręgowy. Anestetyki wziewne i dożylne hamują nocyceptywne impulsy w rdzeniu kręgowym, co blokuje ich wstępną transmisję do mózgu, osłabia aktywność ośrodków czuwania i zmniejsza możliwość wybudzenia chorego i uruchomienia procesów pamięciowych [20,90,121].

Fizjologiczny i behawioralny wpływ anestetyków próbuje się wiązać z ich wpływem na różne kanały jonowe, które modulują elektryczną aktywność komórek nerwowych [88].

Receptory GABA_A są najliczniejszymi receptorami neurotransmisji w mózgu. Każdy receptor jest kompleksem białkowym, który otwiera pory dla jonu chloru w reakcji na połączenie z kwasem aminomasłowym (GABA). W klinicznie stosowanych stężeniach anestetyki wziewne zwiększają czułość receptorów na GABA, co wzmacnia hamowanie postsynaptycznej pobudliwości neuronów, w której uczestniczy ten receptor. Zwiększenie aktywności receptora GABA_A powoduje hamowanie aktywności neuronów. Siła z jaką wziewny anestetyk *in vitro* zwiększa aktywność receptora GABA_A, jest proporcjonalna do MAC. Również anestetyki dożylnie aktywują receptor GABA_A. Badania potwierdzają istotną rolę receptora GABA_A w działaniu anestetycznym i zdają sugerować, że jest to wspólny mechanizm dla wszystkich anestetyków ogólnych [20,88,90,121,142].

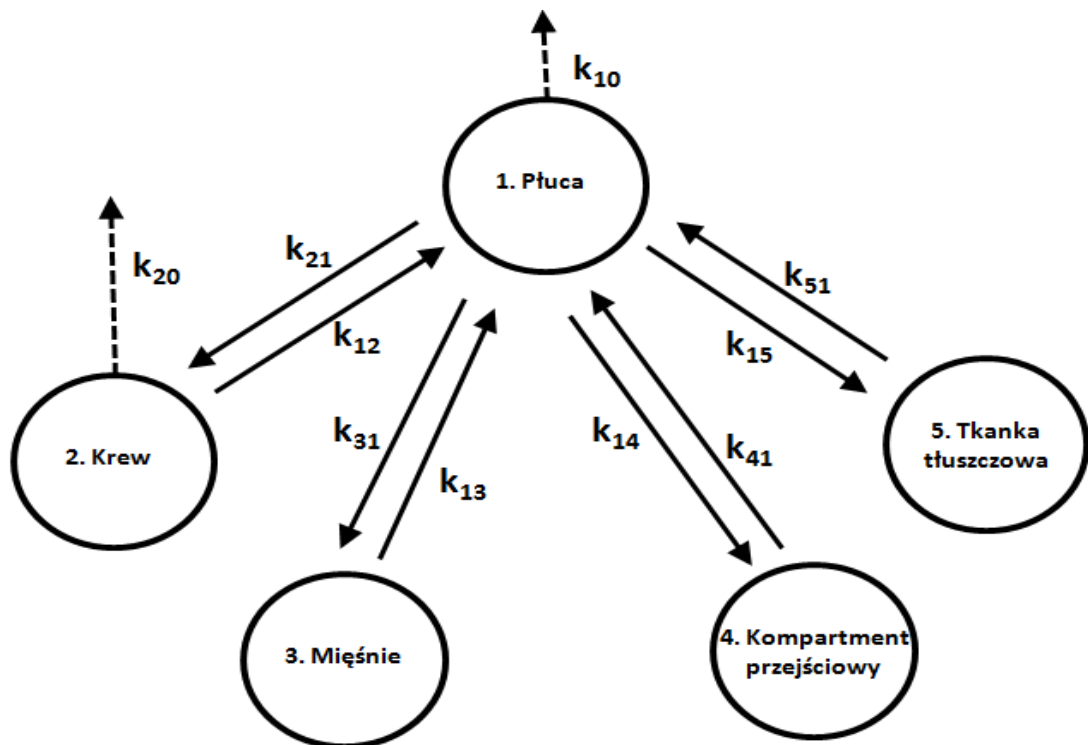
Modulacja receptora GABA_A nie jest odpowiedzialna za wszystkie działania anestetyków ogólnych. Anestetyki wziewne - ksenon i podtlenek azotu - tylko w minimalnym stopniu wpływają na receptor GABA_A, a w ich działaniu anestetycznym upatruje się innych mechanizmów. Kliniczne stężenia obu tych anestetyków blokują wrażliwe na N-metylo-D-asparaginian (NMDA) kanały glutaminianowe i neuronalne receptory nikotynowo-acetylocholinowe. Sugeruje to, że bramkowane ligandem pobudzające kanały jonowe mogą być uważane za alternatywny szlak mechanizmu anestezji [20,121,142].

Na podstawie danych z piśmiennictwa można stwierdzić, że nie uda się wyjaśnić zjawiska immobilizacji przez wpływ na pojedynczy receptor, raczej przez wspólne działanie licznych neuroprzekaźników. W rdzeniowych neuronach ruchowych anestetyki wziewne nasilają aktywność hamującego receptora glicynowego oraz hamują aktywność postsynaptycznych receptorów AMPA i NMDA. Hamowanie obu receptorów glutaminianowych jest bez wątpliwości bezpośrednie i nie zależy od hamującego wpływu GABA [20,88,90,121,142].

3.3. Farmakokinetyka anestetyków wziewnych

Profil farmakokinetyczny anestetyków wziewnych jest związany z ich właściwościami fizykochemicznymi [11]. Model opisany przez Yasuda i wsp. [159,160] zakłada istnienie pięciu kompartmentów (Rycina 6.). Kompartmenty 1-5 reprezentują: 1. - kompartment centralny - płuca, 2. - krew i narządy dobrze ukrwione, 3. - mięśnie, 4. - kompartment przejściowy (tkanka tłuszczowa przylegający do kompartmentu drugiego), 5. - tkanka tłuszczowa. Międzykompartmentowymi stałymi opisującymi przejście z płuc do innych kompartmentów są stałe k_{12} , k_{13} , k_{14} , k_{15} . Stałe k_{21} , k_{31} , k_{41} , k_{51} opisują przejście

z innych kompartmentów do płuc, natomiast k_{10} i k_{20} są stałymi eliminacji z płuc oraz krwi i narządów dobrze ukrwionych [159,160].



Rycina 6. Model pięciokompartamentowy dla anestetyków wziewnych [Yasuda N. et al., 1991].

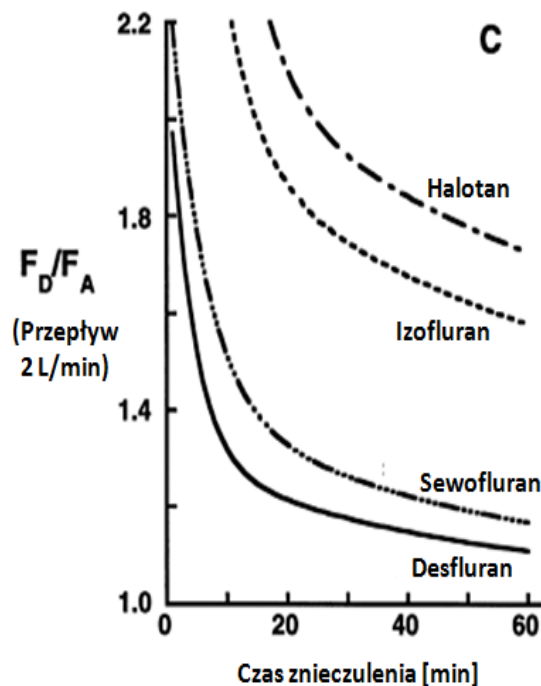
3.3.1. Wchłanianie

Szybkość wprowadzenia znieczulenia oraz wyprowadzenia z niego jest wypadkową właściwości fizykochemicznych anestetyków wziewnych oraz stanu chorego. Rozpuszczalność anestetyku decyduje o szybkości, z jaką może być uzyskana określona głębokość znieczulenia ogólnego i jak szybko znieczulenie może być ponownie odwrócone; im niższy jest współczynnik podziału krew/gaz anestetyku, tak jak w przypadku sewofluranu i desfluranu, tym krótszy jest czas potrzebny do indukcji znieczulenia ogólnego oraz jego zakończenia [11,24,29].

Wchłanianie wszystkich anestetyków wziewnych, w tym również sewofluranu, odbywa się przez układ oddechowy. W celu dokładnej kontroli ilości podawanego środka wziewnego stosuje się specjalnie kalibrowane parowniki. Jednak, żeby anestetyki wziewne mogły wykazać działanie anestetyczne muszą pokonać barierę krew - mózg [24,113].

W czasie wprowadzenia do znieczulenia, stężenie pęcherzykowe anestetyku (F_A , *alveolar anesthetic concentration*) jest osiągnięte później w stosunku do stężenia wdechowego anestetyku (F_I , *inspired anesthetic concentration*). Stosunek F_A/F_I w czasie indukcji jest mniejszy od jedności ($F_A/F_I < 1$), co odzwierciedla wychwyty anestetyku przez płuca. Anestetyk wziewny ulega procesom parowania, dociera do płuc, skąd poprzez tętnice płucne przemieszcza się do krwi, a dalsza dystrybucja obejmuje różne tkanki. Czas potrzebny do osiągnięcia równowagi pomiędzy wdechowym oraz pęcherzykowym stężeniem anestetyku zależy od rozpuszczalności anestetyku we krwi i tkankach. [11,24,113]. Im niższy współczynnik krew/gaz, tym szybciej osiągnięta jest równowaga pomiędzy F_A a F_I . Stosunek F_A/F_I wzrasta wraz z mniejszą rozpuszczalnością anestetyku we krwi. Duża rozpuszczalność anestetyku jest związana z większą depozycją we krwi, tym samym niewielka ilość środka znieczulającego dociera do mózgu w początkowej fazie indukcji, dlatego czas wprowadzenia do znieczulenia ulega wydłużeniu. Najniższy współczynnik podziału krew/gaz posiada desfluran < sewofluran < izofluran < enfluran < halotan [24,113].

Stosunek F_D/F_A pomiędzy stężeniem anestetyku ustawionym na parowniku (F_D) a stężeniem pęcherzykowym (F_A) pozwala kontrolować poziom anestetyków w czasie podtrzymania znieczulenia. Jeżeli stosunek F_D/F_A przyjmuje wartość bliską 1, wskazuje to na precyzyjną kontrolę i adekwatne do potrzeb utrzymywanie znieczulenia. Zarówno desfluran, jak i sewofluran, są anestetykami, w przypadku których można łatwo monitorować znieczulenie śródoperacyjne. Gdy po 30 minutach trwania znieczulenia, przepływ anestetyków utrzymywany jest na poziomie 2 L/min, F_D/F_A dla sewofluranu przyjmuje wartość 1,26, natomiast dla desfluranu 1,18. W praktyce klinicznej oznacza to, że dla anestetyków, których rozpuszczalność jest wyższa od rozpuszczalności desfluranu oraz sewofluranu, wymagane jest administrowanie większych stężeń leków z parownika w celu uzyskania stałego stężenia pęcherzykowego anestetyku (Rycina 7.) [118,135].



Rycina 7. Stosunek F_D/F_A dla różnych anestetyków wziewnych.

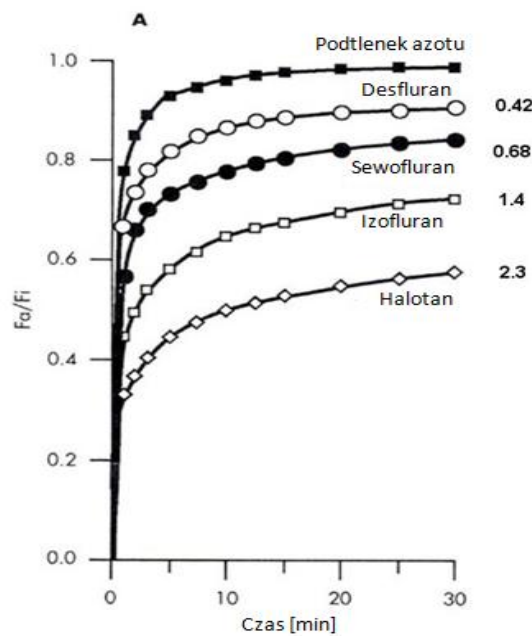
3.3.2. Wychwył tkankowy

Ważnymi czynnikami wpływającymi na szybkość wychwył tkankowego anestetyków są współczynnik rozdziału krew/gaz (rozpuszczalność), wentylacja pęcherzykowa, rzut serca, ilość środka dostająca się do płuc w czasie wdechu oraz stopień podrażnienia dróg oddechowych. Tkankowy wychwył jest determinowany przez gradient parcjalnego stężenia anestetyku przemieszczającego się z pęcherzyków do krwi i powracającego z tkanek do krwi, a następnie do płuc. Jeżeli 2/3 ilości dostarczonego anestetyku ulega wychwyłowi, to F_A/F_I jest równy 0,33 (1/3). Jeżeli stężenie wdechowe anestetyku (F_I) wzrasta, to $F_A/F_I < 1$, natomiast jeżeli F_I przybierze wartość równą jeden (100%), wtedy wychwył zbliża się do wartości równej zero (Rycina 8.) [24,29].

Mniejsza rozpuszczalność anestetyku we krwi i tkankach sprzyja szybkiemu wzrostowi F_A w stosunku do F_I w czasie podaży leku, a znacznie szybszemu obniżaniu F_A podczas eliminacji anestetyku. Ostry zapach anestetyku ogranicza niestety szybkość wziewnej indukcji w znieczuleniu, jednak nie ma wpływu na szybkość wyprowadzenia ze znieczulenia [29,113].

Szybki wychwył sewofluranu do pęcherzyków płucnych, a następnie do krążenia ogólnego, jak również szybka jego dystrybucja do tkanek i eliminacja, są zgodne z jego

właściami fizykochemicznymi [11]. Indukcja wziewna może odbywać się przy wykorzystaniu wysokich stężeń wdechowych sewofluranu [nawet do 8 Vol%], dzięki temu przebiega szybciej w porównaniu z innymi anestetykami wziewnymi [29]. Ustępowanie znieczulenia jest najszybsze w przypadku desfluranu, ponieważ wykazuje on najmniejszą rozpuszczalność we krwi i tkankach. Szybkość wybudzenia przy użyciu desfluranu jest porównywalna z szybkością uzyskiwaną dla dożylnych anestetyków, np.: propofolu [24,29].



Rycina 8. Wychwył - stosunek F_A/F_I dla różnych anestetyków wziewnych. Im niższa jest rozpuszczalność anestetyków, tym szybciej wzrasta F_A/F_I .

3.3.3. Dystrybucja

Dystrybucja anestetyku do różnych tkanek zależy od rozpuszczalności anestetyku w tkankach, ukrwienia tych tkanek oraz różnicy stężeń anestetyku pomiędzy krwią tętniczą a tkankami. Farmakokinetykę wziewnych anestetyków opisuje model pięciokompartментowy (Rycina 6.), poszczególne kompartменты stanowią: płuca, bogato unaczynione narządy, mięśnie, tkanka tłuszczowa sąsiadująca z bogato unaczynionymi organami oraz peryferyjna tkanka tłuszczowa [11,24,159,160].

Wychwył zmniejsza się, gdy kanki ulegają wysyceniu anestetykiem. W bogato unaczynionych tkankach, które otrzymują 75% pojemności minutowej serca (mózg, serce,

wątroba, nerki) równowaga po zastosowaniu sewofluranu zostaje osiągnięta po około 5-10 minutach [29,113]. Wysycenie skóry i mięśni może nastąpić po około 4 godzinach, natomiast czas potrzebny do wysycenia połowy tkanki tłuszczowej wynosi ponad 30 godzin. Słabo unaczynione tkanki, takie jak ścięgna, więzadła, chrząstki, nie biorą udziału w procesie wysycania [113]. Największa ilość sewofluranu, izofluranu i desfluranu, poza bogato unaczynionymi narządami, dociera do mięśni [24].

3.3.4. Metabolizm

Wzrost halogenowych podstawników w cząsteczce nowoczesnych anestetyków wziewnych prowadzi do obniżenia rozpuszczalności oraz stopnia biotransformacji. Najwyższym stopniem biotransformacji charakteryzuje się halotan (20%) (Tabela 1.). Szlaki metaboliczne izofluranu (0,2%) i desfluranu (0,02%) są bardzo podobne. Obydwa metabolizowane są przez enzymy cytochromu P450 2E1, a produktami ich biodegradacji są kwas trifluorooctowy, dwutlenek węgla, jony fluorkowe oraz woda [24,113].

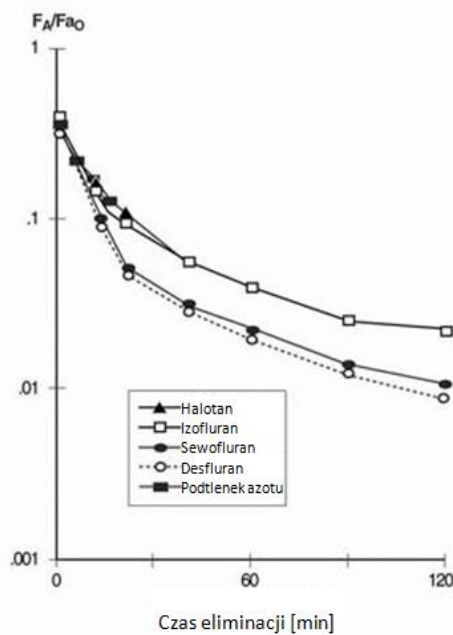
Sewofluran ulega przemianie metabolicznej na poziomie około 3-5%. Stopień biotransformacji zależy od dawki i związany jest ściśle z czasem trwania znieczulenia [24]. Lek ten metabolizowany jest w wątrobie przez układ cytochromu P-450 2E1. Jedynymi poznanymi do tej pory produktami metabolizmu sewofluranu są heksafluoroizopropanol (HFIP), fluor nieorganiczny oraz dwutlenek węgla. Sewofluran jest jedynym halogenowym wziewnym anestetykiem, którego metabolizm wymaga reakcji II fazy (reakcji glukuronidacji). Dodatkowo, sewofluran także jako jedyny spośród lotnych środków znieczulających, nie jest metabolizowany do kwasu trifluorooctowego (TFA) lub związków pokrewnych. Eliminacja sewofluranu w postaci niezmięnionej odbywa się głównie przez płuca. Jego metabolity wydalone są drogą nerkową. Po powstaniu HFIP szybko ulega sprzęgnięciu z kwasem glukuronowym i następnie ulega wydalaniu z moczem, w przeważającej większości w ciągu 12 godzin. Nieorganiczne fluorki wydalone są w ciągu 24 godzin [24,113].

3.3.5. Eliminacja

Eliminacja anestetyków wziewnych odbywa się głównie przez płuca. W czasie wybudzenia pacjentów anestetyki powracają z depozytu tkankowego do płuc. Wysoki przepływ dostarczanych na nowo gazów przyspiesza eliminację wziewnych anestetyków.

Niska rozpuszczalność anestetyków we krwi pozwala na wydychanie ich drogą płucną. Rozpuszczalność anestetyków wziewnych ma większy wpływ na ich eliminację po zakończonej anestezji, niż na czas trwania oraz głębokość anestezji [11,24]. Anestetyki wziewne z niższym współczynnikiem podziału krew/gaz, jak na przykład desfluran czy sewofluran, wykazują bardzo szybkie obniżenie stężenia pęcherzykowego po zamknięciu parownika w porównaniu z izofluranem i halotanem. Obniżenie F_A w przypadku halotanu jest tak samo szybkie jak dla izofluranu, mimo, że izofluran wykazuje mniejszą rozpuszczalność we krwi; co wynika z klirensu wątrobowego i płucnego halotanu, natomiast izofluran eliminowany jest tylko przez płuca [11,113].

Stopień eliminacji można opisać stosunkiem F_A/F_{A0} , gdzie F_{A0} oznacza pęcherzykowe stężenie anestetyku wziewnego po zakończeniu anestezji. Na Rycinie 9. przedstawiono eliminację wziewnych anestetyków w ciągu pierwszych dwóch godzin po zakończeniu znieczulenia. Eliminacja sewofluranu jest większa od eliminacji halotanu i izofluranu, jednak mniejsza niż eliminacja desfluranu [11,24].



Rycina 9. Eliminacja - stosunek F_A/F_{A0} dla różnych anestetyków wziewnych.

Parametrem oceniającym zanikanie efektu farmakologicznego leków anestetycznych jest opisywany w literaturze *context - sensitive half - time* (CSHT), czyli zależny od kontekstu okres biologicznego półtrwania, gdzie owym "kontekstem" jest czas trwania anestezji. W założeniach ma on wykazywać lepszą korelację z szybkością wybudzania

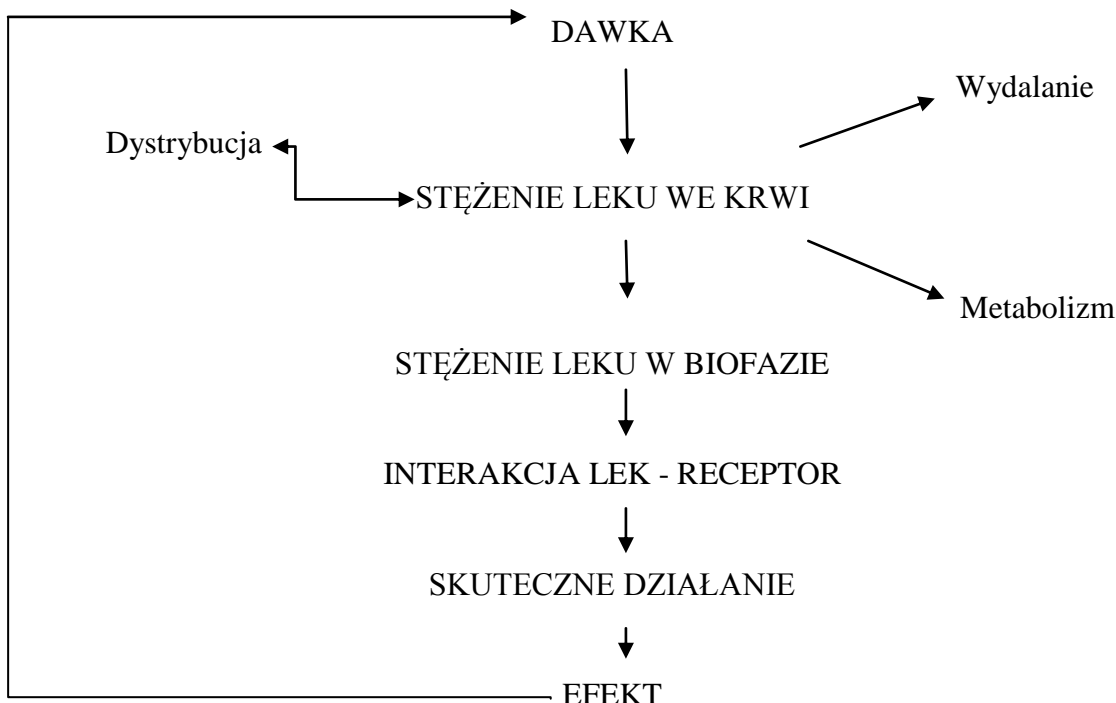
pacjentów w stosunku do klasycznego okresu biologicznego półtrwania [8,29,30]. W przypadku fentanylu jego wartość jest zależna od czasu trwania anestezji, a dla remifentanylu nie ma takiej zależności i CSHT przybiera wartość od trzech do pięciu minut. Proponuje się stosowanie terminu *context - sensitive decrement time* (CSDT, zależny od kontekstu okres zanikania działania) [30]. W przypadku wszystkich halogenowych anestetyków wziewnych, poza halotanem, 50% CSDT jest mniejszy niż pięć minut i nie wzrasta znacząco wraz ze wzrostem czasu trwania anestezji. Natomiast 80% CSDT dla desfluranu i sewofluranu nie trwa dłużej niż osiem minut [8]. Im większy wymagany jest spadek stężenia leku anestetycznego do wybudzenia, tym wyraźniej widać różnicę pomiędzy efektami działania leków wziewnych i tym bardziej CSDT zależy od długości trwania anestezji. Najbardziej sterownym lekiem jest desfluran, ponieważ ma najniższy współczynnik podziału krew/gaz, dla którego całkowite wybudzenie mierzone powrotem funkcji poznawczych jest najszybsze. Sewofluran jest drugim po desfluranie najlepiej sterownym anestetykiem wziewnym [29].

W przypadku równoczesnego stosowania opioidów i anestetyków, interpretacja interakcji pomiędzy nimi, która pozwoli uzyskać właściwą anestezję, jak również odpowiedni profil wybudzenia, powinna opierać się na CSHT i CSDT administrowanych leków, ponieważ znaczenie kliniczne zanikania działania anestetyków zależy od farmakodynamiki tych leków [8].

Zaletą stosowania wziewnych anestetyków do wprowadzenia i podtrzymania znieczulenia jest możliwość osiągnięcia szybkiego efektu klinicznego. Pomędzy wdechowym a końcowo-wydechowym stężeniem anestetyku podczas początkowych kilku minut od rozpoczęcia znieczulenia, obserwuje się zjawisko nazywane pętlą histerezy [135,159,160]. To przesunięcie w czasie pomiędzy stężeniami anestetyku podczas inhalacji jest widoczne poprzez opóźnienie efektów klinicznych, dlatego anestezjolodzy powinni uwzględnić efekt histerezy w dawkowaniu anestetyku i osiągnięciu zamierzonego efektu. Obecnie dostępne możliwości optymalizacji znieczulenia polegają na dostosowywaniu zmian w dawkowaniu anestetyków wziewnych w oparciu o końcowo-wydechowe stężenia pęcherzykowe mierzone przy pomocy standardowych analizatorów gazów dostępnych jako wyposażenie aparatu do znieczulenia [135].

3.4. Farmakodynamika sewofluranu

Schemat przedstawiający farmakodynamikę anestetyków wziewnych, w tym sewofluranu, przedstawiono na Rycinie 10.



Rycina 10. Zależność dawka - efekt dla wziewnych anestetyków [135].

3.4.1. Koncepcja MAC

Ciśnienia parcjalne administrowanego środka anestetycznego w tkance mózgowej oraz w pęcherzykach płucnych pozostają w równowadze; tym samym stężenia pęcherzykowe można wykorzystać do wyznaczenia efektu anestetycznego, wywieranego przez środek wziewny.

Początkowo akronim MAC oznaczał minimalne stężenie anestetyku (*minimum alveolar concentration*), które całkowicie blokowało ruchową reakcję na standardowy bodziec bólowy u danej osoby. Obecnie przez ten termin rozumie się średnie stężenie pęcherzykowe (*median alveolar concentration*), czyli końcowo - wydechowe stężenie anestetyku wziewnego, które u 50% badanej populacji ludzi blokuje odruch nocyceptywny (reakcję ruchową na cięcie chirurgiczne) [29,90]. MAC jest średnią dawką efektywną (*median effective dose, ED₅₀*) [90,113]. Wartość średniego stężenia pęcherzykowego ulega

obniżeniu wraz z wiekiem pacjentów (Tabela 2.) [63,113], a także w sytuacjach, w których dochodzi do hipotensji, hipoksemii lub hipotermii oraz w przypadku stosowania niektórych grup leków (opioidy, ketamina, α_2 -agoniści, barbiturany, benzodiazepiny) oraz u kobiet w ciąży [27,29]. Bez wpływu na wartość MAC pozostaje płeć oraz czas trwania znieczulenia. Wartość MAC ulega podwyższeniu u pacjentów z nadczynnością tarczycy, hipertermią oraz u osób zażywających przewlekle alkohol [24,27].

Tabela 2. Wpływ wieku na wartości MAC dla wybranych anestetyków [113].

Wiek (lata)	Izofluran	Sewofluran		Desfluran	
	100% O ₂	100% O ₂	60% N ₂ O	100% O ₂	60% N ₂ O
0,04	1,6	3,3		9,29	
25	1,28	2,6		7,25	4,0
36-49	1,15-1,22	1,85	0,87-0,97	6,0	2,83
64-70	1,05	1,77		5,17	1,67

W praktyce klinicznej stosuje się o 10-30% wyższe wartości MAC we wszystkich grupach pacjentów [29,113].

Współczynnik MAC jest ważnym parametrem, gdyż może być stosowany do oceny wszystkich środków wziewnych, także stosowanych łącznie z N₂O. MAC jest przydatną miarą siły anestetycznej, stanowiąc jedną, znormalizowaną wartość, co jest o tyle ważne, że wymagane stężenia różnych anestetyków, potrzebne do osiągnięcia wartości MAC równej 1, znacznie się różnią [28].

Współczynnik MAC jest dobrym wskaźnikiem do podtrzymywania anestezji, jednak informacje, które ze sobą niesie, nie są wystarczające podczas indukcji, intensywnej stymulacji chirurgicznej czy przy wybudzeniu, dlatego wprowadzono różne odmiany MAC (Tabela 3.) [90].

Tabela 3. Wartości różnych odmian MAC dla dorosłych [90].

MAC (%)	Izofluran	Desfluran	Sewofluran
MAC _{EI50}	0,83	7,70	1,70
MAC _{EI95}	1,19	8,50	1,87
MAC _{BAR50}	1,60	7,80	4,50
MAC _{awake}	0,44	2,04	0,7

MAC_{immobility} jest synonimem MAC. MAC_{EI} (*median alveolar concentration endotracheal intubation*) oznacza średnie stężenie pęcherzykowe niezbędne do

przeprowadzenia intubacji i przyjmuje wartości znacznie większe niż MAC [90]. MAC_{EI} dla sewofluranu w indukcji pediatrycznej wynosi 2,9-3,2 Vol% [113], dla dorosłych wartości zebrano w Tabeli 3.

MAC_{awake} (*median alveolar concentration awake*) jest średnim stężeniem pęcherzykowym niezbędnym dla utraty świadomości, przy którym nie stwierdza się wykonywania ustnego polecenia (np. otworzyć usta, ścisnąć dłoń) u 50% badanej populacji [90]. Wykorzystuje się go także przy wybudzeniu pacjentów po znieczuleniu. Dla wziewnych anestetyków - desfluranu, izofluranu i sewofluranu - jego wartość odpowiada 1/3 (30%) wartości MAC [29,113], natomiast dla podtlenku azotu osiąga 60% MAC, co potwierdza, że N_2O posiada mniejszą potencję od desfluranu, izofluranu i sewofluranu [28,29].

MAC_{bar} (*median alveolar concentration for blunting autonomic response*) - średnie stężenie pęcherzykowe niezbędne dla wyłączenia reakcji autonomicznej, blokujące zmianę ciśnienia tętniczego krwi i częstości pracy serca w reakcji na nacięcie chirurgiczne u 50% badanej populacji [90]. MAC_{bar} wynosi 1,3 MAC dla izofluranu i desfluranu podawanych jednocześnie z podtlenkiem azotu. Natomiast dla sewofluranu MAC_{bar} dla osób dorosłych wynosi 2,2 MAC [29,113].

3.4.2. Interakcje anestetyków wziewnych

Żaden ze stosowanych obecnie leków nie jest w stanie indywidualnie zapewnić efektywnej i bezpiecznej anestezji, dlatego aby uzyskać opisane wcześniej efekty stosuje się co najmniej dwa lub kilka anestetyków łącznie. Znieczulenie może być wywoływane przez leki działające poprzez podobne lub różne mechanizmy działania. Skutkować to może pojawieniem się interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych pomiędzy lekami. Interakcje te mogą mieć charakter synergistyczny (supraaddytywny), addytywny lub infra – addytywny (antagonistyczny, subaddytywny) [44,51,126]. Interakcje farmakodynamiczne (PD) opisują zmiany w efektach wywoływanych w stosunku do efektów osiągniętych przez każdy lek z osobna, a zmiany efektów nie są obserwowane jako zmiana stężenia leków w biofazie. Interakcje PD są wynikiem wielu niepoznanych do końca mechanizmów [44].

Interakcje synergistyczne są bardzo pożądane klinicznie, ponieważ pozwalają na zastosowanie mniejszych dawek leków i uzyskanie większego efektu działania, skrócenie czasu wybudzenia oraz zwiększenie bezpieczeństwa pacjenta, jednak mogą wiązać się także

z nasileniem działań niepożądanych (np. midazolam i fentanyl powodują nasilenie depresji ośrodka oddechowego) [44,126].

Klinicznie obserwowane interakcje pomiędzy anestetykami wziewnymi a innymi lekami opisywane są poprzez wpływ tych leków na wartość MAC. Interakcje pomiędzy dwoma anestetykami wziewnymi mają charakter addytywny, ponieważ ich połączenie jest sumowaniem efektów pojedynczych leków [44]. Związane są one z tym samym mechanizmem działania. Liczne doniesienia naukowe wskazują także na addytywny wpływ podtlenku azotu na MAC halogenowych anestetyków wziewnych [51]. Podtlenek azotu wykazuje efekt addytywny w stosunku do wziewnych anestetyków, co oznacza, że stosowanie lotnych anestetyków w mieszaninie z podtlenkiem azotu, zmniejsza znacznie wartość MAC tych leków wraz ze wzrostem wieku pacjenta (Tabela 2.) [113].

Interakcje pomiędzy wziewnymi a dożylnymi anestetykami mają charakter bardziej złożony. Propofol i sewofluran działają poprzez podobne mechanizmy na różnych poziomach centralnego układu nerwowego m.in. podreceptora A kwasu γ -aminomasłowego ($GABA_A$), dlatego zniesienie odruchów oraz utrata świadomości w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków są efektem ich działania addytywnego [49,126].

Opioidy wykazują zależny od dawki wpływ obniżający wartość MAC zarówno wtedy, kiedy anestetyk wziewny stosowany jest sam lub w mieszaninie z N_2O [113,119]. Włączenie niewielkich dawek fentanylu do anestezji powoduje znaczne zwiększenie efektu jego działania i obniżenie wartości MAC o połowę i więcej [29]. W Tabeli 4. zebrano interakcje pomiędzy opioidami a wziewnymi anestetykami w aspekcie ich wpływu na MAC [70].

Włączenie do procedury znieczulenia, np.: fentanylu o stężeniu 2-3 $\mu\text{g/L}$ w osoczu, wykazuje niewielki wpływ na MAC_{awake} , który związany jest z wywoływaniem amnezji. [29]. Jeżeli niższe stężenie anestetyku jest potrzebne do znieczulenia w przypadku racjonalnego dawkowania opioidów, można się więc spodziewać, że odzyskanie świadomości będzie szybsze po dodaniu opioidów do anestetyków wziewnych [17,29]. Interakcje pomiędzy anestetykami wziewnymi a opioidami takimi jak fentanyl, alfentanyl i sufentanyl pozwalają na prowadzenie znieczulenia z szybkim wybudzeniem, jeżeli pokryte jest tzw. zapotrzebowanie analgetyczne na opioidy w stężeniu będącym ekwiwalentem 1- 2 ng/ml fentanylu [44]. Wysoka wartość MAC_{awake}/MAC jest związana z wysokim ryzykiem osiągnięcia niewystarczającej amnezji [113].

Tabela 4. Interakcje pomiędzy opioidami a wziewnymi anestetykami. Wpływ na MAC [70].

Opioide	EC ₅₀ [ng/ml]	Anestetyk wziewny	MAC (%)
Fentanyl	1,67	Izofluran	1,23
Fentanyl	1,80	Sewofluran	1,77
Sufentanyl	0,15	Izofluran	1,40
Remifentanyl	1,37	Izofluran	1,30

Alfentanyl, sufentanyl i remifentanyl w stosowanych niskich stężeniach, zabezpieczających komponentę analgetyczną znieczulenia, wykazują podobną redukcję wartości MAC izofluranu [44], jednak zwiększenie stężenia opioidów nie pozwala na osiągnięcie większego wpływu na MAC (efekt plateau, *ceiling effect*) [29,44]. Tak więc opioidy mogą redukować wartość MAC anestetyków wziewnych, jednak nigdy wartość MAC nie będzie równa zero. Wpływ opioidów na anestetyki wziewne ma charakter synergistyczny i wskazuje na zależne od dawki obniżanie MAC z efektem plateau [51]. Istnieje wiele doniesień opisujących ten efekt, zwłaszcza dla fentanylu, alfentanylu, sufentanylu, remifentanylu i izofluranu [51,91,147] oraz fentanyl i sewofluranu [62,63], a także fentanylu i desfluranu [40,51,127].

3.4.3. Wpływ na układ krążenia

Wiele czynników może wpływać na efekt wywierany przez anestetyki na układ krążenia. Należą do nich rodzaj anestetyku, jego stężenie oraz czas trwania znieczulenia. Podtlenek azotu w niewielkim stopniu wykazuje wpływ na układ krążenia. Halogenowe anestetyki wziewne mogą wywoływać depresję układu krążenia, a nawet zatrzymanie akcji serca. W czasie podtrzymania znieczulenia oraz w momencie braku stymulacji chirurgicznej, desfluran, izofluran i sewofluran obniżają ciśnienie krwi [24]. Głęboka anestezja oraz długi czas trwania znieczulenia mogą powodować wzrost tętna. Stymulacja chirurgiczna natomiast powoduje wzrost ciśnienia krwi oraz tętna w przypadku wszystkich halogenowych anestetyków wziewnych. Izofluran bardziej efektywnie niż sewofluran blokuje odpowiedź ze strony układu krążenia na intubację dotchawiczą [29].

Wszystkie anestetyki wziewne wykazują bardzo podobny wpływ na układ krążenia w czasie podtrzymania znieczulenia, jednak to działanie różni się znacznie w czasie indukcji. Podczas wprowadzenia do znieczulenia przy użyciu sewofluranu, zmniejsza się częstotliwość uderzeń

serca, a ciśnienie tętnicze ulega obniżeniu. W przypadku desfluranu, szybki wzrost stężenia anestetyku w pęcherzykach płucnych, powoduje wzrost ciśnienia krwi oraz przyspieszenie akcji serca [29,113].

Podobnie do innych anestetyków wziewnych, sewofluran rozszerza naczynia obwodowe, a w przeciwieństwie do izofluranu rozszerza także tętnicze naczynia płucne. Sewofluran rozszerza naczynia wieńcowe, jednak nie rozszerza małych tętnic, więc nie obserwuje się w jego przypadku tzw. zjawiska "podkradania" przepływu z naczyń krążenia obocznego jak w przypadku izofluranu. Znieczulenie sewofluranem nie upośledza przepływu krwi w narządach jamy brzusznej, jeżeli układ krążenia jest wydolny. Nie obserwuje się stymulacji układu współczulnego (tachykardia, nadciśnienie), tak jak podczas stosowania desfluranu [90].

W przeciwieństwie do anestetyków dożylnych, wziewne środki anestetyczne odznaczają się właściwościami kardio- i neuroprotekcijnymi. Efekt protekcyjny anestetyków wziewnych, w którym pośredniczą zależne od ATP kanały potasowe, opisywany pod angielskim terminem „*anaesthetic preconditioning*”, jest odpowiedzialny za kardioprotekcję w ramach hartowania poprzez niedokrwienie [23,128,146].

3.4.4. Wpływ na układ oddechowy

Wszystkie anestetyki wziewne powodują zależną od dawki depresję oddechową, czego efektem jest zwiększenie tętniczego ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla, obniżenie wentylacji oraz poziomu tlenowanej oksyhemoglobiny [29]. Wszystkie leki z tej grupy zmniejszają napięcie mięśni gładkich oskrzeli, dlatego mogą być stosowane u pacjentów z astmą czy przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [24].

Wziewne środki znieczulające różnią się jednak działaniem drażniącym na drogi oddechowe. Halotan, podtlenek azotu i sewofluran we wszystkich stosowanych klinicznie stężeniach charakteryzują się przyjemnym lub niedrażniącym zapachem, dlatego indukcja znieczulenia przy użyciu tych środków jest łatwa do osiągnięcia. Izofluran wykazuje działanie drażniące w stosunku do dróg oddechowych przy 1,5 MAC (1,8%). Desfluran nie powoduje podrażnień w stężeniu mniejszym niż 1 MAC (6%). Podawanie niskich dawek opioidów, np.: 1 µg/kg fentanylu, znacznie obniża podrażnienie dróg oddechowych spowodowane przez anestetyki wziewne. Efekt drażniący anestetyków na drogi oddechowe nie ma praktycznie znaczenia w czasie kontynuacji znieczulenia [113]. Desfluran, izofluran, propofol oraz sewofluran

wykazują bardzo podobne, niskie prawdopodobieństwo wystąpienia kaszlu w czasie podtrzymania znieczulenia przy użyciu maski krtaniowej [29].

3.4.5. Wpływ na układ nerwowy

Podawanie sewofluranu, jak również innych halogenowych pochodnych, powoduje powstawanie zależnych od stężeń anestetyku zmian w zapisie EEG. Pojawiają się wolne fale o wysokiej amplitudzie, pojedyncze piki oraz następuje supresja potencjałów wzbudzonych. Enfluran i sewofluran mogą predysponować do występowania uogólnionych drgawek wywołanych przez stymulację somatyczną. Aktywność drgawkowa wzrasta wraz ze wzrostem stężenia sewofluranu, co może tłumaczyć doniesienia na ten temat pojawiających się napadów drgawkowych podczas wprowadzenia do znieczulenia przy pomocy tego anestetyku u dzieci oraz dorosłych [29,113].

Sewofluran, słabiej niż halotan, rozszerza naczynia mózgowe, przez co podczas jego stosowania wzrasta mózgowy przepływ krwi i obniża się ciśnienie perfuzyjne mózgu. Autoregulacja naczyń mózgowych oraz ciśnienie śródczaszkowe u pacjentów poddawanych zabiegom neurochirurgicznym jest zachowane, dopóki stężenie sewofluranu nie przekracza 1,5 MAC [90,113].

3.4.6. Wpływ na czynność mięśniowo-nerwową

Wszystkie halogenowe anestetyki wziewne wywołują zależną od stężenia relaksację mięśni szkieletowych, która umożliwia założenie maski krtaniowej lub rurki ustnej [29]. Wziewne anestetyki nasilają także działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie. Dotyczy to bardziej środków steroidowych niż benzolizochinolinowych [90,113]. Wzmocnienie efektu ma charakter farmakodynamiczny, ponieważ parametry farmakokinetyczne nie ulegają zmianie pod wpływem znieczulenia wziewnego. Wysycenie tkanek anestetykiem wymaga czasu, tak więc i efekt potencjalizacji jest zależny od czasu. Przeprowadzono badania nad współzależnościami wszystkich środków zwiotczających mięśnie ze wszystkimi środkami znieczulenia wziewnego. W szeregu malejącym kolejność efektu nasilenia jest następująca: halotan > enfluran > izofluran > sewofluran = desfluran. Przeciętnie dawka środka zwiotczającego wymaga zmniejszenia o 25-30% po 25-30 minutach znieczulenia. Anestetyki wziewne pogłębiają, wydłużają czas działania i opóźniają cofanie efektu środków zwiotczających. Odstawienie anestetyku gwałtownie przyspiesza powrót przewodnictwa nerwowo-mięśniowego [16].

Stosowanie halogenowych środków znieczulających wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipertermii złośliwej (*malignant hypertermia*). Desfluran, sewofluran i izofluran w mniejszym stopniu niż halotan prowokują wystąpienie tego groźnego powikłania. W przypadku desfluranu i sewofluranu objawy hipertermii złośliwej mogą pojawić się już po godzinie od znieczulenia [29,103].

3.4.7. Wpływ na wątrobę

Uszkodzenie wątroby po zastosowaniu desfluranu, izofluranu i sewofluranu mają miejsce bardzo rzadko. Dla sewofluranu i desfluranu, prawdopodobieństwo wystąpienia hepatotoksyczności jest szacowane na mniej niż 1: 10 000 000 zdarzeń. Niskie ryzyko uszkodzenia wątroby po zastosowaniu anestetyków wziewnych związane jest z ich niewielkim stopniem biotransformacji, halogenacją tylko fluorem oraz szybką eliminacją po zakończeniu znieczulenia. Największą hepatotoksyczność wykazuje halotan, potem izofluran, a porównywalne niskie ryzyko dotyczy sewofluranu i desfluranu [29].

3.4.8. Wpływ na nerki

Nawet wydłużona ekspozycja na anestetyki wziewne nie wpływa lub wykazuje minimalny efekt na czynność nerek, mimo że jednym z produktów metabolizmu tych związków są jony fluoru, które nie osiągają w stosowanych dawkach anestetyków wartości toksycznych [11].

Sewofluran jest uznawany za anestetyk o bardzo niskiej toksyczności. Połączenie szybkiej eliminacji, niskiej biotransformacji oraz braku istotnej defluoryzacji nerkowej wydaje się ograniczać narządową toksyczność sewofluranu. Brak jest doniesień opisujących toksyczność heksafluoroizopropanolu (HFIP). Jony fluorkowe wykazują natomiast działanie nefrotoksyczne. Fluorki mogą wywoływać niewydolność nerek, charakteryzującą się wielomoczem i niemożnością zagęszczania moczu. Uważa się, że stężenie fluorków w osoczu przekraczające 50 $\mu\text{mol/l}$ może prowadzić do uszkodzenia nerek. Największe stężenie fluorków pojawia się w osoczu w ciągu pierwszych sześciu godzin po znieczuleniu sewofluranem, a ich okres połowicznego wydalania wynosi dwadzieścia dwie godziny [11,90,113].

Należy pamiętać, że w procesie degradacji sewofluranu w pochłaniaczach dwutlenku węgla dochodzi do powstawania związku A. Wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają

nefrotoksyczne działanie tego związku u szczurów. Stwierdzono również, że toksyczne działanie związku A jest zależne od dawki i przejawia się martwicą kanalików nerkowych. Związek A zawiera w swojej cząsteczce sześć atomów fluoru, ulega defluorynacji katalizowanej przez cytochrom P-450, a ta reakcja może przyczyniać się do wzrostu stężenia nieorganicznego jonu fluoru w moczu [11,90].

3.5. Zastosowanie kliniczne anestetyków wziewnych

Wskazaniem do zastosowania anestetyków wziewnych jest indukcja i podtrzymywanie znieczulenia ogólnego w zabiegach chirurgicznych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych u dorosłych, a także u dzieci [24,28,56,113].

Anestetyki wziewne mogą wykazywać działanie kardiodepresyjne, które przejawiać się może bradykardią, spadkiem ciśnienia, a także zaburzeniami rytmu serca [113]. Działaniem ubocznym ze strony układu oddechowego jest najczęściej kaszel, skurcz krtani oraz bezdech, a ze strony układu pokarmowego nudności oraz wymioty. Pojawić się mogą także dreszcze, zawroty głowy, pobudzenie psychoruchowe [24,28]. Najgroźniejszym działaniem ubocznym jest zespół hipertermii złośliwej (*malignant hyperthermia*), który jest stanem zagrażającym życiu pacjenta (śmiertelność około 5%). Jest to zespół zaburzeń wrodzonych, przekazywanych jako cecha autosomalnie dominująca. Zaburzenia dotyczą w fazie początkowej mięśni poprzecznie prążkowanych, które pod wpływem anestetyków wziewnych i depolaryzujących środków zwiotczających reagują gwałtownym nasileniem procesów metabolicznych. Najwcześniejszym obserwowanym objawem w tym zespole jest tachykardia, pojawić mogą się także zaburzenia czynności serca oraz zatrzymanie akcji serca. Niezwykle szybko wzrasta stężenie wydechowe dwutlenku węgla. Wzrost temperatury występuje nie zawsze lub z dużym opóźnieniem, jednak dynamika przyrostu temperatury jest niekorzystnym prognostykiem w rokowaniu przebiegu zespołu hipertermii złośliwej [53].

Przeciwwskazania do stosowania tych środków obejmują nadwrażliwość na halogenowe anestetyki wziewne. Nie należy stosować wziewnych środków anestetycznych u pacjentów, u których istnieje ryzyko wystąpienia hipertermii złośliwej lub występuje nadciśnienie śródczaszkowe [28].

III. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

1. PROGRAM I METODYKA BADAŃ

Badania zostały zaaprobowane przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Załącznik nr D).

Wszystkie pacjentki zostały poddane zabiegom ginekologicznym metodą laparoskopową, a każda chora została poinformowana o metodyce i celowości badań oraz wyraziła pisemną zgodę na udział w badaniu. Badania przeprowadzono w Klinice Anestezjologii Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego w Poznaniu.

1.1. Kwalifikacja

Do badań zostały zakwalifikowane osoby spełniające następujące kryteria wstępne:
Pacjentki ASA I i II, w wieku 18. - 65. roku życia

- a) bez współistniejących zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, nieprzyjmujące leków psychotropowych,
- b) z negatywnym wywiadem psychiatrycznym,
- c) z negatywnym wywiadem neurologicznym (udar mózgu, nowotwór mózgu, stan po zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu),
- d) wykluczony alkoholizm, nadużywanie leków, narkomania.

Na podstawie podmiotowego i przedmiotowego badania klinicznego zostały wykluczone te pacjentki, u których stwierdzono zaburzenia funkcji wątroby i nerek (badania ASPAT, ALAT, bilirubina, kreatynina).

1.2. Bezpieczeństwo pacjentek

Znieczulenie było prowadzone według standardu bezpiecznego znieczulenia wymaganego przez Zespół Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Anestezjologii i Intensywnej Terapii. (Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 27 lutego 1998 r. w sprawie standardów postępowania oraz procedur medycznych przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu anestezjologii i intensywnej terapii w zakładach opieki zdrowotnej; Dz.U.98.37.215).

1.3. Badane grupy pacjentek

Grupa 1 - FENTANYL: pacjentki, u których została zastosowana indukcja wziewna sewofluranem metodą pojedynczych wdechów z wypełnionym obwodem aparatu do znieczulenia 8 Vol%. Fentanyl został podany po uzyskaniu anestezji (50% lub mniej wartości BIS) w dawce 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c., dalej fentanyl podawany był w tej samej dawce co 20-30 min znieczulenia (w zależności od potencjalnej reakcji bólowej pacjentki). Jako środek zwiotczający mięśnie poprzecznie prążkowane zostało podane rokuronium w dawce 0,6 mg/kg jednorazowo przed intubacją dotchawiczą. Podtrzymanie znieczulenia uzyskiwano za pomocą mieszaniny tlenu i powietrza (przepływ 2 L/min) oraz sewofluranu w dawce MAC 1,2 Vol% i frakcjonowanych dawek fentanylu i rokuronium.

Grupa 2 - REMIFENTANYL: pacjentki u których została zastosowana indukcja wziewna sewofluranem metodą pojedynczych wdechów z wypełnionym obwodem aparatu do znieczulenia 8 Vol%. Remifentanyl został podany po uzyskaniu anestezji (50% lub mniej wartości BIS) w dawce: bolus 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c., dalej remifentanyl podawany był we wlewie ciągłym w dawce 0,05-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (w zależności od potencjalnej reakcji bólowej pacjentki). Jako środek zwiotczający mięśnie poprzecznie prążkowane zostało podane rokuronium w dawce 0,6 mg/kg jednorazowo przed intubacją dotchawiczą. Podtrzymanie znieczulenia uzyskiwano za pomocą mieszaniny tlenu i powietrza (przepływ 2 L/min) oraz sewofluranu w dawce MAC 1,2 Vol% i podtrzymującego wlewu remifentanylu oraz frakcjonowanych dawek rokuronium.

Badania zostały przeprowadzone w dwóch randomizowanych grupach, w których pacjentki zostały poddane zabiegom laparoskopowym w znieczuleniu całkowicie wziewnym przy pomocy sewofluranu i fentanylu (grupa 1) oraz sewofluranu i remifentanylu (grupa 2). Grupa 1 liczyła 13 pacjentek (F1-F13) w wieku 32 ± 9 lat o masie ciała 62 ± 10 kg. Do grupy 2 zakwalifikowano 13 pacjentek (R1-R13) w wieku 30 ± 3 lat o masie ciała 63 ± 11 kg.

1.4. Przebieg badania

Pacjentki zostały poddane premedykacji midazolamem, podanym doustnie 60 minut przed indukcją znieczulenia w dawce 0,1-0,2 mg/kg m.c. Przed indukcją pacjentkom zakładano na głowę (czoło) elektrody w celu rejestracji zapisu parametru BIS.

W czasie badania odnotowano dla każdej pacjentki zużycie sewofluranu w trakcie anestezji (całkowita dawka). W trakcie znieczulenia pobrane zostały próbki krwi w objętości 3 ml w następujących punktach czasowych: 0, 5, 10, 20, 30, 40 min. od rozpoczęcia inhalacji oraz w momencie zakończenia inhalacji (STOP), w momencie ekstubacji (EXT) oraz potwierdzenia nazwiska i miejsca (NM) przez pacjentkę. Szczegółowo został odnotowany czas powyższych zdarzeń. Oznaczanie sewofluranu w próbkach krwi prowadzono w laboratorium w czasie nie przekraczającym 12 godzin od momentu pobrania.

W tych samych punktach czasowych, co pobrania próbek krwi spisane zostały wartości parametrów: tętna (HR), ciśnienia krwi (BP), BIS %, stężenie wdechowe (C_{INS}) i wydechowe (C_{EXP}) oraz wartość MAC sewofluranu.

W ciągu pierwszych 6 minut znieczulenia, w odstępach minutowych spisywane były dodatkowo powyższe parametry, bez jednoczesnego pobierania próbek krwi. w celu analizy farmakokinetyczno – farmakodynamicznej sewofluranu na podstawie wartości stężeń wydechowych.

2. METODYKA OZNACZANIA SEWOFLURANU WE KRWI PACJENTEK

Badania analityczne

Oznaczenia zawartości sewofluranu w pełnej krwi ludzkiej dokonywano metodą chromatografii gazowej z wykorzystaniem techniki *headspace*.

2.1. Aparatura

Chromatograf gazowy Hewlett-Packard (HP) 5890A wyposażony w detektor płomieniowo-jonizacyjny (FID) oraz oprogramowanie ChemStation.

2.2. Sprzęt laboratoryjny

- fiołki o pojemności 7ml, nakrętki oraz septy do techniki *headspace* (Supelco)
- wytrząsarka IKA - VIBRAX (Jankle & Kunkle)
- myjka/płuczka ultradźwiękowa BANDELIN SONOREX (Witko)
- gazoszczelna strzykawka (Hamilton)
- zestaw pipet automatycznych (Eppendorf Research)

2.3. Odczynniki

- sewofluran, Sevorane (Abbott)
- *aqua pro injectione* (FP VIII)
- octan etylu (Supelco)
- heparyna, Heparinum (5000 j.m./ml) roztwór do iniekcji (Polfa Warszawa)

2.4. Materiał do badań

Do opracowania metody oznaczania sewofluranu wykorzystano próbki krwi odniesienia pochodzące z Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu.

2.5. Przygotowanie roztworów wzorcowych

Przygotowano 100 ml roztworu podstawowego sewofluranu o stężeniu 380 mg/L, który przechowywano w temperaturze 4⁰C. Jednocześnie przygotowano 100 ml roztworu wzorca wewnętrznego, octanu etylu, o stężeniu 27 mg/L, który przechowywano również w temperaturze 4⁰C.

2.5.1. Przygotowanie próbek w laboratorium

Krzywe kalibracji zostały wyznaczone dla roztworów sewofluranu w pełnej krwi w zakresie stężeń od 3,8 do 60,8 mg/L oraz od 76 do 380 mg/L. Do każdej próbki zawierającej 0,95 ml pełnej krwi dodawano 50 µl roztworu sewofluranu o określonym stężeniu oraz 50 µl roztworu wzorca wewnętrznego o stężeniu 27 mg/L. Przygotowane próbki poddawano następnie procedurom opisanym w punkcie 2.6. i nastrzykiwano na kolumnę chromatograficzną chromatografu gazowego.

2.5.2. Przygotowanie próbek pochodzących od pacjentek

Do 1 ml próbki krwi pobranej od pacjentki w wyznaczonym czasie dodano 50 µl roztworu wzorca wewnętrznego o stężeniu 27 mg/L. Całość wymieszano i przechowywano w temperaturze 4⁰C do momentu przetransportowania do laboratorium i poddania próbek procedurom opisanym w punkcie 2.6.

2.6. Procedura przygotowania prób

Mieszaninę (próbki krwi odniesienia z wzorcami lub próbki krwi pobrane od pacjentek obciążone IS) wytrząsano przez 5 minut (wytrząsarka, 1000 rpm), a następnie inkubowano w termostатовanej płuczce ultradźwiękowej 20 minut w temperaturze 40⁰C.

Po ustaleniu się stanu równowagi fazowej w fiolce pomiędzy fazą ciekłą i gazową, do gazoszczelnej strzykawki pobierano 1 ml fazy gazowej i całość nastrzykiwano bezpośrednio na kolumnę chromatografu gazowego. Analizę GC prowadzono w warunkach opisanych w punkcie 2.7.

2.7. Warunki analizy HS-GC-FID

2.7.1. Rozdział chromatograficzny

- kolumna kapilarna Hewlett-Packard (HP-5) (30m x 0,32mm x 0,25 μm; Restek),
- gaz nośny: hel o czystości deklarowanej przez producenta 99,9999 %, prędkość przepływu przez kolumnę 3ml/min,
- program temperaturowy kolumny gradientowy; analiza rozpoczyna się przy 40⁰C, następnie temperatura wzrasta z szybkością 20⁰C/min aż do osiągnięcia wartości końcowej równej 60⁰C. Temperatura końcowa utrzymywana jest przez 2,5 minuty. Czas programu temperaturowego wynosi 3,5 minuty,
- temperatura dozownika: 250⁰C,
- objętość nastrzykiwanej próbki: 1 ml,
- liczba płukań strzykawki próbka przed nastrzyknięciem: 3 razy,
- liczba płukań strzykawki powietrzem po nastrzyknięciu próbki: 10 razy.

2.7.2. Detekcja

- detektor płomieniowo - jonizacyjny (FID)
- temperatura detektora: 250⁰C
- przepływ powietrza: 350 ml/min
- przepływ wodoru: 30 ml/min

3. OPTYMALIZACJA I WALIDACJA METODY ANALITYCZNEJ

3.1. Optymalizacja techniki headspace

Warunki techniki *headspace*: czas wytrząsania oraz ilość obrotów, temperaturę oraz czas inkubacji próbek, temperaturę strzykawki dobrano w procesie optymalizacji.

3.2. WALIDACJA METODY ANALITYCZNEJ

Opracowana metoda oznaczania sewofluranu we krwi została zwalidowana pod względem: selektywności, liniowości, precyzji, dokładności, granicy wykrywalności i oznaczalności.

3.2.1. Selektywność

Selektywność oznaczania sewofluranu metodą chromatografii gazowej określono na podstawie porównania chromatogramów próbek krwi odniesienia, krwi odniesienia wzbogaconej sewofluranem oraz próbek krwi wzbogaconej sewofluranem z dodatkiem wzorca wewnętrznego.

Identyfikację sewofluranu w próbkach krwi od pacjentek prowadzono przez porównanie czasów retencji pików sewofluranu na chromatogramach krwi wzbogaconej sewofluranem oraz analizowanej próbki [99,109].

3.2.2. Liniowość

Liniowość jest to zdolność do otrzymywania w określonym zakresie stężeń oznaczanej substancji, wartości sygnału pomiarowego wprost proporcjonalnego do tego stężenia. Miarą liniowości jest współczynnik korelacji r [99,109].

3.2.3.1. Istotność współczynnika b

W celu weryfikacji hipotezy o istotności współczynnika b zastosowano równanie:

$$t = \frac{b}{S_b} \quad (4)$$

gdzie:

b = przesunięcie prostej

S_b = błąd standardowy współczynnika b

Uzyskana wartość t została porównana z tabelaryczną wartością krytyczną $t_{\alpha,f}$ testu t-Studenta dla prawdopodobieństwa 95% i liczby stopni swobody $f = n - 2$.

$b = 0$, jeżeli $t < t_{\alpha,f}$ i $b \neq 0$, gdy $t > t_{\alpha,f}$ [161].

3.2.3. Precyzja

Precyzja metody oznacza stopień zgodności pomiędzy poszczególnymi wynikami analiz powtarzanych wielokrotnie, czyli obejmuje rozrzut wyników. Miarą precyzji jest między innymi współczynnik zmienności (*coefficient of variation* - CV) wyrażony w procentach:

$$CV = RSD \cdot 100\% \quad (5)$$

gdzie:

RSD = -względne odchylenie standardowe, które otrzymuje się przez podzielenie wartości odchylenia standardowego (SD) przez wartość średnią (X_{sr}).

$$RSD = \frac{SD}{X_{sr}} \quad (6)$$

Wszystkie próbki były przygotowywane i analizowane trzy razy w ciągu dnia oraz trzy razy w ciągu trzech różnych dni. Uzyskane wyniki posłużyły do wyznaczenia precyzji jednodniowej i międzydniowej [99,109].

3.2.4. Dokładność

Dokładność oznaczeń w ciągu dnia i pomiędzy dniami określono dla tego samego zakresu stężeń analitów jak w przypadku precyzji. Dokładność (błąd oznaczeń) została wyrażona jako różnica między wartością oznaczoną a nominalną, zgodnie z poniższym wzorem:

$$BO = \frac{C_{oz} - C_{nom}}{C_{nom}} \cdot 100\% \quad (7)$$

gdzie:

BO - błąd oznaczeń

C_{oz} - średnie oznaczone stężenie [mg/L]

C_{nom} - stężenie nominalne [mg/L].

3.2.5. Wykrywalność

Wykrywalność (LOD, *limit of detection*, granica wykrywalności) oznacza najmniejsze stężenie substancji możliwe do wykrycia za pomocą danej procedury analitycznej z określonym prawdopodobieństwem. Jest to najmniejsze stężenie analitu, przy którym istnieje pewność jego obecności w próbce.

Granica wykrywalności dla sewofluranu została wyznaczona na podstawie zależności opisanej następującym równaniem [99,109]:

$$LOD = \frac{3,3 \cdot S_b}{a} \quad (8)$$

gdzie:

S_b = odchylenie standardowe wyrazu wolnego (b) z uzyskanej krzywej kalibracyjnej

a = współczynnik kierunkowy krzywej kalibracyjnej oznaczania sewofluranu we krwi.

3.2.6. Oznaczalność

Oznaczalność (LOQ, *limit of quantification*, granica oznaczalności) jest to najmniejsze stężenie analitu możliwe do oznaczenia daną metodą analityczną z określoną precyzją.

Wartość LOQ sewofluranu została wyznaczona na podstawie zależności [99,109]:

$$LOQ = 3 \cdot LOD \quad (9)$$

4. BADANIA FARMAKOKINETYCZNE I FARMAKODYNAMICZNE

Parametry farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne sewofluranu zostały wyznaczone na podstawie stężeń leku oznaczonych we krwi z wykorzystaniem farmakokinetyki bezmodelowej/niezależnej od modelu. Wyznaczone zostały parametry farmakokinetyczne, takie jak: $t_{0,5}$, AUC_{last} , C_{max} , t_{max} , $AUMC_{last}$, MRT_{last} , Cl i V_{ss} . Wartości AUC i $AUMC$ obliczone zostały metodą trapezów; stałą eliminacji K wyznaczono z nachylenia prostej $\ln C = f(t)$, a pozostałe parametry w oparciu podane poniżej wzory [41,52]:

$$t_{0,5K_{el}} = \frac{0,693}{K_{el}} \quad (10)$$

$$MRT = \frac{AUMC_{0-last}}{AUC_{0-last}} \quad (11)$$

$$Cl = \frac{D}{AUC_{0-last}} \quad (12)$$

$$V_{ss} = \frac{D_i \cdot AUMC_{0-last}}{(AUC_{0-last})^2} - \frac{D_i \cdot t}{2 \cdot AUC_{0-last}} \quad (13)$$

oraz

$$\Delta' = \frac{V_{ss}}{BW} \quad (14)$$

gdzie:

t_{last} - do ostatniego punktu próbkowania,

$t_{0,5kel}$ - okres półtrwania w fazie eliminacji,

K_{el} - stała szybkości eliminacji,

AUC - pole powierzchni pod krzywą zależności stężenie - czas,

$AUMC$ - pole powierzchni pod pierwszym momentem krzywej zależności stężenie - czas,

Cl - klirens całkowity obliczony w oparciu o AUC_{last} ,

D - dawka leku,

V_{ss} - objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym,

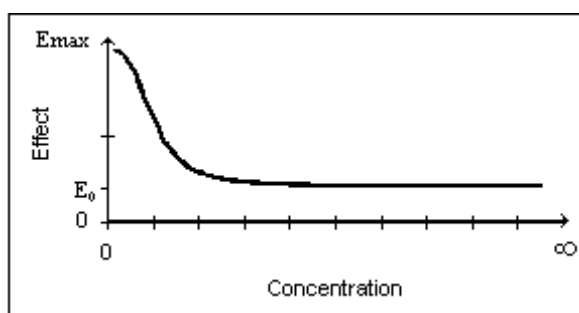
Δ' - pozorna objętość dystrybucji,

BW - masa ciała (*body weight*).

Parametry farmakodynamiczne

Parametry farmakodynamiczne sewofluranu dla stężeń wydechowych i we krwi wyznaczono w oparciu o model sigmoidalny E_{max} , na podstawie którego otrzymano współczynnik Hill'a (gamma, γ), E_{max} , E_0 oraz EC_{50} . Mierzalny efekt farmakologiczny sewofluranu stanowił indeks bispektralny (BIS).

Współczynnik Hilla'a określa selektywność modelu, im bardziej jest różny od 1, tym model jest bardziej selektywny. Za kryterium dopasowania modelu do danych doświadczalnych przyjęto współczynnik Akaike, który był najniższy dla modelu sigmoidalnego, co świadczy o najlepszym dopasowaniu monitorowanych danych do przyjętego modelu.



Rycina 11. Typowy przebieg zależności stężenie/efekt - model sigmoidalny E_{max} .

$$E = \frac{E_{max} - (E_{max} - E_0)}{C^\gamma (C^\gamma + EC_{50}^\gamma)}$$

gdzie:

E_{max} - maksymalna skuteczność leku (*efficiency*)

E_0 - wartość efektu, gdy brak leku w organizmie

EC_{50} -stężenie leku niezbędne do uzyskania 50% efektu maksymalnego (E_{max}); aktywność wewnętrzna leku (*potency*)

γ - współczynnik Hill'a, selektywność modelu.

Dodatkowo wyznaczono także współczynniki korelacji Spearmana oraz Pearsona między stężeniem leku i monitorowanymi parametrami (BIS, C_{EXP} , MAC, MAP, HR). Współczynniki korelacji badano od piątej minuty trwania znieczulenia ze względu na ustalenie się stanu równowagi między krwią a tkanką efektorową i dopiero wtedy badane zależności przyjmują charakter liniowy.

Do przeprowadzenia obliczeń farmakokinetycznych i farmakodynamicznych wykorzystano programy Microsoft Excel (2007, Microsoft, USA) oraz WinNonlin 5.3 (Pharsight, USA).

Wartości uzyskanych parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych poddane zostały analizie statystycznej, w celu oceny wpływu zastosowanego leku opioidowego na farmakokinetkę i farmakodynamikę sewofluranu.

5. ANALIZA STATYSTYCZNA

Do obliczeń statystycznych wykorzystano programy Microsoft Excel (2007, Microsoft, USA) oraz STATISTICA 8.0 (2007, StatSoft Inc., USA). Ocenę statystyczną różnic pomiędzy parametrami farmakokinetycznymi sewofluranu przeprowadzono metodą jednoczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) przy poziomie istotności $\alpha = 0,05$. Porównano wartości parametrów farmakokinetycznych korzystając z testu t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych, a w przypadku braku normalności rozkładu wykorzystano test Manna-Whitneya. Stwierdzono obecność statystycznie istotnych różnic między parametrami farmakokinetycznymi, gdy $p < 0,05$.

IV. WYNIKI BADAŃ

1. Część analityczna

Wyniki optymalizacji techniki *headspace*

Warunki techniki *headspace*: czas wytrząsania oraz ilość obrotów, temperaturę oraz czas inkubacji próbek, temperaturę strzykawki dobrano w procesie optymalizacji metody. Kryterium wyboru stanowiło pole powierzchni pików chromatograficznych. Wyniki przedstawiono na Rycinach 12. – 15.

Wyniki walidacji metody oznaczania sewofluranu we krwi

Selektywność

Średni czas retencji dla sewofluranu wynosił około 2,0 min., a dla octanu etylu około 2,4 min. Całkowity czas przepływu każdej próbki przez kolumnę wynosił około 3 minut. Nie wykazano żadnych pików na chromatogramach o czasach retencji zbliżonych do czasów retencji sewofluranu i octanu etylu, które mogłyby interferować i zakłócić odczyt podczas oznaczania sewofluranu we krwi. Przykładowe chromatogramy zamieszczono na Rycinie 16.

Liniowość

Liniowość została wyznaczona dla zakresu stężeń sewofluranu 3,8-60,8 (3,8; 7,6; 15,2; 30,4; 45,6; 60,8) mg/L oraz 76-380 (76; 114; 152; 228; 304; 380) mg/L. Równania krzywych wzorcowych przedstawiono w Tabelach 5. i 6. oraz na Rycinach 17. i 18. Współczynniki b krzywych wzorcowych nie różniły się istotnie od zera, dlatego równania opisujące tę zależność przyjęły postać $y = ax$.

Wyznaczone równania krzywych wzorcowych wykorzystano do obliczenia stężeń analitów oznaczonych we krwi pacjentek poddawanych zabiegom ginekologicznym metodą laparoskopową.

Wykrywalność i oznaczalność (LOD i LOQ)

Wartości granic wykrywalności (LOD) i oznaczalności (LOQ) oznaczania sewofluranu we krwi w opracowanej metodzie chromatograficznej zamieszczono w Tabeli 7.

Precyzja i dokładność

Precyzja i dokładność w zakresie stężeń 3,8-60,4 mg/L

Precyzja opracowanej metody GC, określona współczynnikiem zmienności [CV], wynosiła 4 - 20,0%. Natomiast dokładność opracowanej metody wyrażono przez błąd oznaczeń [BO], obejmujący zakres 0,1 - 36,0%. Szczegółowe dane dotyczące stężeń leku w próbkach krwi przedstawiono w Tabeli 8.

Precyzja i dokładność w zakresie stężeń 76-380 mg/L

Precyzja opracowanej metody GC, przez współczynnik zmienności [CV], wynosiła 1 - 6,0%. Natomiast dokładność wyrażono opracowanej metody wyrażono przez błąd oznaczeń [BO], obejmujący zakres 0,5 - 9,0%. Szczegółowe dane dotyczące stężeń leku we krwi przedstawiono w Tabeli 9.

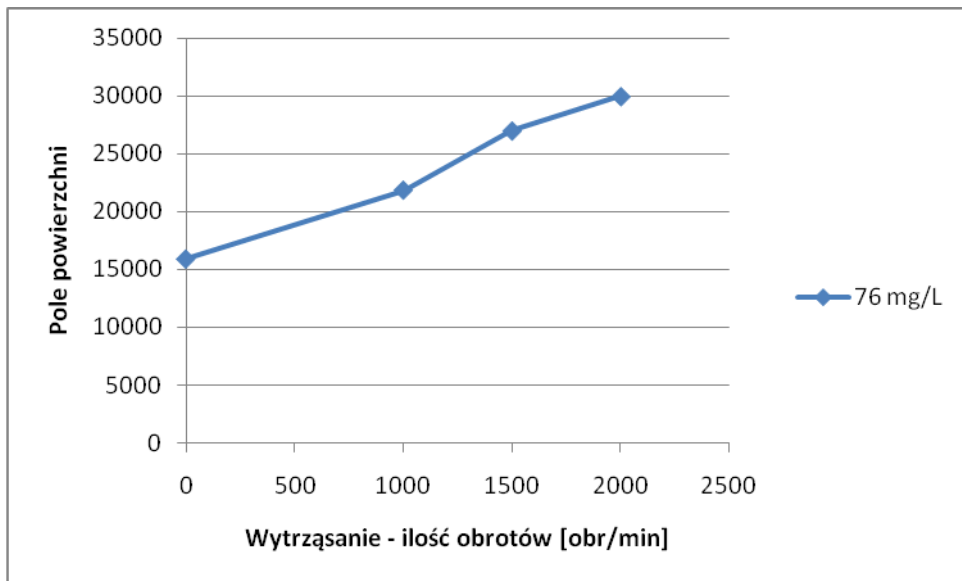
Analiza stabilności

Sewofluran w próbkach krwi był stabilny podczas 12 godzinnego przechowywania w temperaturze 4°C (Tabela 10.). Zmiany stabilności sewofluranu przechowywanego w temperaturze 4°C w ciągu 48h przedstawiono graficznie na Rycinach 19. i 20.

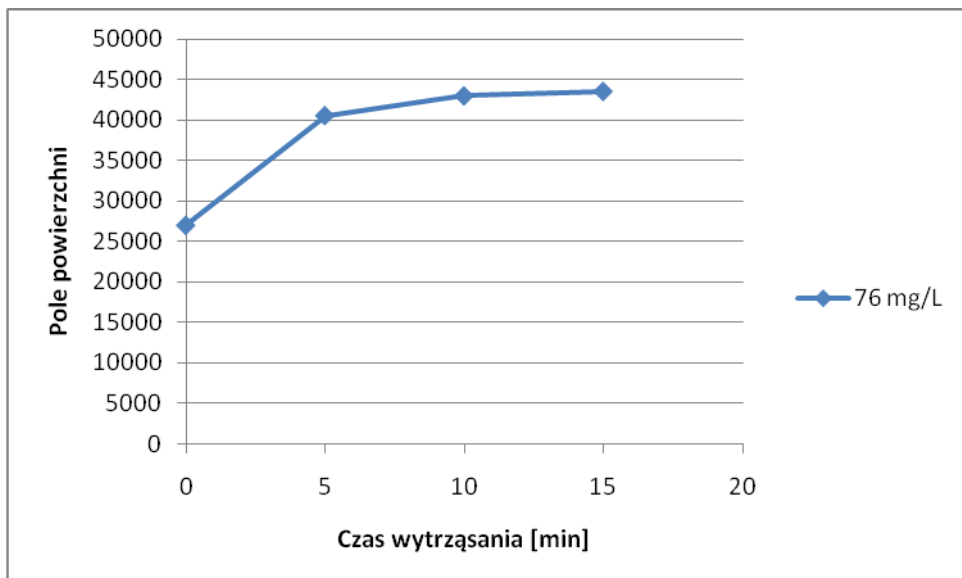
2. Część kliniczna

Wartości oraz zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentek zestawiono w tabelach i na rycinach w załączniku (Załącznik II. - tabele, Załącznik III. - wykresy, Załącznik IV. - modele PK/PD). Pozostałe wyniki badań znajdują się w rozdziale V. Tabele i wykresy.

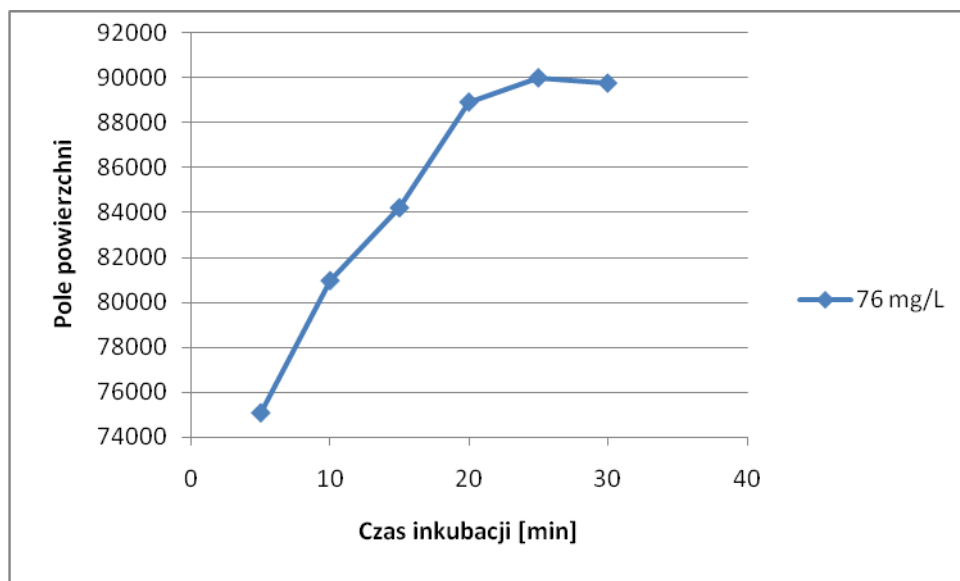
V. TABELE I WYKRESY



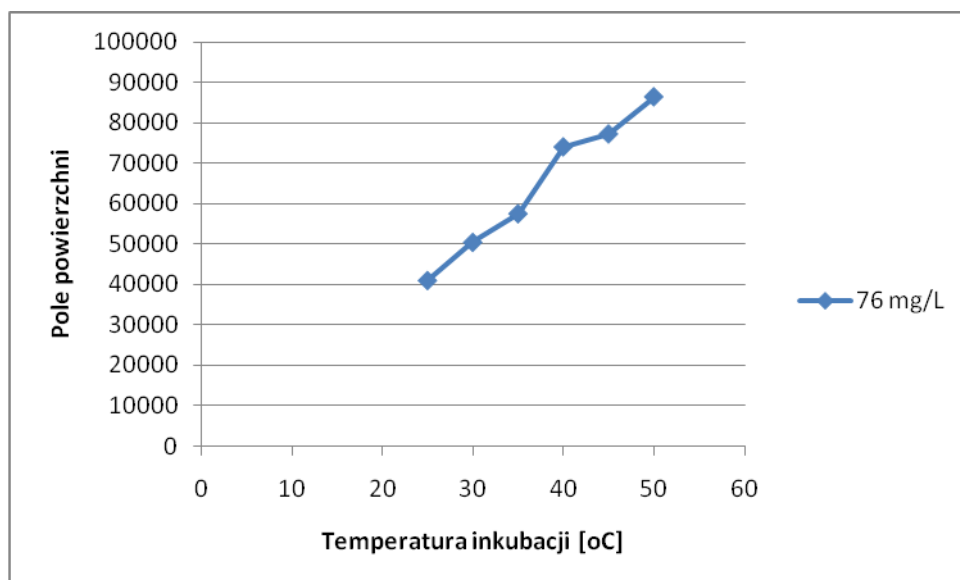
Rycina 12. Wpływ wytrząsania (ilość obrotów) na pole powierzchni pików sewofluranu.



Rycina 13. Wpływ czasu wytrząsania na pole powierzchni pików sewofluranu.



Rycina 14. Wpływ czasu inkubacji na pole powierzchni piku sewofluranu.



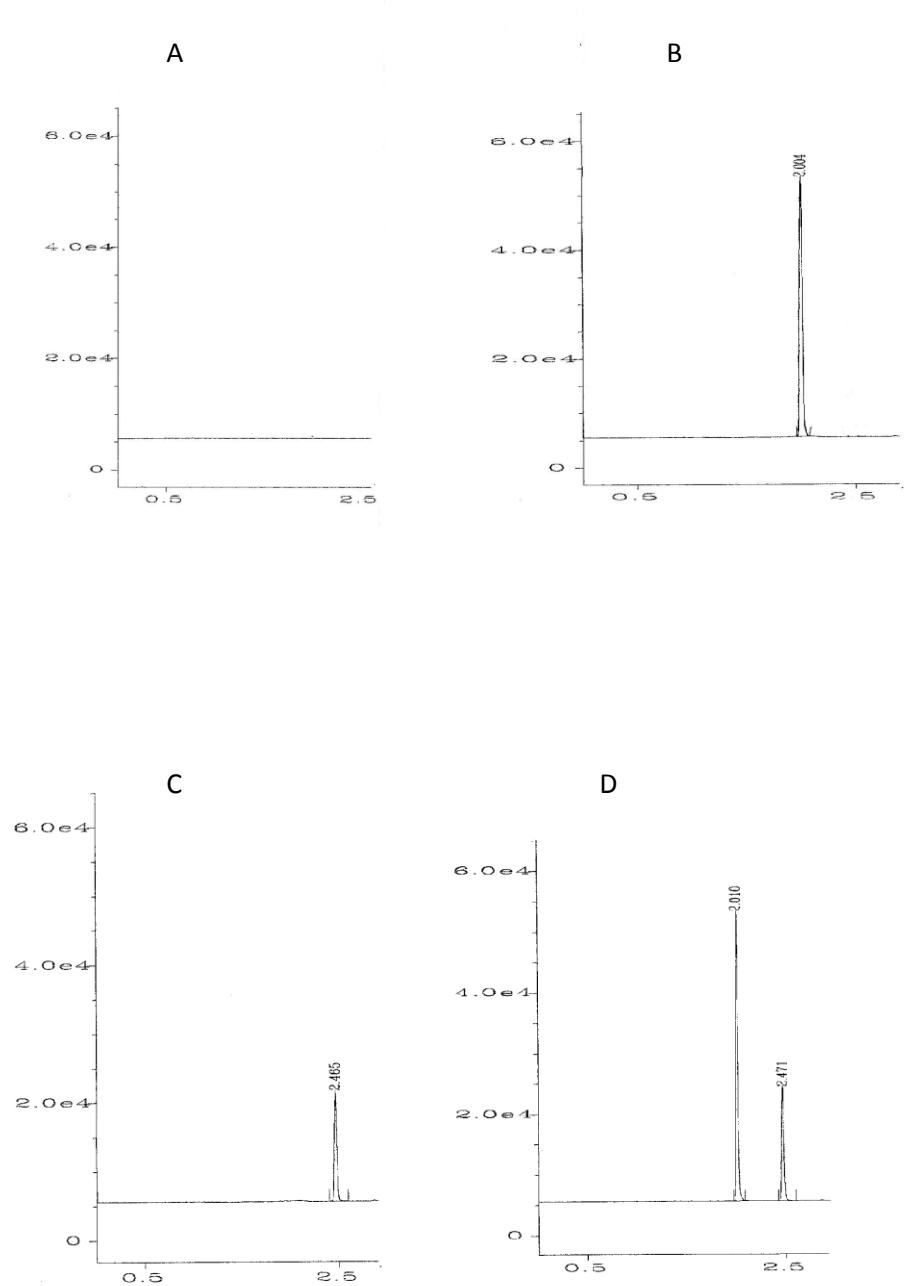
Rycina 15. Wpływ temperatury inkubacji na pole powierzchni piku sewofluranu.

Tabela 5. Parametry równania krzywej kalibracyjnej oraz wartość współczynnika korelacji równania.

N	a	Sa	b	Sb	r	r ²	t	t _{a,f}
10	0,01076	0,00048	0,01165	0,01239	0,9997	0,9994	1,332	2,306

Tabela 6. Parametry równania krzywej kalibracyjnej oraz wartość współczynnika korelacji równania.

n	a	Sa	b	Sb	r	r ²	t	t _{a,f}
7	0,01098	0,00028	-0,0444	0,03892	0,9994	0,9988	1,408	2,571



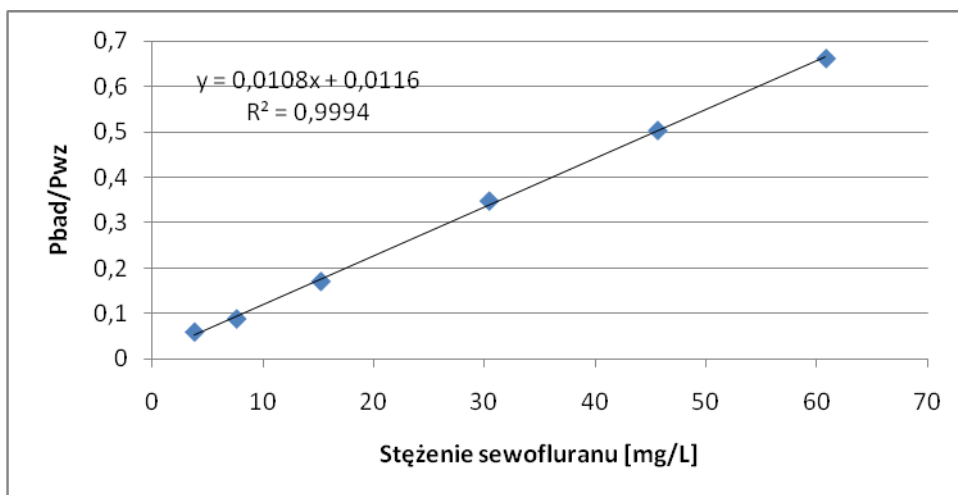
Rycina 16. Przykładowe chromatogramy HS-GC-FID

A. próbka krwi odniesienia,

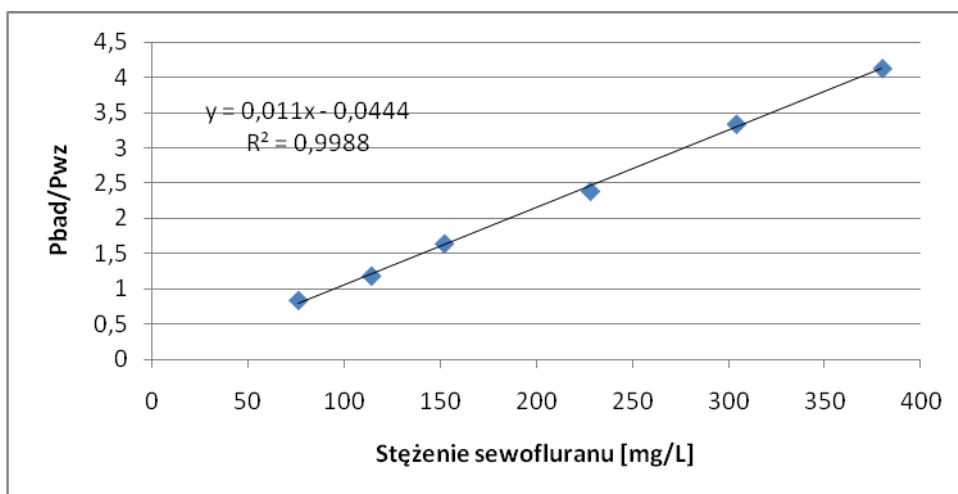
B. próbka krwi wzbogaconej sewofluranem,

C. próbka krwi wzbogaconej octanem etylu (IS),

D. próbka krwi wzbogaconej mieszaniną sewofluranu i octanu etylu.



Rycina 17. Krzywa kalibracyjna oznaczania sewofluranu w próbkach pełnej krwi ludzkiej w zakresie stężeń 3,8 - 60,8 mg/L.



Rycina 18. Krzywa kalibracyjna oznaczania sewofluranu w próbkach pełnej krwi ludzkiej w zakresie stężeń 76 - 380 mg/L.

Tabela 7. Granica wykrywalności i oznaczalności metody chromatografii gazowej.

Współczynnik kierunkowy a	Błąd standardowy współczynnika b (S _b)	Granica [mg/L]	
		wykrywalności LOD	oznaczalności LOQ
0,01076	0,01165	3,6	10,8
0,01098	0,03892	11,7	35,1

Tabela 8. Precyzja i dokładność dla stężeń w zakresie 3,8 - 60,8 mg/L.

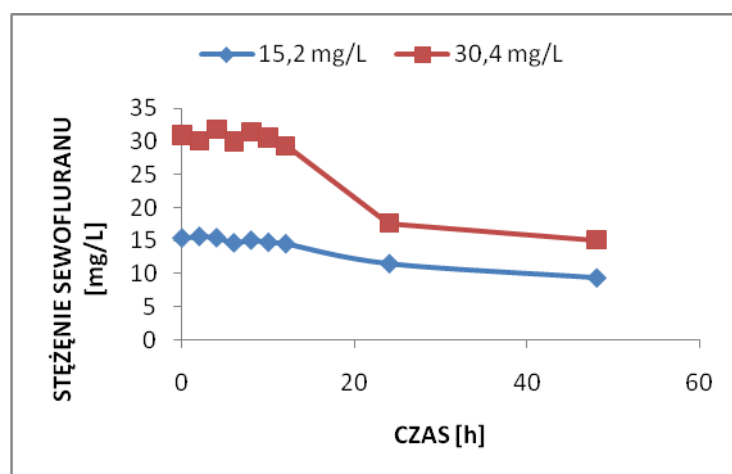
Stężenie nominalne [mg/L]	Średnie stężenie oznaczone [mg/L]	Precyzja [CV %]	Dokładność [BO %]
w ciągu dnia (n=3)			
<u>3,8</u>	<u>4,64</u>	<u>14,30</u>	<u>21,99</u>
<u>7,6</u>	<u>7,04</u>	<u>14,18</u>	<u>7,42</u>
15,2	14,25	7,36	6,26
30,4	30,43	4,43	0,10
45,6	46,08	5,65	1,05
60,8	61,62	5,77	1,35
między dniami (n=3)			
<u>3,8</u>	<u>5,18</u>	<u>20,19</u>	<u>36,21</u>
<u>7,6</u>	<u>8,17</u>	<u>16,58</u>	<u>7,52</u>
15,2	14,79	13,30	2,73
30,4	31,65	8,06	4,11
45,6	46,51	4,90	1,99
60,8	61,34	5,57	0,89

Tabela 9. Precyzja i dokładność dla stężeń w zakresie 76 - 380 mg/L.

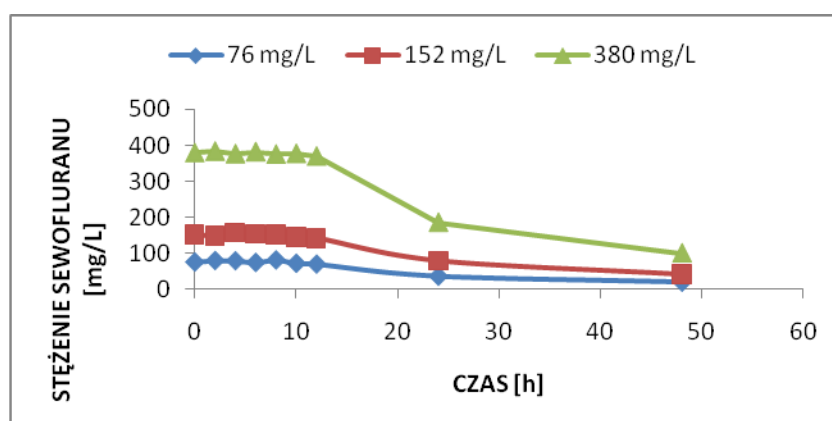
Stężenie nominalne [mg/L]	Średnie stężenie oznaczone [mg/L]	Precyzja [CV %]	Dokładność [BO %]
w ciągu dnia (n=3)			
76	74,92	3,23	1,42
114	110,90	1,04	2,72
152	143,28	5,88	5,74
228	217,95	1,38	4,41
304	306,94	3,27	0,97
380	373,49	2,51	1,71
między dniami (n=3)			
76	75,05	3,47	1,26
114	109,47	3,33	3,98
152	138,43	1,06	8,93
228	217,00	1,57	4,82
304	302,39	1,52	0,53
380	373,76	2,51	1,64

Tabela 10. Analiza stabilności sewofluranu.

Stężenie nominalne [mg/L]	Stężenie oznaczone [mg/L]							Średnia	SD	CV [%]	BO [%]
	0h	po 2h	po 4h	po 6h	po 8h	po 10h	po 12h				
15,2	15,46	15,70	15,51	14,74	15,13	14,81	14,60	15,14	0,43	2,85	0,42
30,4	30,98	30,14	31,84	29,96	31,43	30,62	29,33	30,55	0,94	3,09	0,51
76	75,06	79,26	78,62	74,06	80,89	71,64	69,43	75,57	4,22	5,58	0,57
152	152,70	147,70	157,56	153,99	152,86	144,28	142,03	150,16	5,62	3,75	1,21
380	378,88	383,06	376,12	381,54	374,94	376,66	369,29	377,21	4,57	1,21	0,73



Rycina 19. Zmiany stabilności sewofluranu przechowywanego w temperaturze 4°C w ciągu 48h.



Rycina 20. Zmiany stabilności sewofluranu przechowywanego w temperaturze 4°C w ciągu 48h.

Tabela 11. Dane demograficzne pacjentek grupy 1.

Nr pacjentki	Inicjały	ASA	Wiek [lata]	Wzrost [cm]	Masa ciała [kg]	BMI [kg/m ²]
F1	WM	I	56	162	73	27,82
F2	PMM	I	29	165	58	21,30
F3	AK	I	30	157	52	21,10
F4	PM	I	32	165	52	19,10
F5	KE	I	36	158	63	25,24
F6	SA	I	30	162	64	24,39
F7	SS	I	19	165	50	18,37
F8	LA	I	28	168	56	19,84
F9	NL	I	43	175	90	29,39
F10	AM	I	30	160	60	23,44
F11	LS	I	34	158	64	25,64
F12	RK	II	26	176	60	19,37
F13	KJ	I	26	165	59	21,67
M			32,23	164,31	61,62	22,82
SD			9,10	5,98	10,51	3,49

Tabela 12. Czas trwania zabiegu oraz zużycie leków u pacjentek grupy 1.

Nr pacjentki	Czas trwania zabiegu [min]	Zużycie		
		sewofluran [g]	fentanyl [µg]	rokuronium [mg]
F1	32	60	0,20	40
F2	47	40	0,15	30
F3	27	30	0,20	30
F4	78	50	0,20	40
F5	59	50	0,25	40
F6	83	50	0,30	45
F7	72	80	0,25	35
F8	32	50	0,20	30
F9	114	90	0,40	70
F10	46	60	0,20	35
F11	68	60	0,30	45
F12	103	80	0,30	45
F13	56	50	0,20	35
M	62,85	57,69	0,24	40,00
SD	27,02	16,91	0,07	10,61

Tabela 13. Dane demograficzne pacjentek grupy 2.

Nr pacjentki	Inicjały	ASA	Wiek [lata]	Wzrost [cm]	Masa ciała [kg]	BMI [kg/m ²]
R1	SA	I	31	170	59	20,42
R2	WB	I	35	169	54	18,91
R3	FJD	I	29	161	80	30,86
R4	SA	I	33	168	89	31,53
R5	WD	I	28	160	58	22,66
R6	SD	I	25	170	55	19,03
R7	ZH	I	30	162	50	19,05
R8	IP	II	29	170	60	20,76
R9	MBM	I	27	168	64	22,68
R10	KM	I	31	156	53	21,78
R11	KLA	I	33	170	63	21,80
R12	KE	I	35	175	69	22,53
R13	KJ	I	30	170	64	22,15
M			30,46	166,85	62,92	22,63
SD			2,99	5,37	11,06	4,05

Tabela 14. Czas trwania zabiegu oraz zużycie leków u pacjentek grupy 2.

Nr pacjentki	Czas trwania zabiegu [min]	Zużycie		
		sewofluran [g]	remifentanyl [mg]	rokuronium [mg]
R1	28	20	0,5379	30
R2	83	70	1,7664	30
R3	50	50	1,2800	50
R4	42	40	1,3182	50
R5	59	40	1,2412	30
R6	58	40	1,0285	30
R7	54	40	0,8650	30
R8	49	40	0,9690	30
R9	33	20	0,7488	35
R10	22	30	0,7208	30
R11	61	40	1,2474	35
R12	23	30	0,5727	35
R13	41	40	0,6816	30
M	46,38	38,46	0,9983	34,23
SD	17,40	12,81	0,3588	7,32

Tabela 15. Parametry farmakokinetyczne sewofluranu wyznaczone na podstawie stężeń we krwi u pacjentek grupy 1.

Nr pacjentki	PARAMETRY FARMAKOKINETYCZNE								
	K_{el} [min ⁻¹]	$t_{0,5k_{el}}$ [min]	t_{max} [min]	C_{max} [mg/L]	AUC_{last} [min·mg/L]	$AUMC_{last}$ [min ² ·mg/L]	MRT_{last} [min]	$V_{ss/m.c.}$ [L/kg]	$Cl_{last/m.c.}$ [L/min·kg]
F1	0,0418	16,59	30	346,80	11269,85	283853,60	25,19	0,59	0,0729
F2	0,0792	8,75	20	326,80	13295,35	405252,70	29,91	0,14	0,0519
F3	0,1348	5,14	10	340,00	8058,30	1564665,65	50,68	0,32	0,0716
F4	0,0421	16,45	10	389,10	26256,80	1702620,80	58,00	0,11	0,0366
F5	0,1340	5,17	5	376,60	17289,40	504725,20	31,69	0,12	0,0459
F6	0,1012	6,85	30	363,80	26598,55	372847,60	28,04	0,11	0,0294
F7	0,0056		20	334,30	24503,50	151950,20	18,86	0,61	0,0653
F8	0,1258	5,51	30	391,20	13274,20	1131695,40	43,10	0,51	0,0673
F9	0,0729	9,51	20	364,60	39142,55	595320,60	34,43	0,15	0,0255
F10	0,0129	53,73	20	376,90	13550,65	1235957,10	46,47	0,30	0,0738
F11	0,0745	9,30	30	382,60	30874,25	1145640,20	46,75	0,21	0,0304
F12	0,0523	13,26	30	327,10	29353,60	340571,60	25,66	0,29	0,0454
F13	0,0886	7,83	5	352,90	15925,85	2458937,20	62,82	0,18	0,0532
M	0,0743	9,48	20,00	359,44	20722,53	914925,99	38,58	0,28	0,0515
SD	0,0427	6,11	9,79	23,08	9322,50	693071,06	13,68	0,18	0,0176

Tabela 16. Parametry farmakokinetyczne sewofluranu wyznaczone na podstawie stężeń we krwi u pacjentek grupy 2.

Nr pacjentki	PARAMETRY FARMAKOKINETYCZNE								
	K_{el} [min ⁻¹]	$t_{0,5k_{el}}$ [min]	t_{max} [min]	C_{max} [mg/L]	AUC_{last} [min·mg/L]	$AUMC_{last}$ [min ² ·mg/L]	MRT_{last} [min]	$V_{ss/m.c.}$ [L/kg]	$Cl_{last/m.c.}$ [L/min·kg]
R1	0,0473	14,65	5	283,80	6614,80	149890,20	22,66	0,32	0,0512
R2	0,0327	21,22	20	357,80	25393,20	1261994,20	49,70	0,36	0,0510
R3	0,0807	8,59	30	291,90	12961,60	446960,10	34,48	0,36	0,0482
R4	0,0466	14,87	40	355,90	17226,85	519643,80	30,16	0,21	0,0261
R5	0,0701	9,89	20	312,10	17807,45	644376,95	36,19	0,21	0,0387
R6	0,0353	19,65	5	367,30	18731,45	671822,70	35,87	0,18	0,0388
R7	0,0730	9,49	30	359,70	17487,20	629276,80	35,99	0,59	0,0457
R8	0,0797	8,70	30	359,70	15546,55	511637,29	32,91	0,32	0,0429
R9	0,0861	8,05	20	233,30	8015,40	195488,49	24,39	0,24	0,0390
R10	0,1453	4,77	10	306,90	7975,00	149988,75	18,81	0,41	0,0710
R11	0,0686	10,11	30	378,20	20343,10	792372,45	38,95	0,22	0,0312
R12	0,1206	5,75	23	299,20	7430,38	136204,29	18,33	0,28	0,0585
R13	0,1040	6,67	20	314,80	11426,95	300195,85	26,27	0,24	0,0547
M	0,076145	10,95	21,77	324,66	14381,53	493065,53	31,13	0,30	0,0459
SD	0,032952	5,14	10,48	42,35	5827,46	322230,18	8,89	0,11	0,0119

Tabela 17. Wielkość pola pod krzywą 100-BIS - czas (AUE)

Nr pacjentki	AUE f(t) = 100-BIS _{0-NM} [% · min]		DN_AUE f(t) = 100-BIS _{0-NM} [% · min/g]	
	Grupa 1	Grupa 2	Grupa 1	Grupa 2
1	2374,25	2426,75	39,5708	121,34
2	2626,25	6572,75	65,6563	93,90
3	2071,00	3488,50	69,0333	69,77
4	5020,25	3795,25	100,4050	94,88
5	3797,00	4111,25	75,9400	102,78
6	6092,25	4442,75	121,8450	111,07
7	5089,25	4233,50	63,6156	105,84
8	2570,00	4074,00	51,4000	101,85
9	7804,50	2781,75	86,7167	139,09
10	3014,00	2339,50	50,2333	77,98
11	4638,50	4673,25	77,3083	116,83
12	5898,50	1879,25	73,7313	62,64
13	4379,75	2995,00	87,5950	74,88
M	4259,65	3677,96	74,08	97,91
SD	1724,06	1242,32	22,01	22,11

Tabela 18. Parametry farmakodynamiczne sewofluranu wyznaczone na podstawie stężeń uzyskanych we krwi u pacjentek grupy 1.

Nr pacjentki	PARAMETRY FARMAKODYNAMICZNE			
	E _{max} [%]	E ₀ [%]	EC ₅₀ [mg/L]	γ
F1	35,00	81,00	257,60	1,0003
F2	1,05	98,46	290,23	2,5258
F3	35,99	84,16	126,46	9,9999
F4	40,15		147,45	9,9940
F5	14,21	78,26	284,19	8,2302
F6	27,39	98,60	213,33	9,9938
F7	36,26		166,46	9,9982
F8	37,21	82,75	235,34	9,9999
F9	33,73	96,27	213,85	7,6963
F10	36,00	90,00	271,75	1,0003
F11	29,93		67,80	2,2947
F12	22,59		113,08	2,7023
F13	27,74	76,91	197,12	9,9999
M	29,02	87,38	198,82	6,5719
SD	10,98	8,66	70,49	3,9387

Tabela 19. Parametry farmakodynamiczne sewofluranu wyznaczone na podstawie stężeń wydechowych u pacjentek grupy 1.

Nr pacjentki	PARAMETRY FARMAKODYNAMICZNE			
	E_{max} [%]	E_0 [%]	EC_{50} [Vol%]	γ
F1	39,00	81,00	0,45	6,3931
F2	3,34	91,30	2,08	1,7206
F3	16,26	83,81	1,24	1,8417
F4	40,94	82,01	0,61	5,9827
F5	37,71	71,84	1,47	6,7232
F6	23,76	96,02	0,57	2,5212
F7	42,75	84,01	0,59	9,9849
F8	0,1071	82,77	2,27	1,7056
F9	38,98	92,01	0,53	9,1834
F10	39,41	90,15	0,38	5,9592
F11	17,61	89,01	0,97	1,1503
F12				
F13				
M	27,26	85,81	1,01	4,8332
SD	15,79	6,72	0,67	3,1841

Tabela 20. Parametry farmakodynamiczne sewofluranu wyznaczone na podstawie stężeń uzyskanych we krwi u pacjentek grupy 2.

Nr pacjentki	PARAMETRY FARMAKODYNAMICZNE			
	E_{max} [%]	E_0 [%]	EC_{50} [mg/L]	γ
R1	35,00	88,00	140,25	1,0003
R2	9,92	44,34	302,50	3,5064
R3	43,08	103,62	96,06	6,1972
R4	27,00	88,00	257,90	1,0003
R5	37,33	92,55	174,93	9,9870
R6	32,01	99,07	186,95	9,9994
R7	30,87	86,45	165,30	9,9589
R8				
R9	29,00	91,00	142,80	1,0003
R10	31,14	93,94	87,74	3,4844
R11	26,21	80,18	223,18	9,9910
R12				
R13	35,96	104,75	100,12	4,0802
M	30,68	88,36	170,70	5,4731
SD	8,45	16,37	68,69	3,8950

Tabela 21. Parametry farmakodynamiczne sewofluranu wyznaczone na podstawie stężeń wydechowych u pacjentek grupy 2.

Nr pacjentki	PARAMETRY FARMAKODYNAMICZNE			
	E_{max} [%]	E_0 [%]	EC_{50} [Vol%]	γ
R1	0,01	87,81	1,42	0,9164
R2	9,99	39,95	2,58	3,4838
R3	40,31	83,00	0,64	2,6560
R4	21,41	88,00	0,63	1,6092
R5	37,21	91,03	0,78	4,0984
R6	25,05	87,00	0,89	3,1366
R7	28,76	89,01	0,66	2,7989
R8	27,75	88,00	0,36	2,0783
R9	33,46	91,01	0,22	2,1085
R10	32,43	89,00	0,37	3,1196
R11	33,04	84,00	0,32	7,2921
R12	36,42	93,01	0,14	4,9658
R13	33,76	89,97	0,62	2,7267
M	27,66	84,68	0,74	3,15
SD	11,45	13,71	0,64	1,62

Tabela 22. Charakterystyka wybudzenia pacjentek grupy 1.

Nr pacjentki	PARAMETR								
	EXT				NM				
	t_{0-EXT} [min]	$t_{STOP-EXT}$ [min]	C_{KREW} [mg/L]	BIS [%]	t_{0-NM} [min]	$t_{STOP-NM}$ [min]	t_{EXT-NM} [min]	C_{KREW} [mg/L]	BIS [%]
F1	43	11	190,44	78	47	15	4	168,39	81
F2	53	6	134,92	89	55	8	2	108,16	92
F3	38	11	108,21	76	41	14	3	72,18	80
F4	86	8	179,54	79	90	12	4	160,77	82
F5	64	5	149,20	74	66	7	2	157,54	82
F6	88	5	172,01	84	93	10	5	179,02	96
F7	90	18	228,50	78	94	22	4	217,36	84
F8	46	14	202,63	78	50	18	4	122,50	83
F9	126	12	164,69	89	129	15	3	151,83	92
F10	55	11	166,57	82	60	16	5	164,76	90
F11	78	10	150,43	79	84	16	6	123,70	89
F12	110	7	79,84	84	115	12	5	67,46	86
F13	65	9	145,61	75	69	13	4	163,16	91
M	72,46	9,77	159,43	80,38	76,38	13,69	3,92	142,83	86,77
SD	26,78	3,72	38,92	4,89	27,06	4,07	1,19	42,51	5,17

Tabela 23. Charakterystyka wybudzenia pacjentek grupy 2.

Nr pacjentki	PARAMETR								
	EXT				NM				
	t _{0-EXT} [min]	t _{STOP-EXT} [min]	C _{KREW} [mg/L]	BIS [%]	t _{0-NM} [min]	t _{STOP-NM} [min]	t _{EXT-NM} [min]	C _{KREW} [mg/L]	BIS [%]
R1	44	24	67,30	75	50	30	6	69,90	76
R2	104	21	120,49	89	106	23	2	112,92	89
R3	63	13	91,27	78	68	18	5	86,38	83
R4	59	17	159,91	79	60	18	1	169,76	88
R5	71	9	122,07	90	73	14	2	129,73	91
R6	71	13	168,45	85	72	14	1	156,30	87
R7	69	15	101,31	83	70	16	1	103,83	89
R8	62	13	107,52	74	62,5	13,5	0,5	103,93	88
R9	49	16	52,33	82	49,5	17,5	1,5	54,26	91
R10	43	21	57,94	82	45	23	2	43,26	89
R11	71	10	149,15	74	73	12	2	152,17	84
R12	35	12	70,38	84	36,5	13,5	1,5	75,67	93
R13	51	10	82,82	78	52	11	1	72,92	86
M	60,92	14,92	103,92	81,00	62,88	17,19	2,04	102,40	87,23
SD	17,69	4,70	38,53	5,26	17,59	5,38	1,63	40,31	4,36

STATYSTYKA

Tabela 24. Dane demograficzne pacjentek grupy 1 i 2 oraz monitorowane parametry przed indukcją znieczulenia wraz z oceną statystyczną.

Parametry demograficzne	Grupa 1		Grupa 2		p - value
	M	SD	M	SD	
Wiek [lata]	32,23	9,10	30,46	2,99	0,9598
Masa ciała [kg]	61,62	10,51	62,92	11,06	0,8010
Wzrost [cm]	164,31	5,98	166,85	5,37	0,1857
BMI [kg/m ²]	22,82	3,49	22,63	4,05	0,8010
BIS ₀ [%]	95,54	2,70	95,85	2,23	0,9197
SBP ₀ [mmHg]	118,62	16,12	113,92	9,12	0,6496
DBP ₀ [mmHg]	64,69	8,88	67,08	6,81	0,3621
HR ₀ [bpm]	92,67	21,19	92,92	19,98	0,9362
MAP ₀ [mmHg]	82,67	10,29	82,69	6,71	0,7623
t _{0-STOP} [min]	62,85	27,02	46,38	17,40	0,1389

Tabela 25. Średnie parametry farmakokinetyczne sewofluranu wyznaczone na podstawie stężeń we krwi wraz z oceną statystyczną.

Parametry farmakokinetyczne	Grupa 1		Grupa 2		p-value
	M	SD	M	SD	
C_{KREW}					
K _{el} [min ⁻¹]	0,07	0,04	0,08	0,03	0,9534
t _{1/2k_{el}} [min]	9,48	6,11	10,95	5,14	0,9625
t _{max} [min]	20,00	9,79	21,77	10,48	0,7241
C _{max} [mg/L]	359,44	23,08	324,66	42,35	0,0293
AUC _{last} [min·mg/L]	20722,53	9322,50	14381,53	5827,46	0,0858
AUMC _{last} [min ² ·mg/L]	914925,99	693071,06	493065,53	322230,18	0,7548
MRT _{last} [min]	38,58	13,68	31,13	8,81	0,5623
Cl _{last} [L/min]	3,10	1,03	2,84	0,72	0,7005
Cl _{last/m.c.} [L/min/kg]	0,05	0,02	0,05	0,01	0,4267

Tabela 26. Średnie parametry farmakodynamiczne sewofluranu wraz z oceną statystyczną.

Parametry farmakodynamiczne		Grupa 1		Grupa 2		p-value
		M	SD	M	SD	
C_{EXP-BIS}						
E _{max} [%]		27,26	15,80	27,65	11,45	0,3312
E ₀ [%]		85,81	6,72	84,68	13,71	0,7330
EC ₅₀ [Vol%]		1,01	0,67	0,74	0,65	0,3607
γ		4,83	3,18	3,15	1,62	0,4585
C_{KREW-BIS}						
E _{max} [%]		29,02	10,98	30,68	8,45	0,7859
E ₀ [%]		87,38	8,66	88,36	16,37	0,6806
EC ₅₀ [mg/L]		198,82	70,49	170,70	68,69	0,3470
γ		6,57	3,94	5,47	3,89	0,5254
AUE						
AUE _{0-NM} [%·min]		3378,81	1103,10	2610,50	612,48	0,0511
AUE _{100-BIS_{0-NM}} [%·min]		4259,65	1724,06	3677,96	1242,32	0,3622
DN_AUE _{100-BIS_{0-NM}} [%·min/g]		74,08	22,01	97,91	22,11	0,0140
DN_AUE _{100-BIS_{0-EXT}} [%·min/g]		72,06	22,04	96,92	21,89	0,0141
DN_AUE _{100-BIS_{0-STOP}} [%·min/g]		65,95	23,43	79,00	19,69	0,1014
DN_AUE _{100-BIS_{5-NM}} [%·min/g]		51,41	6,14	53,16	5,94	0,0338
DN_AUE _{100-BIS_{5-EXT}} [%·min/g]		68,26	21,74	89,34	21,08	0,0295
DN_AUE _{100-BIS_{5-STOP}} [%·min/g]		61,36	23,19	71,42	19,50	0,1857

Tabela 27. Charakterystyka oraz ocena statystyczna średnich parametrów wybudzenia.

Parametry wybudzenia		Grupa 1		Grupa 2		p-value
		M	SD	M	SD	
EXT						
t _{0-EXT}	[min]	72,46	26,78	60,92	17,69	0,2868
t _{STOP-EXT}	[min]	9,77	3,72	14,92	4,70	0,0061
C _{KREW}	[mg/L]	159,43	38,92	103,92	38,53	0,0019
BIS	[%]	80,38	4,89	81,00	5,26	0,7623
NM						
t _{0-NM}	[min]	76,38	27,06	62,88	17,59	0,2869
t _{STOP-NM}	[min]	13,69	4,07	17,19	5,38	0,1690
t _{EXT-NM}	[min]	3,92	1,19	2,04	1,63	0,0024
C _{KREW}	[mg/L]	142,83	42,51	102,40	40,31	0,0295
BIS	[%]	86,77	5,17	87,23	4,36	0,7623

Tabela 28. Średnie wartości parametrów monitorowanych w czasie znieczulenia sewofluranem wraz z oceną statystyczną.

Parametry anestetyczne		Grupa 1		Grupa 2		p-value
		M	SD	M	SD	
zużycie sewofluranu[g]		57,69	16,91	38,46	12,81	0,0019
zużycie rokuronium[mg]		40,00	10,61	34,23	7,32	0,0723
BIS [%]						
0-5		53,42	11,65	47,29	7,65	0,1389
0-STOP		46,36	6,54	40,53	4,37	0,0051
0-EXT		48,24	6,26	42,79	5,12	0,0256
0-NM		50,29	5,98	45,48	4,74	0,0491
5-STOP		36,82	4,46	31,44	3,27	0,0012
5-EXT		41,58	4,22	37,16	3,48	0,0051
5-NM		45,91	4,06	42,45	3,66	0,0191
C_{EXP} [Vol%]						
0-5		3,76	0,96	3,87	0,21	0,5446
0-EXT		2,94	0,57	3,06	0,15	1,0000
0-STOP		3,08	0,60	3,22	0,17	1,0000
5-EXT		2,04	0,21	1,96	0,13	0,3896
5-STOP		2,23	0,24	2,19	0,14	0,6499
MAC [Vol%]						
0-5		2,17	0,58	2,29	0,12	0,8403
0-STOP		1,75	0,36	1,90	0,10	0,3897
0-EXT		1,66	0,36	1,81	0,09	0,4483
5-EXT		1,19	0,12	1,14	0,07	0,3107
5-STOP		1,32	0,15	1,28	0,07	0,5141
SBP [mmHg]						
0-5		120,17	20,17	107,88	8,17	0,1533

0-STOP	112,52	14,31	98,22	8,68	0,0061
0-EXT	112,34	13,86	98,49	7,80	0,0060
0-NM	112,57	13,43	98,19	8,50	0,0061
5-STOP	103,26	9,55	84,31	10,32	0,0001
5-EXT	103,71	9,12	85,28	10,44	<0,0001
5-NM	104,80	8,65	87,09	9,59	<0,0001
DBP [mmHg]					
0-5	64,29	8,19	62,51	4,33	0,6866
0-STOP	61,92	6,00	56,81	4,50	0,0191
0-EXT	61,85	5,93	56,76	4,37	0,0222
0-NM	62,09	5,84	57,03	4,17	0,0256
5-STOP	59,92	5,12	50,39	6,14	0,0001
5-EXT	59,12	5,17	48,44	7,59	<0,0001
5-NM	59,04	5,40	48,13	7,16	0,0004
MAP [mmHg]					
0-5	78,42	14,02	77,63	4,78	0,8402
0-STOP	74,93	11,38	70,61	5,42	0,0568
0-EXT	74,90	11,19	70,67	5,08	0,0568
0-NM	75,20	11,10	70,75	5,15	0,0566
5-STOP	73,22	7,34	60,19	8,01	0,0003
5-EXT	70,99	9,74	60,72	8,39	0,0023
5-NM	74,41	6,81	62,62	7,05	0,0008
HR [bpm]					
0-5	88,42	11,66	94,09	13,16	0,2642
0-STOP	87,00	9,96	86,84	9,58	0,9197
0-EXT	87,97	9,63	87,80	10,31	0,9196
0-NM	88,73	9,33	87,42	9,33	0,8403
5-STOP	85,32	12,34	79,68	8,63	0,3358
5-EXT	87,41	11,67	80,12	8,21	0,0568
5-NM	88,80	10,92	82,27	7,44	0,1254
C_{KREW} [mg/L]					
0-5	148,86	29,98	120,68	27,58	0,0295
0-STOP	277,82	44,62	235,24	35,33	0,0164
0-EXT	245,88	29,49	216,40	31,61	0,0256
0-NM	251,18	38,62	203,60	38,49	0,0072
5-STOP	297,49	31,43	271,67	33,77	0,0641
5-EXT	279,88	30,04	247,78	33,55	0,0120
5-NM	264,28	29,75	227,80	38,16	0,0164

Tabela 29. Współczynnik Spearmana wyznaczony dla wybranych parametrów monitorowanych w czasie znieczulenia.

Badane zależności	Współczynnik Spearmana					
	Grupa 1	p-value	Grupa 2	p-value	Grupa 1+2	p-value
C _{KREW} - BIS	0,6817	<0,0001	-0,6229	<0,0001	-0,5934	<0,0001
C _{EXP} - BIS	-0,5999	<0,0001	-0,5405	<0,0001	-0,5519	<0,0001
C _{EXP} - C _{KREW}	0,4620	<0,0001	0,4716	<0,0001	0,4579	<0,0001
HR - BIS	0,1008	0,2594	0,3238	<0,0001	0,2686	<0,0001
HR - C _{EXP}	0,1195	1,2734	-0,0476	0,6053	0,0247	0,7069
HR - C _{KREW}	-0,3796	<0,0001	-0,3998	<0,0001	-0,3170	<0,0001
MAP - BIS	0,2954	0,0007	0,1835	0,03338	0,3149	<0,0001
MAP - C _{EXP}	-0,1551	0,0978	-0,1397	0,1264	-0,1256	0,0540
MAP - C _{KREW}	-0,1900	0,0558	-0,0428	0,6604	-0,0181	0,7944
MAC - BIS	-0,5979	<0,0001	-0,5456	<0,0001	-0,5459	<0,0001
MAC - C _{EXP}	0,9670	<0,0001	0,9820	<0,0001	0,9766	<0,0001
MAC - C _{KREW}	0,4637	<0,0001	0,4924	<0,0001	0,4678	<0,0001

Tabela 30. Współczynnik Pearsona wyznaczony dla wybranych parametrów monitorowanych w czasie znieczulenia.

Badane zależności	Współczynnik Pearsona					
	Grupa 1	p-value	Grupa 2	p-value	Grupa 1+2	p-value
C _{KREW} - BIS	-0,6572	<0,0001	-0,7627	<0,0001	-0,6639	<0,0001
C _{EXP} - BIS	-0,7455	<0,0001	-0,8947	<0,0001	-0,8043	<0,0001
C _{EXP} - C _{KREW}	0,5995	<0,0001	0,7153	<0,0001	0,6430	<0,0001
HR - BIS	0,3592	<0,0001	0,3103	0,0300	0,3498	<0,0001
HR - C _{EXP}	-0,2255	0,0290	0,1684	0,1170	-0,1835	0,0130
HR - C _{KREW}	-0,2817	0,0060	-0,2790	0,0080	-0,2006	0,0700
MAP - BIS	-0,0061	0,1360	0,2819	0,0130	0,1661	0,0250
MAP - C _{EXP}	-0,1550	0,9630	-0,1720	0,1090	0,1329	0,0740
MAP - C _{KREW}	0,0049	0,0558	-0,0111	0,9180	0,0919	0,2170
MAC - BIS	-0,7586	<0,0001	0,9071	<0,0001	-0,8149	<0,0001
MAC - C _{EXP}	0,9857	<0,0001	0,9874	<0,0001	0,9863	<0,0001
MAC - C _{KREW}	0,6345	<0,0001	0,7239	<0,0001	0,6562	<0,0001

VI. OMÓWIENIE I DYSKUSJA WYNIKÓW

Celem pracy była ocena wpływu środków opioidowych, fentanylu i remifentanylu, na farmakokinetykę sewofluranu u pacjentek poddawanych zabiegom ginekologicznym metodą laparoskopową. Do oznaczeń stężeń sewofluranu we krwi wykorzystano metodę chromatografii gazowej oraz technikę *headspace* (HS; analiza fazy nadpowierzchniowej).

Na podstawie uzyskanych stężeń sewofluranu w próbkach krwi pacjentek pobieranych w różnych przedziałach czasowych, dokonano obliczeń wybranych parametrów farmakokinetycznych dla sewofluranu, które następnie poddano analizie statystycznej.

1. Część analityczna

Anestetyki wziewne można oznaczać w różnych matrycach biologicznych, włączając płyny ustrojowe takie jak krew [111] i mocz; tkanki: tłuszczowa oraz mięśniowa, jak również narządy wewnętrzne tj.: mózg, płuca, wątroba, nerki [111,153].

Do oznaczeń zawartości wziewnych anestetyków w matrycach biologicznych stosowane są różne metody analityczne. Najczęściej wykorzystywana jest metoda chromatografii gazowej. Do oznaczania sewofluranu przy pomocy chromatografii gazowej wykorzystywane są trzy podstawowe typy detektorów: detektor płomieniowo-jonizacyjny (FID) [67,77,114,143], detektor wychwyty elektronów (ECD) [111,143] oraz spektrometr mas (MS) [18,61,111,136,158].

Mimo dynamicznego rozwoju różnych technik i możliwości analitycznych, uzyskanie wiarygodnych i dokładnych wyników analiz wziewnych środków anestetycznych w matrycach biologicznych stwarza ciągle problemy metodyczne. Procedury analityczne wykorzystywane w oznaczaniu lotnych anestetyków uległy w ostatnim czasie zasadniczym zmianom [131]. Wiele z wykorzystywanych obecnie postępowań analitycznych wymaga dostępu do nowoczesnej, jednak bardzo drogiej i trudno dostępnej aparatury analitycznej [47]. Stąd też w kręgu zainteresowania i możliwości analitycznych pozostają ciągle metody GC-FID [77,114] i GC-ECD [143] z analizą fazy nadpowierzchniowej (HS, *headspace*).

Zaprojektowane i przeprowadzone badania miały na celu opracowanie i walidację metody oznaczania sewofluranu w próbkach pełnej krwi ludzkiej z uwzględnieniem możliwości finansowych oraz z wykorzystaniem dostępnego w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji sprzętu chromatograficznego (chromatograf gazowy Hewlett - Packard 5890).

W niniejszym badaniu stosowano metodę HS-GC-FID ze względu na brak konieczności poszukiwania odpowiedniego rozpuszczalnika dla analizowanej substancji oraz możliwość prowadzenia tradycyjnej ekstrakcji, co pozwoliło obniżyć czas i koszt badań oraz uzyskać próbki o relatywnie dużej czystości [68,136].

Przy wyborze rodzaju kolumny, jej długości i średnicy, kierowano się zarówno właściwościami fizykochemicznymi analitów, jak i danymi zawartymi w publikacjach [111,143,153]. Do oznaczania sewofluranu, w oparciu o dane z piśmiennictwa, wykorzystano niepolarną kolumnę kapilarną wypełnioną 5% - fenylo - 95%-metylo-polisiloksanem, której długość wynosiła 30 m, średnica 0,32 mm, a grubość filmu 0,25 μm . Zastosowana kolumna pozwoliła uzyskać w czasie analizy dłuższe czasy retencji, i dzięki temu, wyraźniejsze różnice między czasami retencji dwóch analitów.

Temperatura kolumny, obok jej rodzaju i wypełnienia, jest czynnikiem wywierającym duży wpływ na rozdział analitów. W związku z tym, w pierwszym etapie pracy zajęto się optymalizacją programu temperaturowego, pozwalającego na uzyskanie satysfakcjonującego rozdziału analizowanych związków. W tym celu przeprowadzono rozdział mieszaniny w dwóch programach temperaturowych, wykonano analizę izotermiczną ($T = 40^{\circ}\text{C}$) oraz analizę z programowaną temperaturą. Metoda programowanej temperatury okazała się korzystniejsza dla rozdziału sewofluranu i octanu etylu, ze względu na różnice wynikające z temperatur wrzenia (sewofluran 58°C , octan etylu 77°C). Także w dostępnym piśmiennictwie istnieje wiele doniesień związanych z zastosowaniem gradientowego wzrostu temperatury kolumny w oznaczeniach anestetyków wziewnych [80-84].

Do oznaczania sewofluranu wykorzystywano jako matrycę próbki ludzkiej, pełnej krwi żyłnej, co jest zgodne z doniesieniami literaturowymi [67,114,158]. Można także oznaczać poziomy leków anestetycznych we krwi tętniczej [77], jednak pobieranie próbek krwi tętniczej wymaga doświadczenia i jest bardziej inwazyjne. Ostatnie doniesienia wskazują na możliwość oznaczania sewofluranu w osoczu [18,136]. Krew jest jednak najkorzystniejszą biologiczną matrycą do oznaczania wziewnych środków anestetycznych u pacjentów, natomiast w analizie toksykologicznej wykorzystuje się inne tkanki (mózg, płuca, wątroba, nerki, mięśnie, tkanka tłuszczowa [111,153]), które trudno byłoby pobierać do analizy w trakcie standardowych procedur chirurgicznych.

Skład matrycy wzorcowej był analogiczny ze składem matrycy próbek pobieranych od pacjentek. Matrycę do badań analitycznych stanowiła ludzka krew pełna, pozyskiwana z Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Poznaniu. W celu zbadania

specyficzności metody pod kątem składników występujących naturalnie w matrycy biologicznej, przeprowadzono analizę 9 próbek krwi. Analiza otrzymanych chromatogramów nie wykazała obecności substancji naturalnie występujących we krwi, które interferowałyby z oznaczanymi analitami. Stwierdzono, że opracowana metoda jest specyficzna ze względu na kryterium jakim jest matryca próbek.

W analizie wziewnych anestetyków, jako wzorce wewnętrzne (IS) stosowane są różne typy związków, przede wszystkim są to inne anestetyki lub lotne rozpuszczalniki organiczne. Yang i wsp. jako IS stosowali 1,4-dioksan [158], Kojima i wsp. halotan [67], Beardeaux i wsp. wykorzystywali chloroform [18], a Suchan i wsp. 1-chlorobutan [134]. Wille i wsp. w swoim doniesieniu z 2004 roku zaprezentowali różne warunki analityczne stosowane do rozdziału lotnych substancji, a jako wzorzec wewnętrzny do oznaczeń tych anestetyków zastosowali dichlorometan [153].

Potencjalną przydatność jako wzorców wewnętrznych dla opracowanej metody HS-GC-FID oznaczania sewofluranu weryfikowano między innymi dla halotanu, chloroformu, a także octanu etylu. W przypadku zastosowania halotanu jako wzorca wewnętrznego, anality interferowały ze sobą ze względu na zbliżone czasy retencji, natomiast chloroform ulegał kontaminacji w strzykawce i dodatkowo jego pik na chromatogramie był bardzo rozmyty. Spośród wymienionych związków jako wzorzec wewnętrzny wybrano octan etylu, ze względu na zbliżone do sewofluranu właściwości fizykochemiczne, podobną stabilność w czasie przechowywania oraz różne czasy retencji (t_R dla sewofluranu wynosił ok. 2,0 minut, a dla octanu etylu 2,4 minuty) (Rycina 16.).

Zastosowanie wzorca wewnętrznego zmniejszyło wpływ czynników zewnętrznych na wynik pomiaru, umożliwiło uzyskanie bardziej miarodajnych wyników i optymalną procedurę walidacyjną metody analitycznej.

Wszystkie rozdziały chromatograficzne wykonywano w analogicznych, standaryzowanych warunkach analitycznych.

W toku przeprowadzonej optymalizacji dobrano procedurę ekstrakcji sewofluranu z pełnej krwi. Należy bowiem pamiętać, że nie wskazane jest pobieranie próbek krwi przed ustaleniem się stanu równowagi, gdyż może skutkować to uzyskaniem niepowtarzalnych wyników [68].

Badano wpływ długości czasu wytrząsania na ustalanie się stanu równowagi w fiołce zawierającej mieszaninę krwi, octanu etylu i sewofluranu. Przygotowane próbki podzielono na nie poddawane procesom wytrząsania oraz takie, które były wytrząsane przy 1000 oraz

1500 obrotach na minutę. Wykazano, że zastosowany proces wytrząsania próbek przyspieszał ustalanie się stanu równowagi, gdyż uzyskano w takim przypadku wyższe wartości pola powierzchni analitów niż w przypadku próbek nie poddawanych wytrząsaniu (Rycina 12.). Badano także wpływ czasu wytrząsania. Najkorzystniejsze analitycznie rezultaty osiągnięto, gdy procedura ta trwała 5 minut (Rycina 13.). Wytrząsanie przy 1500 obrotach na minutę i w czasie dłuższym niż 5 minut, powodowało uwalnianie się z matrycy związków, które interferowały z oznaczanymi analitami.

Optymalna temperatura inkubacji próbek wyniosła 40⁰C (Rycina 15.). Wzrost temperatury inkubacji powoduje wzrost wartości współczynnika podziału krew - gaz, dzięki czemu równowaga zostaje przesunięta w stronę przechodzenia do fazy gazowej [65]. Uzyskane wyniki pozwoliły stwierdzić, że optymalny czas inkubacji, dla którego uzyskano maksymalną powierzchnię pików, wynosi 20 minut (Rycina 14.). Jest to czas potrzebny do osiągnięcia stanu równowagi krew - gaz.

W metodzie analizy fazy nadpowierzchniowej istotną rolę w uzyskiwaniu wiarygodnych wyników odgrywa również temperatura strzykawki, za pomocą której nastrzykiwana jest faza gazowa. Wykazano, że temperatura strzykawki na poziomie 25⁰C przyczynia się do kondensacji analitów na ściankach strzykawki. Najlepsze wyniki uzyskuje się, gdy temperatura strzykawki wynosiła około 60⁰C.

W oparciu o dane w dostępnym piśmiennictwie, przyjęto, że objętość nastrzyku fazy gazowej wynosić będzie 1ml [55,111,153]. Sprawdzone również, ile razy należy przepłukać strzykawkę po nastrzyku, by nie pozostawały w niej ślady oznaczanych analitów jako zanieczyszczenia. Najlepszy rezultat uzyskano po dziesięciokrotnym przepłukaniu strzykawki powietrzem atmosferycznym, eliminując w ten sposób efekt przenoszenia (*carryover effect*).

W trakcie procedur optymalizacji metody HS-GC-FID potwierdzono, że na wiarygodność uzyskiwanych wyników, duży wpływ wywiera sposób przygotowania oraz przechowywania próbek krwi, zawierających wziewny anestetyk. Aby zapobiec stratom lotnych analitów, fiołki z próbkami należy przechowywać szczelnie zamknięte. Największy wpływ na utratę lotnych składników ma proces otwieranie fiołek, dlatego zaleca się pobieranie próbek przez nakłuwanie tzw. sept gazoszczelną strzykawką [68].

W celu potwierdzenia wiarygodności i powtarzalności wyników oznaczeń sewofluranu w matrycy biologicznej przeprowadzono walidację metody, uwzględniającą

selektywność, liniowość, precyzję, dokładność wyrażoną jako błąd oznaczeń, granicę wykrywalności i oznaczalności.

Opracowaną metodę GC charakteryzuje właściwa selektywność, ponieważ zarówno piki sewofluranu, jak i wzorca wewnętrznego były symetryczne i nie wykazywały interferencji ze składnikami matrycy biologicznej (Rycina 16.).

W pracy analizowano zależność między $f(c) = P_{\text{bad}} / P_{\text{wz}}$, ponieważ dla związków nastrzykiwanych na kolumnę, większa precyzja uzyskiwanych wyników została stwierdzona w przypadku pomiaru powierzchni pików niż oceny ich wysokości.

Badania liniowości metody ograniczyły się do wyznaczenia krzywych kalibracyjnych sewofluranu w zakresie stężeń od 3,8 do 380 mg/L, jednak ze względu na duży zakres analizowanych stężeń, obejmujące cały badany zakres. Liniowość to cecha mówiąca o proporcjonalnej zależności sygnału od ilości oznaczanej substancji i może być ona dla danego zakresu opisywana kilkoma równaniami zależnymi od poziomu stężeń analitu [99]. Pierwsza krzywa kalibracyjna obejmowała swym zakresem stężenia od 3,8 do 60,8 mg/L (Rycina 17.), natomiast druga, zakres od 76 do 380 mg/L (Rycina 18.).

Zwyczajowo, w planowanych badaniach, zakres stężeń powinien obejmować od 50% do 150% oczekiwanej wartości wyników analizy [99,109]. Z danych w dostępnym piśmiennictwie wynika, że stężenia enfluranu we krwi, uzyskane podczas zabiegów chirurgicznych wynoszą około 150 mg/L [45]. Planując niniejsze badania, wzięto także pod uwagę, że całkowicie wziewne znieczulenie sewofluranem wiąże się z podażą leku w bardzo wysokiej dawce (8 Vol%), dlatego też zakres stężeń został rozszerzony do 380 mg/L. Dodatkowo, kierując się właściwościami farmakokinetycznymi wziewnego anestetyku oraz uwzględniając jego szybką eliminację z organizmu po zakończeniu podaży sewofluranu, starano się zabezpieczyć oznaczalność również niższych poziomów leku we krwi (< 100 mg/L).

Wyznaczono współczynnik korelacji r , który jest miarą liniowości wskazań detektora w badanym zakresie stężeń sewofluranu (Tabele 5. i 6.; Ryciny 17. i 18.). Biorąc pod uwagę krzywe kalibracyjne oraz analizując wartości współczynnika regresji w zakresach stężeń, dla których sporządzono roztwory wzorcowe, można stwierdzić, że kalibrowany detektor wykazywał zależność liniową.

W zastosowanej metodzie analitycznej, średni współczynnik korelacji dla krzywej kalibracyjnej w zakresie stężeń 3,8 - 60,8 mg/L wyniósł $r = 0,9997$ ($r^2 = 0,9994$), natomiast dla krzywej wzorcowej w zakresie stężeń 76 - 380 mg/L $r = 0,9994$ ($r^2 = 0,9988$).

Opracowane zatem warunki rozdziału chromatograficznego, zapewniały dobrą liniowość zależności $f(c) = P_{\text{bad}}/P_{\text{wz}}$ w badanych zakresach stężeń.

Wartości współczynników b krzywych wzorcowych nie różniły się istotnie od zera, dlatego równania opisujące te zależności przyjęły postać $y = ax$.

Wykrywalność (LOD) i oznaczalność (LOQ) są parametrami, które odgrywają niezwykle istotną rolę w procesie walidacji metod analitycznych. Granice LOD i LOQ obliczono na podstawie odchylenia standardowego sygnałów analitu i kąta nachylenia krzywej kalibracyjnej (Tabela 7.) [99]. Dla opracowanej procedury analitycznej oznaczania sewofluranu w zakresie stężeń 3,8 - 60,8 mg/L, limit wykrywalności wyniósł 3,6 mg/L, a limit oznaczalności odpowiednio 10,8 mg/L. Dla zakresu stężeń 76 - 380 mg/L LOD wyniósł 11,7 mg/L, a LOQ był równy 35,1 mg/L.

W następnym etapie walidacji metody oznaczania sewofluranu określono dokładności i precyzję uzyskiwanych wyników. Precyzja metody wyrażona przez wartości współczynników zmienności (CV) charakteryzuje stopień rozrzutu pomiarów stężeń sewofluranu w ciągu dnia oraz między dniami. Uzyskane wyniki zamieszczono w Tabelach 8. i 9. Wartości CV dla zakresu stężeń 30,4 - 60,8 oraz 76 - 380 mg/L nie przekraczały 10%, co świadczy o dobrej precyzji metody oznaczeń sewofluranu w pełnej krwi. Jedyne współczynniki zmienności pomiędzy dniami dla stężenia 15,2 mg/L odbiegał od tej wartości, co może wynikać z faktu, że niższe stężenia obarczone są większym błędem przy ich oznaczaniu. Dla najniższych analizowanych stężeń - 3,8 oraz 7,6 mg/L, współczynnik zmienności przekraczał wartość 10%, co związane jest z tym, że wymienione powyżej stężenia znajdują się poza zakresem LOD i LOQ metody i w dalszych analizach nie były brane pod uwagę; odrzucono je i przyjęto zakres 15,2 - 60,8 mg/L.

Dokładność metody wyrażono jako błąd oznaczeń i określono ją w ciągu dnia i pomiędzy dniami dla tego analogicznego zakresu stężeń analitów jak w przypadku określania precyzji. Wyniki zamieszczone w Tabelach 8. i 9., świadczą o wystarczającej dokładności metody oznaczania sewofluranu w materiale biologicznym.

O jakości metody analitycznej, decyduje nie tylko prawidłowy dobór kolumny i warunków temperaturowych jej pracy, szybkość przepływu gazów oraz sposób detekcji, ale również ocena stabilności analitu. Otrzymane wyniki oznaczeń będą dokładne i precyzyjne tylko wtedy, gdy składniki analitu nie ulegają rozkładowi w czasie wykonywania analizy. Badania stabilności wziętych anestetyków w próbkach krwi jest szczególnie istotne, gdyż

w praktyce analizę pobranych próbek wykonuje się dopiero po pewnym czasie od momentu pobrania krwi od pacjenta.

Kojima i wsp., próbki krwi poddawali dalszym procedurom analitycznym zawsze w dniu ich pobrania od pacjentów [67]. Późniejsze doniesienia Raj i wsp. wskazują również na problemy z stabilnością sewofluranu podczas przechowywania [114], a przeprowadzone badania potwierdzają konieczność wykonania analizy sewofluranu w ciągu ≤ 12 godzin od momentu pobrania próbek. Lu i wsp. analizowali otrzymywane próbki do 24 godzin od momentu ich uzyskania [80-84].

Ze względu na brak standaryzowanych warunków przechowywania materiału biologicznego zawierającego sewofluran, w pracy badano stabilność leku w próbkach krwi przechowywanych w temperaturze 4°C oraz w temperaturze pokojowej (Tabela 10.; Ryciny 19. i 20.). W temperaturze pokojowej zaobserwowano znaczny spadek stężenia sewofluranu już w ciągu 6h od momentu uzyskania próbki, co świadczy o tym, że takie warunki przechowywania próbek uniemożliwiają prawidłowe oznaczenie pierwotnej zawartości leku w próbkach pobieranych od pacjentów. Zwrócono więc uwagę, że niższa temperatura spowalnia proces ulatniania się analitów z próbek krwi i badano także trwałość próbek sewofluranu przechowywanego w temperaturze 4°C przez 48h. W celu zapewnienia trwałości analitu we krwi należy wykonywać oznaczenia przed upływem 12h od momentu pobrania próbek krwi od pacjentek.

Najnowsze doniesienia wskazują, że sewofluran można również oznaczać w osoczu krwi, a także podczas przechowywania próbek w temperaturze - 20°C przez 15 dni [18] lub przez 26 dni [136] co nie powodowało znacznego spadku stężenia analitów. Lin i wsp. przechowywali próbki krwi tętniczej zawierającej sewofluran w temperaturze - 20°C przez 24h [77].

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki poszczególnych etapów walidacji stosowanej metody chromatografii gazowej oznaczania sewofluranu we krwi, potwierdzono przydatność opracowanej procedury do oznaczania sewofluranu w materiale biologicznym. Jest to metoda szybka i relatywnie prosta do wykonania, zapewniająca wymaganą powtarzalność wyników w tego typu eksperymentach.

2. Część kliniczna

W zaplanowanych badaniach uczestniczyło 26 kobiet w wieku od 19 do 56 roku życia, które zakwalifikowano ze względu na ich stan kliniczny do I i II grupy wg ASA

(Tabele 11. i 13.). Grupy nie różniły się istotnie pod względem wieku, wzrostu oraz masy ciała (Tabela 24.).

Przeprowadzono analizę statystyczną wyników oznaczeń stężeń sewofluranu w próbkach krwi w okresie znieczulenia, ekstubacji (EXT) oraz czasu werbalnego potwierdzenia przez pacjentki swojego nazwiska i miejsca hospitalizacji (NM) w zależności od zastosowanego środka opioidowego oraz zużycia leku wziewnego podczas zabiegu.

Czas trwania zabiegów od momentu rozpoczęcia do chwili zakończenia inhalacji sewofluranem (t_{0-STOP}) wynosił odpowiednio $62,85 \pm 27,02$ minut w grupie 1 oraz $46,38 \pm 17,40$ minut w grupie 2 (Tabele 12. i 14.). Wyjściowa wartość współczynnika BIS przed indukcją znieczulenia wynosiła w grupie 1 $95,54 \pm 2,70\%$, a w grupie 2 $95,85 \pm 2,23\%$; natomiast wartości średniego ciśnienia tętniczego w tych warunkach wynosiły odpowiednio $82,67 \pm 10,29$ i $82,69 \pm 6,71$ mmHg, a tętna $92,66 \pm 21,19$ i $92,92 \pm 19,98$ uderzeń/minutę (Tabela 24.). Czas trwania zabiegu, a także wyjściowe wartości BIS oraz wartości wszystkich parametrów hemodynamicznych (SBP, DBP, MAP i HR) przed indukcją znieczulenia (Tabela 24.) nie różniły się znamienne, co może świadczyć o tym, że zakwalifikowane do badania grupy pacjentek były jednorodne.

Wiadomo, że farmakokinetyka bezmodelowa umożliwia dokonanie obliczeń farmakokinetycznych bez konieczności częstego pobierania próbek krwi i klasyfikowania otrzymanych wyników do określonego modelu farmakokinetycznego. Opiera się ona na teorii momentów statystycznych, co pozwala przyjąć, że zmiany stężenia leku w matrycy jako funkcji czasu można uznać za proces podlegający ogólnym prawom prawdopodobieństwa i statystyki. Nie wiadomo bowiem, która cząsteczka leku ulega biotransformacji lub wydaleniu [13,46,52].

W niniejszej pracy posłużono się analizą niezależną od modelu z uwagi na ograniczoną, również względami etycznymi, ilość pobranych próbek krwi od pacjentek. W dostępnej literaturze, do oceny farmakokinetyki anestetyków wziewnych wykorzystywano przede wszystkim klasyczne wielokompartментowe modele farmakokinetyczne (dwu, trzy i pięć - kompartментowe) [8,76,77,159,160]. Opieranie się na nich, biorąc pod uwagę zachodzące procesy fizjologiczne, jest jak najbardziej uzasadnione, jednak pobieranie próbek i obliczenia są bardzo skomplikowane, często bazują bowiem na symulacjach matematycznych procesów, zachodzących w danym kompartmencie. Jak wynika z dostępnego piśmiennictwa, dotychczas tylko Behne i wsp. wykorzystali analizę bezmodelową do wyznaczenia fazy eliminacji sewofluranu, desfluranu i izofluranu [11].

Na podstawie oznaczanych w krwi stężeń sewofluranu wyznaczono następujące parametry farmakokinetyczne dla obu badanych grup: K_{el} , $t_{1/2k_{el}}$, t_{max} , C_{max} , AUC_{last} , $AUMC_{last}$, MRT_{last} , Cl_{last} oraz Vd_{last} (Tabele 15., 16. oraz 25.).

Stężenie leku w osoczu/we krwi i w biofazie jest zależne od stosowanych leków oraz od stopnia ich rozmieszczenia w organizmie. Na farmakokinetykę leków wziewnych ma wpływ wiele czynników fizjologicznych (przepływ krwi, objętość płynów, ukrwienie narządów, praca serca) oraz czynników związanych z właściwościami fizykochemicznymi substancji leczniczych. Zależności pomiędzy tymi czynnikami są złożone i opisywane różnymi modelami fizjologicznymi [11,159,160]. Dowiedziono, że farmakokinetyka podawanych wziewnie anestetyków, a zwłaszcza faza eliminacyjna, zależy od długości inhalacji leku i czasu trwania znieczulenia [8].

W przeprowadzonych badaniach oznaczane stężenia sewofluranu w krwi, po podaniu drogą wziewną, wzrastały szybko po rozpoczęciu podawania leku i zmniejszały się gwałtownie po zakończeniu inhalacji. Wyznaczone wartości okresu biologicznego półtrwania w fazie eliminacji wyniosły w grupie 1 - 9,48 minut, a w grupie 2 - 10,95 minut (Tabele 15. i 16.) i były zbliżone wartości do $t_{0,5}$ sewofluranu, uzyskanych przez innych autorów ($9,47 \pm 4,46$ min.) [11]. Czas ten, relatywnie krótki w obu badanych grupach pacjentek, koreluje z poziomem farmakodynamicznym anestetyku, bowiem obserwowany efekt hipnotyczny sewofluranu ulegał szybkiemu zanikowi.

Czas, w którym sewofluran osiągnął maksymalne stężenia we krwi był porównywalny w obu badanych grupach ($20,00 \pm 9,79$ vs $21,77 \pm 10,48$ minuty), jednak maksymalne stężenie leku osiągnięte w tym czasie było znacząco różne w grupie pacjentek, u których komponentę opioidową stanowił remifentanyl ($359,44 \pm 23,08$ vs $324,66 \pm 42,35$ mg/L; $p = 0,0293$) (Tabele 15., 16., 25.). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wielkościach pól pod krzywą AUC stężenie - czas oraz wyznaczonych wartościach klirensu, jak również w wartościach objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (Tabele 15., 16., 25.).

Parametry farmakokinetyczne sewofluranu we krwi uzyskane przez Kharasch i wsp. wyniosły odpowiednio: C_{max} $772 \pm 134,3$ μ M (154 mg/L), t_{max} $104 \pm 49,3$ minut, MRT $77 \pm 8,7$ minut, klirens $0,538 \pm 0,196$ L/min, a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym $42,4 \pm 18,6$ litrów [65].

Wyznaczone wartości t_{max} sewofluranu we krwi w przeprowadzonym badaniu są istotnie niższe niż w cytowanej publikacji. Średni czas przebywania sewofluranu w organizmie (MRT) w przeprowadzonym badaniu wyniósł dla pierwszej grupy $38,58 \pm 13,68$

minuty, natomiast $31,13 \pm 8,81$ minuty dla drugiej grupy (Tabele 15., 16., 25.). Uzyskane wartości MRT są niższe w porównaniu do wartości uzyskanych przez Kharascha. Natomiast wartości stężeń maksymalnych sewofluranu, które wyznaczono dla obu badanych grup: sewofluran - fentanyl ($C_{\max} = 359,44 \pm 23,08$ mg/L) oraz sewofluran - remifentanyl ($C_{\max} = 324,66 \pm 42,35$) w niniejszym badaniu przyjęło wyższe wartości niż w doniesieniu Kharascha (Tabele 15, 16, 25) [65]. Wartości klirensu w niniejszym badaniu ($3,10 \pm 1,03$ vs $2,84 \pm 0,72$ L/min) były wyższe niż w publikacji cytowanej w publikacji. Natomiast wartości objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym ($0,28 \pm 0,18$ vs $0,30 \pm 0,11$ L/kg; czyli $16,96 \pm 11,01$ vs $18,64 \pm 5,72$ L) osiągnęły niższe wartości niż w powyżej przytoczonej publikacji (Tabele 15., 16., 25.).

Warto podkreślić, że wartości obliczonych w niniejszym badaniu parametrów: AUC, AUMC, MRT, Cl i Vss były wyższe w grupie pacjentek, w której stosowano sewofluran w połączeniu z fentanylem niż z remifentanylem; jednak różnice te nie wpłynęły na istotność statystyczną badanych parametrów farmakokinetycznych pomiędzy grupami (Tabela 25.).

Należy podkreślić, że dostępna jest stosunkowo niewielka liczba prac, w których wyznaczono analogiczne parametry farmakokinetyczne dla anestetyków wziewnych. Inni autorzy opisujący farmakokinetykę wziewnych anestetyków koncentrują się głównie na procesach związanych z dystrybucją i wychwytem tkankowym leków, bazując na stężeniach oznaczonych w powietrzu wdychanym i wydychanym [50,80-84,140,154,160].

W przeprowadzonym badaniu, średnie zużycie sewofluranu kształtowało się na poziomie $57,69 \pm 16,91$ g w grupie 1 oraz $38,46 \pm 12,81$ g w grupie 2 (Tabela 12. i 14.). Zaobserwowano istotnie statystyczne zmniejszone zapotrzebowanie na sewofluran u pacjentek, u których komponentę analgetyczną znosił remifentanyl (Tabela 28.). Zmniejszone zużycie anestetyku wziewnego może mieć związek z większym tzw. efektem oszczędzającym, wynikającym z oddziaływania pomiędzy lekami, w tym przypadku sewofluranem i remifentanylem. Niższe zapotrzebowanie na sewofluran u pacjentek grupy 2 przełożyło się na niższe poziomy tego leku osiągnięte we krwi (Tabela 28.).

Wiadomo, że badania farmakodynamiczne pozwalają między innymi na określenie zależności między stężeniem leku i jego efektem farmakodynamicznym. Analiza PK/PD to hybrydowy model analizy pomiędzy skutecznością i bezpieczeństwem stosowania danego leku [37,46]. Obecnie stosuje się kilka podstawowych rodzajów modelowania PK/PD, a rodzaj zastosowanego modelu zależny jest od charakterystyki zmienności badanych zjawisk

[46]. W większości przypadków relacja pomiędzy stężeniem leku i efektem jego działania przybiera kształt sigmoidy [37].

Modelowanie PK/PD jest niezmiernie cennym narzędziem do oceny interakcji i oddziaływań pomiędzy połączeniami różnych anestetyków oraz stosowanych równocześnie innych leków, a także umożliwia poznanie czynników, wpływających na kinetykę i dynamikę zmian, mogących rzutować na przebieg znieczulenia (wiek, płeć, masa ciała, współistniejące choroby, rzut serca, ostre krwawienie, hipotermia) [37]. Katoh T. i wsp. analizowali między innymi wpływ wieku na zapotrzebowanie na sewofluran w adekwatnej anestezji, w oparciu o BIS oraz SEF (*Spectral Edge Frequency*) dowodząc, że wraz z wiekiem zmniejsza się ogólnoustrojowe zapotrzebowanie na ten anestetyk w trakcie anestezji [63].

Parametry farmakodynamiczne mogą również opisywać siłę oraz czas działania leków i w konsekwencji odzwierciedlają wpływ różnych czynników na terapię. Parametry te są bardzo istotne dla określania indukcji znieczulenia, ponieważ umożliwiają przewidywanie czasu, po którym lek powinien wykazywać maksymalny efekt farmakologiczny [13].

Liczba prac naukowych badających wpływ różnych czynników na właściwości PK/PD leków jest niezwykle ograniczona, zwłaszcza jeśli chodzi o śledzenie zależności pomiędzy stężeniami anestetyków wziewnych we krwi i efektami monitorowanym przez pochodne EEG. Zdecydowanie większa liczba prac dotyczy analizy zależności pomiędzy stężeniem anestetyków w powietrzu wydechowym i wywoływanych przez nie efektami farmakodynamicznymi. W Tabeli 31. zebrano parametry farmakokinetyczno - farmakodynamiczne uzyskane przez różnych badaczy dla stężeń sewofluranu oznaczonych w powietrzu wydechowym, monitorowanego pochodnymi EEG.

Najczęściej do oceny efektu farmakodynamicznego w prowadzonych badaniach wykorzystywano BIS. Dostane są jednak prace, w których efekt ten mierzony był także przy użyciu AAI (*auditory eveoked potential index*) [87]; CSI (*cerebral state index*) [36], NI (*narcotend index*) [71], SE (*spectral entropy*) [1,89], SEF (*spectral edge frequency*) [105,116], PSI (*patient state index*) [129].

Tabela 31. Parametry farmakokinetyczno - farmakodynamiczne uzyskane przez różnych badaczy dla stężeń wydechowych sewofluranu monitorowanego pochodnymi EEG.

Piśmiennictwo	Rodzaj EEG	PARAMETRY PK/PD					R ²
		k _{e0} [min ⁻¹]	E ₀ [%]	E _{max} [%]	EC ₅₀ [Vol%]	γ	
Cortinez L. i wsp.[21] / FN		0,38	97		1,5	1,2	
Ellerkmann i wsp. [32]	BIS	0,31 ± 0,16	86,7 ± 17,7	32,6 ± 22,0	1,45 ± 0,59	3,64±2,96	0,85±0,12
	Response Entropy	0,32 ± 0,20	89,9 ± 9,7	23,7 ± 22,8	1,55 ± 0,5	3,83±3,17	0,86±0,10
	State Entropy	0,33 ± 0,21	89,1± 17,6	29,3 ± 29	1,60 ± 0,5	3,94± 3,74	0,87±0,09
Fuentes R. i wsp. [36]	BIS	0,57	87	27	2,1	5,4	
	CSI	0,35	84	45	2,1	6,9	
McKay I. i wsp. [92] ¹ . S ² . S, P, FN	Response Entropy ¹	0,29	97,0± 1,8	15,1± 4,9	1,7± 0,3	5,9± 2,3	
	State Entropy ²	0,26	87,9± 2,9	17,7± 5,6	1,7±0,4	7,4± 3,5	
Kreuer S. i wsp. [71] / RFN plateau	BIS	0,19 ± 0,08			1,0 ± 0,1		0,86 ± 0,09
	NCT	0,17 ± 0,06			1,1 ± 0,2		0,92 ± 0,06
Kreuer S. i wsp. [71] / RFN bez plateau	BIS	0,25 ± 0,22			1,1 ± 0,2		0,78± 0,12
	NCT	0,23 ± 0,08			1,5 ± 0,3		0,80 ± 0,18
Mourisse i wsp. [95]	BIS	0,48 (0,38-0,60)	95,3 ± 2,8	25,6 ± 3,0	1,29 ± 0,19	2,37 (1,94-2,90)	0,87 ± 0,06
Olofsen i wsp. [105]	BIS	0,20	94,9 ± 2,1	23,0 ± 9,4	1,12 ± 0,17	3,24 ± 1,28	
	SEF	0,22	9,6 ± 4,3	23,9 ± 3,4	1,37 ± 0,51	6,3 ± 2,9	
Olofsen i wsp. [106]/ RFN	SEF	0,36	10,8	21,6	1,48	5,11	
	CUP	0,16			0,88	5,22	
Rehberg B. i wsp. [116]	SEF				1,18	0,86	
Soehle i wsp. [129]	BIS	0,24 ± 0,15	92,78 ± 7,5	7,9 ± 12,1	1,13 ± 0,45	1,82 ± 0,77	0,80 ± 0,11
	PSI	0,20±0,47	88,6± 11,4	1,3± 4,3	0,98± 0,58	2,07± 1,40	0,79± 0,09

F = fentanyl; P = propofol; R = współczynnik determinacji; RFN - remifentanyl; S - sewofluran.

W celu wyznaczenia parametrów PK/PD przeprowadzono dopasowanie dla kilku różnych modeli PK/PD (model inhibycyjny E_{max}, model sigmoidalny E_{max}, inhibycyjny model sigmoidalny E_{max}), jednak najlepsze odwzorowanie mających miejsce podczas znieczulenia procesów dawał inhibycyjny model sigmoidalny analizy efektu maksymalnego, który wykorzystano do wyznaczenia parametrów farmakodynamicznych. Jako kryterium doboru przyjęto współczynnik Akaike oraz wartości γ różne od 1.

W oparciu o przyjęty model wyznaczono następujące parametry PK/PD: E_{max} - maksymalny efekt farmakologiczny - oznaczający maksymalną skuteczność leku odnoszącą się do fazy najgłębszego snu; E₀ - efekt farmakologiczny przed podaniem leku - opisujący efekt wybudzenia, czyli wartość BIS, przy której następuje wybudzenie; EC₅₀ będącym efektywnym stężeniem leku dającym 50% efektu maksymalnego, czyli w niniejszym

badaniu, opisującym takie stężenie sewofluranu, które pozwoli na uzyskanie głębokiego snu na poziomie 50% oraz współczynnik Hill'a (γ) mówiący o czułości zastosowanego modelu.

Należy stwierdzić, iż w wielu innych doniesieniach naukowych, w których badano PK/PD sewofluranu, do wyznaczenia jego parametrów farmakodynamicznych także stosowano inhibicyjny model sigmoidalny analizy efektu maksymalnego [32,92,105].

W przypadku niektórych badanych pacjentek, zarówno z grupy 1 jak i 2, nie udało się wyznaczyć pojedynczych parametrów PK/PD. Wynika to z faktu, że rodzaj modelu uzależniony jest nie tylko od wartości stężeń i parametru PD, ale także od liczby punktów próbkowania, co niestety stanowić może ograniczenie w badaniach klinicznych, ponieważ trudno uzyskać analogiczne warunki znieczulenia dla każdego zabiegu chirurgicznego (Tabele 18. - 21.).

W przeprowadzonym badaniu nie udało się niestety wyznaczyć parametru k_{e0} , czyli stałej szybkości opisującej bezpośrednio wywołany efekt anestetyczny, a tym samym nie uzyskano odpowiedzi, jak szybko w układzie nerwowym dochodzi do pojawienia się efektu działania anestetycznego po podaży sewofluranu. Z dostępnych publikacji wynika, że k_{e0} dla sewofluranu wynosi 0,24 - 0,38 min^{-1} (Tabela 31.), co świadczyć może o tym, że sewofluran wykazuje bardzo szybki efekt działania w docelowej tkance efektorowej.

Uzyskane w niniejszych badaniach średnie wartości parametrów farmakodynamicznych sewofluranu, takich jak E_{max} i E_0 , wyznaczone dla BIS i stężeń w powietrzu wydechowym (Tabele 18. i 20.) są zbliżone do opisywanych w dostępnym piśmiennictwie. Maksymalny efekt farmakologiczny sewofluranu w grupie pacjentek otrzymujących fentanyl, jak i remifentanyl wyniósł odpowiednio $27,26 \pm 15,80\%$ oraz $27,66 \pm 11,45\%$ (Tabele 19. i 21.) W przytoczonych powyżej doniesieniach, także faza najgłębszego snu miała miejsce na poziomie 23 - 32%, a więc wartości BIS dla tego efektu były porównywalne.

Wartość indeksu bispektralnego, przy której dochodziło do wybudzenia pacjentek w przeprowadzonym badaniu wynosiła w obu grupach, $85,81 \pm 6,72\%$ vs $84,68 \pm 13,71\%$ (Tabela 26.) i była także zbliżona do wartości E_0 zebranych w tabeli powyżej (Tabela 31.). W stosunku do badań Mourisse, Olofsona (1999) i Soehle wartości E_0 wyznaczone dla znieczulenia przeprowadzonego wyłącznie przy pomocy sewofluranu są wyższe i wynoszą odpowiednio 95,3; 94,9 oraz 92,78% [95,105,129].

W przeprowadzonym badaniu, EC_{50} dla sewofluranu podawanego w połączeniu z fentanylem dla zależności $C_{EXP} - BIS$ wyniosło $1,01 \pm 0,67 \text{ Vol\%}$, a dla sewofluranu kojarzonego z remifentanylem uzyskane wartości były niższe i wyniosły $0,74 \pm 0,65 \text{ Vol\%}$ (Tabele 19., 21., 26.). Wartości EC_{50} dla sewofluranu administrowanego w obecności opioidów są zdecydowanie niższe niż opisane przez innych autorów, którzy badali parametry PK/PD wyłącznie dla sewofluranu. Ellerkmann uzyskał stężenie sewofluranu w powietrzu wydychanym pozwalające na uzyskanie głębokiego snu na poziomie 50% równe $1,45 \text{ Vol\%}$, Fuentes $2,1 \text{ Vol\%}$; Mourisse $1,29 \text{ Vol\%}$; Olofsen $1,12 \text{ Vol\%}$, Soehle $1,13 \text{ Vol\%}$ [32,95,105,129]. Należy jednak zauważyć, że w cytowanych badaniach nie stosowano opioidów równocześnie z sewofluranem. Praca Kreuer i wsp. potwierdza, iż zastosowanie remifentanylu wpływa na obniżenie wartości EC_{50} sewofluranu (uzyskali $1,0 \text{ Vol\%}$ z efektem plateau oraz $1,1 \text{ Vol\%}$ bez tego efektu) [71].

W niniejszym badaniu średnie wartości E_0 wyznaczone dla zależności stężenie we krwi - BIS, opisujące efekt wybudzenia, wyniosły dla grupy 1 $87,38 \pm 8,66\%$ oraz odpowiednio $88,36 \pm 16,37\%$ dla grupy 2 (Tabela 18., 20., 26.). Średni maksymalny efekt, czyli najgłębsze znieczulenie opisane parametrem E_{max} , nastąpiło przy porównywalnych w obu badanych grupach pacjentek wartościach BIS, wynoszących $29,02 \pm 10,98\%$ oraz $30,68 \pm 8,45\%$.

Wartości EC_{50} , czyli efektywne stężenia sewofluranu w grupie, w której komponentę opioidową stanowił fentanyl, osiągały poziom $198,82 \pm 70,49 \text{ mg/L}$, co oznacza, że stężenie sewofluranu we krwi wynoszące $198,82 \text{ mg/L}$, przyczyniło się do wystąpienia połowy maksymalnego efektu anestetycznego; natomiast w grupie pacjentek, w której stosowano remifentanyl, wartość ta była niższa i wynosiła $170,70 \pm 68,69 \text{ mg/L}$ (Tabele 18. i 20.). Niestety nie znaleziono publikacji, do których można byłoby odnieść wyniki uzyskanych w przeprowadzonym badaniu parametrów farmakodynamicznych sewofluranu w skojarzeniu z fentanylem lub remifentanylem otrzymanych dla zależności $BIS = f(C_{krew})$.

Dostępne są natomiast prace, dotyczące wpływu tych dwóch leków opioidowych na wartości EC_{50} podawanego dożylnie propofolu. Analizę wpływu opioidów na wartości EC_{50} propofolu przedstawił Vuyk i wsp. wykazując, że wszystkie opioidy wpływają na farmakodynamiczne efekty propofolu obniżając wartość EC_{50} [144,145]. Najsilniejszy wpływ na efektywne stężenie propofolu we krwi wykazywał remifentanyl w porównaniu do alfentanylu, fentanylu oraz sufentanylu [93,144,145]. Drover i wsp. dowiedli także, że EC_{50} propofolu uległo obniżeniu z $3,7 \mu\text{g/mL}$, kiedy stosowany był bez dodatku remifentanylu, do $2,8 \mu\text{g/mL}$, kiedy

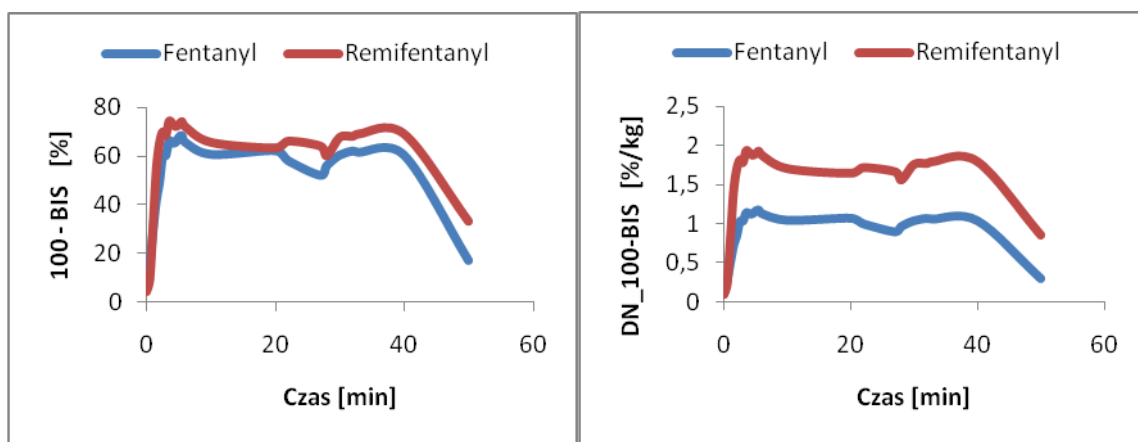
podawano go łącznie z remifentanylem [26]. Wyniki cytowanych prac można odnieść do przeprowadzonych w niniejszej pracy badań z sewofluranem i remifentanylem, gdyż w tym przypadku także obecność opioidu znacząco zmniejszyła zapotrzebowanie badanych pacjentek na anestetyk wziewny. Zużycie sewofluranu w grupie 1, sewofluran - fentanyl, wyniosło $57,69 \pm 16,91$ g; natomiast w grupie 2, sewofluran - remifentanyl $38,46 \pm 12,81$ g. Zapotrzebowanie na sewofluran było istotnie mniejsze, gdy stosowano go łącznie z remifentanylem niż w przypadku, gdy podawany był w skojarzeniu z fentanylem ($p = 0,0019$) (Tabele 12., 14., 28.).

Wyznaczone w przeprowadzonych badaniach średnie wartości parametrów farmakodynamicznych - E_{max} , E_0 oraz EC_{50} - nie różniły się istotnie między sobą statystycznie (Tabela 26.), jednak niższe wartości EC_{50} , zarówno dla analizy stężeń w powietrzu wydechowym jak i we krwi sugerują, iż remifentanyl w większym stopniu przyczyniać może się do redukcji stężenia sewofluranu wymaganego dla adekwatnej anestezji.

W niniejszym badaniu, interakcja na poziomie farmakodynamicznym nie osiągnęła istotności statystycznej w aspekcie wartości EC_{50} , jednak potwierdza ją wartość normalizowanego dawką AUE. Jako dostępność farmakodynamiczną przyjęto wartość spadku BIS (100-BIS) w poszczególnych interwałach czasowych jako funkcji czasu, otrzymując w ten sposób pole pod krzywą efekt – czas, znormalizowane dawką ($DN_{100-BIS_{0-last}}$). Dostępność farmakodynamiczna sewofluranu była istotnie wyższa w grupie, w której jako lek opioidowy stosowano remifentanyl ($74,08 \pm 22,01$ vs $97,91 \pm 22,11$ [% • min/g]; $p = 0,0140$) (Tabele 17., 27.).

Klinicznie obserwowane interakcje pomiędzy anestetykami wziewnymi i opioidami opisywane są przez wpływ tych leków na wartości MAC. Przyjmuje się, że wartości MAC dla sewofluranu podawanego w mieszaninie z tlenem, w czasie podtrzymania znieczulenia, są zależne od wieku i wynoszą po 25 r.ż. - ok. 2,6 Vol % oraz pomiędzy 36 - 49 r.ż. - ok. 1,85 Vol % [28].

Średnia wieku pacjentek w grupie, w której stosowano fentanyl, wyniosła 32 ± 9 lat, a w grupie pacjentek, którym podawano remifentanyl, 30 ± 3 lata. W przeprowadzonym badaniu klinicznym, średnie wartości MAC, w momencie indukcji znieczulenia (0-5 min), wyniosły odpowiednio dla grupy pierwszej $2,17 \pm 0,58$ Vol % oraz dla grupy drugiej $2,29 \pm 0,12$ Vol %.



Rycina 21.

Rycina 22.

Rycina 21. Dostępność farmakodynamiczna sewofluranu wyrażona jako zależność $(100-BIS) = f(t)$

Rycina 22. Dostępność farmakodynamiczna sewofluranu wyrażona jako zależność $DN_{(100-BIS)} = f(t)$

W czasie potrzymania znieczulenia (od 5 minuty do zakończenia inhalacji sewofluranem), wartości te uległy obniżeniu i wyniosły $1,32 \pm 0,15$ oraz $1,28 \pm 0,07$ Vol% (Tabela 28.). Wartości MAC wyznaczone dla mieszaniny sewofluran/tlen w czasie potrzymania znieczulenia podawane w literaturze są wyższe niż otrzymane w tym badaniu i przytoczone powyżej, tak więc obniżenie MAC anestetyków wziewnych w obecności opioidów wskazuje na występowanie silnej interakcji pomiędzy tymi lekami [91,125].

Potwierdzają to także Lang i wsp., którzy w swych badaniach wykazali, że MAC izofluranu został zredukowany o połowę przez remifentanyl wstępujący w stężeniu 1,37 ng/ml [73]. Również Westmoreland i wsp. dowiedli, że MAC izofluranu ulega obniżeniu o ok. 50% przy stężeniu fentanylu wynoszącym 0,5 ng/mL lub alfentanylu w stężeniu 28,8 ng/mL [147]. McEwan i wsp. wykazali, że MAC izofluranu został znacznie obniżony podczas jednoczesnego stosowania niskich dawek fentanylu [91]. Istnieje także wiele badań opisujących ten efekt, zwłaszcza dla fentanylu, alfentanylu, sufentanylu, remifentanylu i izofluranu [51,91,147] oraz fentanylu i sewofluranu [62,63], a także fentanylu i desfluranu [40,51]. Obserwowany efekt synergistyczny pomiędzy opioidami i anestetykami, podawanymi zarówno wziewnie jak i dożylnie, wynika z odmiennego, receptorowego mechanizmu działania obu grup leków (receptory μ versus receptory $GABA_A$) [51]. Albertin A. i wsp. wykazali, że docelowe stężenie remifentanylu na poziomie 1 ng/ml obniżyło

MAC_{bar} sewofluranu o 60%, jednak wzrost stężenia remifentanylu w biofazie do 3 ng/ml zredukowało MAC_{bar} o 30% [3].

W literaturze brakuje jednak danych na temat porównania wpływu leków opioidowych, takich jak fentanyl i remifentanyl na MAC (czyli EC₅₀) sewofluranu, co było przedmiotem prowadzonych przeze mnie badań. Zapotrzebowanie na sewofluran jest większe w grupie pacjentek, u których stosowano fentanyl, co może wynikać z tego, że jest on słabszym analgetykiem od remifentanylu, a zastosowane postępowanie analgetyczne optymalizowało hipnozę.

W przeprowadzonych ramach niniejszej pracy badaniach klinicznych analizowano także parametry wybudzenia pacjentek w zależności od zastosowanego leku opioidowego (Tabele 22., 23. oraz 27.). Optymalne połączenie anestetyków podawanych wziewnie z opioidami powinno zapewniać adekwatną anestezję i pozwolić na szybkie wybudzenie się pacjentów. Stężenie opioidu wpływa na ilość anestetyku wziewnego potrzebnego do zapewnienia właściwej anestezji, a wybudzenie po znieczuleniu, zależy od zastosowanej dawki opioidu i anestetyku, poziomu obniżenia obu leków i osiąganego stężenia, w których ma miejsce wybudzenie i powrót aktywności oddechowej [43,44]. W 1 grupie badanych pacjentek stosowano fentanyl, którego siła działania farmakologicznego w stosunku do remifentanylu wynosi 1:1,2 [3]. Remifentanyl, opioid o ultra krótkim czasie działania oraz różnym od fentanylu profilu farmakokinetyczno - farmakodynamicznym, stosowany był w 2. grupie pacjentek.

Czas, jaki upływał od momentu rozpoczęcia inhalacji sewofluranem do momentu ekstubacji (t_{0-EXT}) w obu badanych grupach był porównywalny (grupa 1 $72,62 \pm 26,68$ minuty vs grupa 2 $60,92 \pm 17,69$ minuty) (Tabela 27.). Zaobserwowano jednak istotne statystycznie różnice w czasie pomiędzy zakończeniem podawania anestetyku wziewnego i momentem powrotu czynności oddechowej ($t_{STOP-EXT}$) (Tabela 27.). Czas ten był krótszy w grupie pacjentek, którym podawano fentanyl ($9,77 \pm 3,72$ minuty vs $14,92 \pm 4,70$ minut). Jednocześnie oznaczone średnie stężenie sewofluranu we krwi w momencie ekstubacji było istotnie wyższe w grupie, w której stosowano jako opioid fentanyl ($159,43 \pm 38,92$ mg/L) w stosunku do grupy, w której podawano remifentanyl (Tabela 27.), w której stężenie to wynosiło $103,92 \pm 38,53$ mg/L. Średnia wartość BIS w momencie ekstubacji była porównywalna ($80,38 \pm 4,89$ % dla grupy 1 oraz $81,00 \pm 5,26$ % dla grupy 2) (Tabela 27.).

Czas, jaki upłynął od momentu rozpoczęcia inhalacji sewofluranem do momentu potwierdzenia przez poszczególne pacjentki swojego nazwiska i miejsca hospitalizacji (t_0 .

t_{NM}) i od momentu zakończenia podaży anestetyku wziewnego do NM ($t_{STOP - NM}$) był porównywalny w obu grupach (grupa 1 $76,54 \pm 26,97$ minuty vs grupa 2 $62,88 \pm 17,59$ minuty i $13,69 \pm 4,07$ vs $17,19 \pm 5,38$ minuty) (Tabela 27.). Jednak średni czas, jaki upłynął od momentu powrotu czynności oddechowej do momentu potwierdzenia nazwiska ($t_{EXT - NM}$) wynosił 3,92 minuty w grupie 1 oraz 2,04 minuty w grupie 2 i był istotnie niższy u pacjentek, którym podawano w czasie zabiegu remifentanyl (Tabela 27.). Jednocześnie, podobnie jak w przypadku ekstubacji, oznaczone średnie stężenie sewofluranu we krwi w momencie NM było istotnie wyższe w grupie z fentanylem $142,83 \pm 42,51$ mg/L w stosunku do grupy 2, gdzie stężenie to wynosiło $102,40 \pm 40,31$ mg/L (Tabela 27.). Średnia wartość BIS w momencie potwierdzenia przez pacjentki nazwiska i miejsca była porównywalna ($86,77 \pm 5,17$ % dla grupy 1 oraz $87,23 \pm 4,36$ % dla grupy 2) (Tabela 27.).

Zanotowano istotnie mniejsze zużycie sewofluranu oraz niższe stężenia leku we krwi w grupie, w której stosowano remifentanyl (Tabela 28.). Jednocześnie pacjentki te wybudzały się przy niższych wartościach stężenia sewofluranu we krwi. Wskazuje to na wywoływanie tzw. silniejszego efekt oszczędzającego remifentanylu w stosunku do zapotrzebowania na hipnozę sewofluranem. Poza tym niższe stężenia sewofluranu, osiągnięte w tym samym czasie świadczyć mogą, że wybudzenie w grupie, w której podawano remifentanyl było pełniejsze, związane z ułatwionym powrotem funkcji poznawczych. Niższe stężenia sewofluranu przy tym samych wartościach BISu dodatkowo potwierdzają interakcję na poziomie farmakodynamicznym, ponieważ jak wiadomo remifentanyl nasila hipnozę.

Szybkość wybudzenia pacjentek oraz średni czas potwierdzenia swojego nazwiska i miejsca hospitalizacji w przeprowadzonym badaniu nie zależały od zastosowanego leku opioidowego, jednak po zakończeniu podaży anestetyku, czas potrzebny do powrotu czynności oddechowej pacjentek był istotnie krótszy w grupie, w której zastosowano fentanyl. Wydłużony w czasie powrót czynności oddechowej w grupie, w której stosowano sewofluran i remifentanyl może być związany z odnotowywanym częściej w przypadku tego opioidu działaniami niepożądanymi jakimi jest sztywność mięśniowa, zwłaszcza w obrębie klatki piersiowej [60,69]. W momencie powrotu czynności oddechowej obserwowano istotnie niższe stężenia sewofluranu u pacjentek, którym podawano remifentanyl ($103,92 \pm 38,53$ vs $159,43 \pm 38,92$ mg/L) (Tabela 27.).

Xu i wsp. w swojej pracy podają, że czas wybudzenia pacjentów, którzy otrzymywali propofol i remifentanyl, był znamienne krótszy w stosunku do pacjentów, którym podawano

propofol i fentanyl [157]. Dodatkowo przed zabiegiem i bezpośrednio po nim, autorzy ci przeprowadzali test DSST (*Digit Symbol Substitution Test*), oceniający powrót funkcji poznawczych i motorycznych pacjentów. Wykazano, że korzystniejsze wyniki osiągnęto w przypadku pacjentów, którym podawano remifentanyl jako lek opioidowy co świadczyć może o wyższym komforcie wybudzenia tych pacjentów. Celem pracy Xu i wsp. była także ocena zapotrzebowania na propofol w zależności od zastosowanego środka opioidowego. Badanie potwierdziło, że całkowita dawka propofolu w grupie, w której stosowano remifentanyl, była statystycznie niższa niż w tej grupie, gdzie propofol stosowany był jednocześnie z fentanylem, co wynika z silniejszego oddziaływania remifentanylu z anestetykami [157]. W pracy Lacombe i wsp. potwierdzono także korzystniejszy profil wybudzenia dla remifentanylu i propofolu w stosunku do fentanylu i propofolu (DSST test) oraz znamienne niższe zużycie propofolu w grupie pacjentów, w której znieczulenie prowadzone było przy pomocy remifentanylu [72].

Otrzymane w tej pracy wyniki są zgodne z przytoczonymi powyżej publikacjami oraz z przeprowadzonymi wcześniej badaniami wskazującymi, że powrót przytomności i wybudzenie pacjentów są szybsze i pełniejsze po anestezji prowadzonej z wykorzystaniem remifentanylu niż z użyciem fentanylu [72,74, 157] lub innych opioidów [69].

W przeprowadzonych w niniejszej pracy badaniach klinicznych zaobserwowano występowanie silniejszego efektu hipotensyjnego w grupie pacjentek, którym podawano sewofluran i remifentanyl. Uzyskane średnie wartości ciśnienia tętniczego krwi skurczowego (SBP), rozkurczowego (DBP) (Tabela 28.) różnią się istotnie pomiędzy badanymi grupami. W grupie pacjentek, w której stosowano sewofluran – remifentanyl, obserwowanym efektem klinicznym była nasilona hipotonia, jednak w żadnej z badanych grup nie zaobserwowano wpływu sewofluranu i stosowanych opioidów na czynność serca, przejawiającą się np. bradykardią czy tachykardią. Wykazano istotne różnice w wartościach średniego ciśnienia tętniczego (MAP) pomiędzy grupami, dopiero po ustaleniu się stanu równowagi, czyli po piątej minucie od momentu rozpoczęcia znieczulenia (Tabela 28.). Średnie wartości tętna pacjentek w czasie operacji jak i w trakcie wybudzania, były porównywalne w obu grupach i wynosiły około 88 uderzeń serca na minutę (Tabela 28.).

Wiadomo, że sewofluran wykazuje depresyjny wpływ na układ krążenia. Obserwowane klinicznie działania niepożądane, skutkujące zwolnieniem akcji serca lub obniżeniem ciśnienia tętniczego, mogą wynikać z obniżenia rzutu serca lub rozszerzenia

naczyń obwodowych [29,85]. W przypadku zabiegów, w których dochodzi do znaczącej utraty krwi krążącej, mechanizmem kardiodepresyjnego działania anestetyków może być, zależne od dawki, hamowanie odruchu z baroreceptorów, które pełnią funkcję fizjologicznego mechanizmu regulującego równowagę hemodynamiczną [141]. Torri i wsp. wykazali, że sewofluran zapewnia efektywną i bezpieczną kontrolę homeostazy w układzie krążenia podobnie do izofluranu, a także że u pacjentów powyżej 50. roku życia najczęściej pojawiającym się problemem ze strony układu krążenia była hipotensja [139].

Fentanyl stosowany jest często do indukcji znieczulenia u pacjentów z chorobami serca, ze względu na korzystny wpływ na utrzymywanie stabilności układu krążenia oraz zdolność hamowania odpowiedzi hemodynamicznej na stres związany z intubacją. W przypadku remifentanylu istnieją doniesienia o jego niekorzystnym wpływie na układ krążenia. Opioid ten wywołuje może bradykardię, hipotensję, a także zmniejszać rzut serca [58,59]. Jednak w badaniu przeprowadzonym przez Joo i wsp. wpływ remifentanylu na układ krążenia, przejawiający się bradykardią czy nadmiernym efektem hipotensyjnym, porównywalny był do niepożądanych efektów, obserwowanych po zastosowaniu fentanylu. Autorzy pracy podkreślają, że nasilone działanie kardiodepresyjne remifentanylu może być związane z jednoczesnym stosowaniem innych środków farmakologicznych, wykazujących również niekorzystny wpływ na układ krążenia, w tym hioscyny, propofolu oraz sewofluranu [58]. Ogawa i wsp. analizując wpływ znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem oraz całkowicie dożylnego propofolem na ciśnienie krwi oraz częstość akcji serca, nie wykazali różnic pomiędzy grupami związanych z działaniem zastosowanych leków [104]. W pracy Xu i wsp. odnotowano jednak występujący istotnie częściej efekt hipotensyjny w grupie pacjentów, którzy otrzymywali propofol i remifentanyl w porównaniu z grupą, w której podawano propofol i fentanyl [157]. W badaniu przeprowadzonym przez Wilhelma i wsp. epizody hipotensji pojawiały się znacznie częściej u pacjentów otrzymujących remifentanyl - izofluran niż remifentanyl - propofol (23,4% vs 16,8%) [151]. Także Joshi i wsp. analizując profil działań niepożądanych remifentanylu i fentanylu, wskazują na istotnie statystycznie częstsze występowanie niebezpiecznych efektów hipotensyjnych, bradykardii i sztywności mięśniowej u pacjentów, u których stosowany był remifentanyl. Wpływ remifentanylu na układ krążenia jest zależny od stosowanej dawki [59].

W niniejszym badaniu w grupie pacjentek, u których stosowano sewofluran z remifentanylem, odnotowano silniejszy efekt kardiodepresyjny w porównaniu do grupy, w której stosowany był fentanyl. Może być on efektem synergistycznej i pożądanej

farmakodynamicznie interakcji pomiędzy sewofluranem i remifentanylem, który niestety może również obejmować potencjalizowanie działania kardiodepresyjnego przez oba leki.

Celem przeprowadzonego eksperymentu klinicznego było również wyznaczenie współczynników korelacji między stężeniem leku i monitorowanymi parametrami (BIS, C_{EXP} , MAC, MAP, HR). Wszystkie otrzymane zależności, opisywane współczynnikiem Spearmana oraz Pearsona (Tabele 29. i 30.) wyznaczone zostały w przedziale czasowym po piątej minucie trwania zabiegu, ponieważ jak podaje Yasuda i wsp., w przypadku sewofluranu, dopiero po upływie od 3 do 6 minut od początku jego podaży, uzyskać można stan równowagi pomiędzy tkankami płucnymi, krwią i tkanką efektorowi, co umożliwia uzyskanie liniowego charakteru badanych zależności [159,160].

Średni współczynnik korelacji Pearsona dla zależności stężenie wydechowe (C_{EXT}) - BIS dla obu badanych grup wynoszący 0,8043 ($p < 0,0001$) jest wyższy niż dla stężenia we krwi (C_{krew}) - BIS ($R = 0,6639$; $p < 0,0001$).

Badano także zależność pomiędzy stężeniem sewofluranu we krwi i jego stężeniem oznaczanym w powietrzu wydechowym. Otrzymany współczynnik Pearsona dla tych danych wskazuje na istnienie korelacji na poziomie $R = 0,6430$ ($p < 0,0001$).

Przeprowadzone badania potwierdziły również kliniczną przydatność zależności pomiędzy stężeniem wydechowym i MAC, opisującej siłę działania anestetycznego stosowanego leku. Średni współczynnik korelacji dla analizowanej populacji chorych (grupa 1 i 2) wyniósł 0,9863 ($p < 0,0001$), co świadczyć może o istnieniu bardzo silnej, liniowej zależności pomiędzy badanymi parametrami. Uzyskano także istotną korelację pomiędzy MAC i stężeniem sewofluranu we krwi ($R=0,6562$; $p < 0,0001$), jest ona jednak niższa niż w przypadku stężeń oznaczanych w powietrzu wydechowym.

Kolejną, podlegającą analizie w niniejszej pracy była zależność MAC - BIS. Uzyskane wyniki wskazują na istnienie wysokiej korelacji $R = 0,8149$ ($p < 0,0001$) pomiędzy tymi parametrami, co może być wykorzystane w postępowaniu klinicznym, zwłaszcza w sytuacjach, w których lekarz - anestezjolog nie dysponuje możliwością monitorowania BIS. Analiza wartości MAC umożliwia bowiem zapewnienie adekwatnego dawkowania anestetyków i przyczynić może się do minimalizacji przebudzeń śródoperacyjnych.

Przeprowadzone w ramach niniejszej pracy doktorskiej badania oraz ich interpretacja kliniczna powinny stać się pomocne w optymalizacji i indywidualizacji anestezji.

VII. WNIOSKI

1. Opracowana metoda HS-GC-FID oznaczania sewofluranu w pełnej krwi ludzkiej spełnia kryteria walidacyjne dla metod przeznaczonych do oznaczania leków w matrycach biologicznych. Metoda ta pozwala na oznaczanie sewofluranu u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu całkowicie wziewnym sewofluranem.
2. Zanotowano istotnie mniejsze zużycie sewofluranu oraz niższe stężenia leku we krwi w grupie, gdzie zastosowano remifentanyl. Jednocześnie pacjentki wybudzały się przy niższych wartościach stężenia tego środka opioidowego we krwi. Wskazuje to na silniejszy efekt oszczędzający remifentanylu w stosunku do zapotrzebowania na hipnozę sewofluranem.
3. Szybkość wybudzenia pacjentek oraz średni czas potwierdzenia nazwiska i miejsca hospitalizacji w przeprowadzonym badaniu nie zależały od zastosowanego leku opioidowego, jednak po zakończeniu podaży anestetyku, czas potrzebny do powrotu czynności oddechowej pacjentek był istotnie krótszy w grupie, gdzie zastosowano fentanyl. W momencie powrotu czynności oddechowej obserwowano istotnie niższe stężenia sewofluranu u pacjentek, u których podawano remifentanyl, co może wskazywać na wybudzenie związane z powrotem funkcji poznawczych.
4. Nie wykazano różnic w farmakokinetyce sewofluranu w zależności od zastosowanego środka opioidowego.
5. Zanotowano niższą wartość EC50 sewofluranu w grupie, w której komponentę opioidową stanowił fentanyl, jednak różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Wpływ fentanylu i remifentanylu na sewofluran na poziomie farmakodynamicznym potwierdza wartość normalizowanego dawką AUE. Dostępność farmakodynamiczna sewofluranu była istotnie większa w grupie, w której jako lek opioidowy stosowano remifentanyl.
6. Jednocześnie w grupie pacjentek z remifentanylem zanotowano silniejszy efekt kardiodepresyjny w porównaniu do grupy, gdzie stosowany był fentanyl.

VIII. STRESZCZENIE

Celem pracy była ocena wpływu środków opioidowych, remifentanylu i fentanylu, na farmakokinetykę sewofluranu u pacjentek poddawanych zabiegom ginekologicznym metodą laparoskopową.

W badaniu uczestniczyło 26 kobiet w wieku 19-56 roku życia, które zakwalifikowano ze względu na stan kliniczny do I i II grupy wg ASA (Tabela 11 i 13). Grupy nie różniły się istotnie pod względem wieku, wzrostu oraz masy ciała (Tabela 24). Czas trwania zabiegu, a także wyjściowe wartości BIS oraz wartości wszystkich parametrów hemodynamicznych (SBP, DBP, MAP i HR) przed indukcją znieczulenia (Tabela 24) nie różniły się znamienne

Stężenie sewofluranu w pełnej krwi oznaczano metodą chromatografii gazowej przy wykorzystaniu opracowanej i zwalidowanej metody chromatografii gazowej z wykorzystaniem techniki headspace GC - FID - HS. Opracowana metoda HS-GC-FID oznaczania sewofluranu w pełnej krwi ludzkiej spełnia kryteria walidacyjne dla metod przeznaczonych do oznaczania leków w matrycach biologicznych. Metoda ta pozwala na oznaczanie sewofluranu u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu całkowicie wziewnym sewofluranem.

Parametry farmakokinetyczne sewofluranu zostały wyznaczone na podstawie stężeń leku we krwi z wykorzystaniem farmakokinetyki niezależnej od modelu, natomiast parametry farmakodynamiczne sewofluranu dla stężeń wydechowych i we krwi wyznaczono w oparciu o model sigmoidalny E_{max} , na podstawie którego otrzymano współczynnik Hill'a (gamma, γ), E_{max} , E_0 oraz EC_{50} . Mierzalny efekt farmakologiczny sewofluranu stanowił indeks bispektralny (BIS).

Dodatkowo wyznaczono także współczynniki korelacji Spearmana oraz Pearsona między stężeniem leku i monitorowanymi parametrami (BIS, C_{EXP} , MAC, MAP, HR).

Zanotowano istotnie mniejsze zużycie sewofluranu oraz niższe stężenia leku we krwi w grupie, gdzie zastosowano remifentanyl. Jednocześnie pacjentki wybudzały się przy niższych wartościach stężenia tego środka opioidowego we krwi. Wskazuje to na silniejszy efekt oszczędzający remifentanylu w stosunku do zapotrzebowania na hipnozę sewofluranem.

Szybkość wybudzenia pacjentek oraz średni czas potwierdzenia nazwiska i miejsca hospitalizacji w przeprowadzonym badaniu nie zależały od zastosowanego leku opioidowego, jednak po zakończeniu podaży anestetyku, czas potrzebny do powrotu

czynności oddechowej pacjentek był istotnie krótszy w grupie, gdzie zastosowano fentanyl. W momencie powrotu czynności oddechowej obserwowano istotnie niższe stężenia sewofluranu u pacjentek, u których podawano remifentanyl, co może wskazywać na wybudzenie związane z powrotem funkcji poznawczych. Jednocześnie w grupie pacjentek z remifentanylem zanotowano silniejszy efekt kardiodepresyjny w porównaniu do grupy, gdzie stosowany był fentanyl.

Nie wykazano różnic w farmakokinetyce sewofluranu w zależności od zastosowanego środka opioidowego. Zanotowano niższą wartość EC_{50} sewofluranu w grupie, w której komponentę opioidową stanowił fentanyl, jednak różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Wpływ fentanylu i remifentanylu na sewofluran na poziomie farmakodynamicznym potwierdza wartość normalizowanego dawką AUE. Dostępność farmakodynamiczna sewofluranu była istotnie większa w grupie, w której jako lek opioidowy stosowano remifentanyl.

IX. SUMMARY

EFFECT OF REMIFENTANIL AND FENTANIL ON PHARMACOKINETIC OF SEVOFLURANE IN WOMEN UNDERGOING GYNECOLOGICAL LAPAROSCOPIC SURGERY

Keywords

- sevoflurane
- opioids
- pharmacokinetic
- blood
- BIS

Summary

The aim of this study was to assess the effect of opioids, remifentanil and fentanil, on the pharmacokinetic of sevoflurane in women undergoing gynecological laparoscopic surgery.

The study included 26 women at the age of 19-56 years who were qualified because of the clinical status of the groups I and II according to ASA (Table 1.1 and 13.). The groups did not differ significantly in terms of age, height and body weight (Table 24.). The duration of anesthesia and baseline values of all the BIS and haemodynamic parameters (SBP, DBP, MAP and HR) before induction of anesthesia (Table 24.) did not differ significantly.

Sevoflurane concentration in whole blood was determined by gas chromatography using a method developed and validated by gas chromatography using headspace technique. Method developed HS-GC-FID determination of sevoflurane in whole human blood meets the criteria for the validation of methods for the determination of drugs in biological matrices. This method allows on the determination of sevoflurane in patients undergoing surgery under volatile anesthesia (with inhaled sevoflurane).

Pharmacokinetic parameters of sevoflurane were determined on the basis of drug concentrations in blood using a non-compartmental pharmacokinetic, whereas pharmacodynamic parameters for exhaled and blood concentrations of sevoflurane were determined based on the sigmoidal E_{max} model, under which they were obtained Hill

coefficient (γ), E_{\max} , EC_{50} and E_0 . Measurable pharmacological effect of sevoflurane was bispectral index (BIS).

In addition, Spearman's and Pearson's correlation coefficients were determined between drug concentration and monitored parameters (BIS, c_{exp} , MAC, MAP, HR).

A significantly lower consumption and lower sevoflurane blood concentration was noted in a group where remifentanyl was used. At the same time, the patients woke up at lower levels of the opioid agent in the blood. This indicates a stronger effect of remifentanyl-saving relative to demand for hypnosis with sevoflurane.

The recovery after sevoflurane anesthesia in patients and the average time to confirm the name and place of hospitalization in this study did not depend on opioid medication used, however, after the supply of anesthetic, the time required for the return of the respiratory function of patients was significantly shorter in the group, which used fentanyl. Upon the return of respiratory function were significantly lower concentration of sevoflurane in patients who were administered remifentanyl, which may indicate a wake-up related to the return of cognitive function. At the same time in the remifentanyl group of patients a greater cardiodepression effect was reported in comparison to the group, which used fentanyl.

There were no differences in the pharmacokinetics of sevoflurane, depending on the measure of opioid. There has been a lower EC_{50} value of sevoflurane noted in the group, in which fentanyl was a component of opioid, but the differences did not reach statistical significance. Effect of fentanyl on sevoflurane and remifentanyl pharmacodynamic level confirms the value of the normalized dose of AUE. Pharmacodynamic availability of sevoflurane was significantly higher in the group, in which remifentanyl was used as the opioid.

X. PIŚMIENICTWO

1. Aime I., Verroust N., Masson-Lefoll C. et al.: Does Monitoring Bispectral Index or Spectral Entropy Reduce Sevoflurane Use? *Anesthesia & Analgesia* 2006; 103(6): 1469-77.
2. Akkurt B.C., Temiz M., Inanoglu K. et al.: Comparison of Recovery Characteristics, Postoperative Nausea and Vomiting, and Gastrointestinal Motility With Total Intravenous Anesthesia With Propofol Versus Inhalation Anesthesia With Desflurane for Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Controlled Study, *Current Therapeutic Research* 2009; 70 (2): 94-103.
3. Albertin A., Casati A., Bergonzi P. et al.: Effects Of Two Target-Controlled Concentrations (1 and 3 ng/ml) of Remifentanil on MAC_{bar} of Sevoflurane, *Anesthesiology* 2004; 100(2): 255-259.
4. Andres J., Gaszyński W., Jałowicki P. et al.: Wytyczne stosowania wziewnej indukcji i podtrzymywania znieczulenia, *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2007; 39:57-59.
5. Apfel C.C., Stoocklein K., Lipfert P.: PONV: A problem of inhalational anaesthesia?, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2005; 19 (3):485-500.
6. Arain S.R., Barth C., Shankar H.: Choice of volatile anesthetic for morbidly obese patient: sevoflurane or desflurane, *Journal of Clinical Anesthesia* 2005; 17: 413-419.
7. Avidan M.S., Zhang L., Burnside B.A. et al.: Anesthesia Awareness and Bispectral Index, *The New England Journal of Medicine* 2008; 358 (11): 1097-1108.
8. Bailey J.M.: Context - sensitive half - times and other decrement times of inhaled anesthetics, *Anesthesia & Analgesia* 1997; 85: 681-6.
9. Bannister C.F., Brosius K.K., Sigl J.C. et al.: The Effect of Bispectral Index Monitoring on Anesthetic Use and Recovery in Children Anesthetized with Sevoflurane in Nitrous Oxide, *Anesthesia & Analgesia* 2001; 92:877-881.
10. Bartkowska-Śniatkowska A., Puklińska-Cieśla K., Ignyś I., Grześkowiak M., Rosada-Kurasińska J.: Zabiegi endoskopowe u dzieci – komfort i bezpieczeństwo, *Przegląd Gastroenterologiczny* 2008; 3 (3): 165–168.
11. Behne M., Wilke H.J., Harder S: Clinical pharmacokinetic of sevoflurane, *Clinical Pharmacokinetic* 1999; 36 (1): 13-26.
12. Bennett C., Voss L.J., Barnard J.P., Sleight J.W.: Practical Use of the Raw Electroencephalogram Waveform During General Anesthesia: The Art and Science, *Neurosurgical Anesthesiology and Neuroscience* 2009; 109 (2): 539-550.

13. Bienert A., Kusza. K.: Parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leków znieczulających w geriatricii; W: *Anestezja geriatriczna* pod red. L. Wołowickiej, PZWL 2010.
14. Bischoff P., Schmidt G.N., Schulte am Esch J.: Assessment of depth of anaesthesia, *Baillier's Clinical Anaesthesiology* 2000; 14 (2): 321-334.
15. Bonhomme V., Hans P.: Mechanism of unconsciousness during general anesthesia, *Current Anaesthesia and Critical Care* 2001; 12(2): 109-113.
16. Booij L.H., Drobnik L.: Zmienność działania środków zwiotczających mięśnie. Czynniki odpowiedzialne za profil farmakodynamiczny blokerów nerwowomięśniowych. Część II., *Anestezjologia i Ratownictwo* 2009; 3: 154-184.
17. Boullion T.W., Bruhn J., Radulescu L. et al.: Pharmacodynamic interaction between propofol and remifentanyl regarding hypnosis, tolerance of laryngoscopy, bispectral index and electroencephalographic approximate entropy, *Anesthesiology* 2004; 100: 1353-72.
18. Bourdeaux D., Sautou-Miranda V.: Montagner A. et al.: Simple assay of plasma sevoflurane and its metabolite hexafluoroisopropanol by headspace GC-MS, *Journal of Chromatography B* 2010; 878:45-50.
19. Bruhn J., Roepcke H., Hoefl A.: Approximate entropy as an EEG measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia, *Anesthesiology* 2000; 92: 715-26.
20. Campagna J.A., Miller K.W., Forman S.A.: Mechanism of action of inhaled anesthetics, *The New England Journal of Medicine* 2003; 348(21): 2110-24.
21. Cortinez L.I., Troconiz I.F., Fuentes R. et al.: The influence of age on the dynamic relationship between end-tidal sevoflurane concentrations and Bispectral Index, *Anesthesia & Analgesia* 2008; 107: 1566-77.
22. Davidson A.J.: Measuring anesthesia in children using the EEG, *Pediatric Anesthesia* 2006; 16: 374-387.
23. De Hert S.G.: The concept of anaesthetic-induced cardioprotection: clinical relevance, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2005; 19 (3): 445-459.
24. Delgado-Herrera L., Ostroff R.D., Rogers S.A.: Sevoflurane: Approaching the Ideal Inhalational Anesthetic A Pharmacologic, Pharmacoeconomic, and Clinical Review, *CNS Drug Reviews* 2001; 7 (1):48-120.
25. DiLuigi K.J.: Sedation strategies using Bispectral Index Monitors, *Journal of Radiology Nursing* 2004; 23 (4): 94-104.
26. Drover D., Litalien K., Wellis V. et al.: Determination of the pharmacodynamic interaction of propofol and remifentanyl during esophagogastroduodenoscopy in children, *Anesthesiology* 2004; 100: 1382-6.
27. Eger E. II: Age, Minimum Alveolar Anesthetic Concentration, and Minimum Alveolar Anesthetic Concentration-Awake, *Anesthesia & Analgesia* 2001; 93: 947-53.

28. Eger E.II, Eisenkraft J.B., Weiskopf R.B.: The pharmacology of inhaled anesthetics, USA 2002, 2th edition.
29. Eger E.II.: The pharmacology of inhaled anesthetics, *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2005; 24: 89-100.
30. Eger E. II, Shafer S.L.: Tutorial: context - sensitive decrement times for inhaled anesthetics, *Anesthesia & Analgesia* 2005; 101: 688-96.
31. Ekman A., Lindholm M.L., Lenmarken C. et al.: Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2004; 48: 20-6.
32. Ellerkmann R.K., Liermann V.M., Alves T.M. et al.: Spectral Entropy and Bispectral Index as Measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane, *Anesthesiology* 2004; 101(6): 1275-82.
33. Ellerkmann R.K., Kreuer S., Wilhelm W. et al.: Reduction in anaesthetic drug consumption is correlated with mean titrated intra-operative Bispectral Index values, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2006; 50: 1244-1249.
34. Fechner J, Hering W, Ihmsen H, et al.: Modelling the pharmacodynamic interaction between remifentanyl and propofol by EEG-controlled dosing. *European Journal of Anesthesiology* 2003; 20: 373-9.
35. Forman S.A.: Awareness during general anesthesia: concepts and controversies, *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2006; 25:211-218.
36. Fuentes R., Cortinez L.I., Struys M.M., Delfino A., Munoz H.: The Dynamic Relationship Between Ent-Tidal Sevoflurane Concentrations, Bispectral Index, and Cerebral State Index in Children, *Anesthesia & Analgesia* 2008; 107(5): 1573-78.
37. Gambus P.L., Troconiz I.F.: Pharmacokinetic - pharmacodynamic modeling in anesthesia, *International Congress Series* 2001; 12202: 89-97.
38. Gan T.J., Glass P.S., Windsor A., Payne F. et al.: Bispectral index (BIS) monitoring allows faster emergency and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia, *Anesthesiology* 1997; 87: 808-815.
39. Ghatge S., Lee J., Smith I.: Sevoflurane: an ideal agent for adult day-case anesthesia?, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2003; 43: 917-931.
40. Ghouri A.F., White P.F.: Effect of fentanyl and nitrous oxide on the desflurane anesthetic requirement, *Anesthesia & Analgesia* 1991; 72(3): 377-81.
41. Gibaldi M. Perrier D.: Pharmacokinetics, Second Edition, Marcel Dekker Inc, New York 1982.
42. Gifani P., Rabieea H.R., Hashemib M.H. et al.: Optimal fractal-scaling analysis of human EEG dynamic for depth of anesthesia quantification, *Journal of the Franklin Institute* 2007; 344: 212-229.

43. Glass P.S.A., Bloom M., Kears L. et al.: Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in normal volunteers, *Anesthesiology* 1997a; 86: 836-47.
44. Glass P.S.A., Gan T.J., Howell S., Ginsberg B.: Drug Interaction: Volatile Anesthetics and Opioids, *Journal of Clinical Anesthesia* 1997b, 9: 18-22S.
45. Goucke C.R., Hackett L.P., Barrett P.H. et al.: Blood Concentrations of enflurane before, during and after hypothermic cardiopulmonary bypass, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2007; 21(2): 218-223.
46. Grabowski T.: Farmakokinetyka i biofarmacja, 2010; www.biokinetica.pl/farmakokinetyka.pdf; data wejścia 11.10.2010.
47. Gromadzka J., Wardencki W.: Analizyka Zanieczyszczeń Środowiska. Wykorzystanie techniki analizy fazy nadpowierzchniowej w analizie żywności, 2007, Politechnika Gdańska, Materiały do ćwiczeń dostępne na www.pg.gda.pl/chem/Dydaktyka/Analizyczna/MISC/WykorzystanieHSA.pdf; data wejścia 01.12.2010.
48. Guignard B., Coste C., Menigaux C., Chauvin M.: Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2001; 45: 308-314.
49. Harris R.S., Lazar O., Johansen J.W. et al.: Interaction of propofol and sevoflurane on loss of consciousness and movement to skin incision during general anesthesia, *Anesthesiology* 2006; 104: 1170-5.
50. Hendrickx J.F., Van Zundert A.A., De Wolf A.M.: Sevoflurane pharmacokinetics: effect of cardiac output, *British Journal of Anaesthesia* 1998; 81(4): 495-501.
51. Hendrickx J.F.A., Eger II E., Sonner J.M., Shafer S.L.: Is Synergy The Rule? A Review Of Anesthetic Interactions Producing Hypnosis And Immobility, *Anesthesia & Analgesia* 2008; 107(2): 494-506.
52. Hermann T.: Farmakokinetyka. Teoria i praktyka., PZWL 2002.
53. Hopkins P.M.: Malignant hyperthermia, *Current Anaesthesia & Critical Care* 2008; 19, 22-33.
54. Ibrahim A.E., Taraday J.K., Kharasch E.D.: Bispectral Index Monitoring During Sedation With Sevoflurane, Midazolam, and Propofol, *Anesthesiology* 2001; 95: 1151-1159.
55. Imbriani M., Ghittori S., Pezzagno G., Capodaglio E.: Anesthetic in urine as biological index of exposure in operating-room personnel, *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1995; 46: 249-260.

56. Joehr M., Berger T.M.: Paediatric anaesthesia and inhalation agents, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2005; 19 (3):501-522.
57. Johansen J.W.: Update on Bispectral Index Monitoring, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2006; 20 (1): 81-99.
58. Joo H.S., Salasidis G.C., Kataoka M.C., Mazer C.D. et al.: Comparison Of Bolus Remifentanil Versus Bolus Fentanyl For Induction Of Anesthesia And Tracheal Intubation In Patients With Cardiac Disease, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2004; 18(3): 263-268.
59. Joshi G.P., Warner D.S., Twersky R.S. et al.: A comparison of the remifentanil and fentanyl adverse effect profile in a multicenter phase IV study", *Journal of Clinical Anesthesia* 2002; 14: 494-99.
60. Joshi G.P.: Inhalational techniques in ambulatory anesthesia, *Anesthesiology Clinics of North America* 2003; 21: 263-272.
61. Juza M, Jakubetz H., Hetteshheimer H., Shuring V.: Quantitative determination of isoflurane enantiomers in blood samples during and after surgery via headspace chromatography mass spectrometry, *Journal of Chromatography B* 1999; 735: 93-102.
62. Katoh T., Ikeda K.: The Effects of Fentanyl on Sevoflurane Requirements for Loss Consciousness and Skin Incision, *Anesthesiology* 1998; 88: 18-24.
63. Katoh T., Bito H., Sato S.: Influence of Age on Hypnotic Requirement, Bispectral Index, and 95% Spectral Edge Frequency Associated with Sedation Induced by Sevoflurane, *Anesthesiology* 2000; 92: 55-61.
64. Kent Ch.D., Domino K.B.: Update on Unintended Intraoperative Awareness, *Advances in Anesthesia* 2006; 24: 109–125.
65. Kharasch E., Armstrong A., Gunn K. et al.: Clinical Sevoflurane Metabolism and Disposition, *Anesthesiology* 1995; 82: 1379-88.
66. Kharasch E.D., Subbarao G.N., Cromack K.R. et al.: Sevoflurane Formulation Water Content Influences Degradation by Lewis Acids in Vaporizers, *Anesthesia & Analgesia* 2009; 108 (6):1796-1802.
67. Kojima T., Ishii A., Watanabe-Suzuki K. et al.: Sensitive determination of four general anaesthetics in human whole blood by capillary gas chromatography with cryogenic oven trapping, *Journal of Chromatography B* 2001; 762: 103-108.
68. Kolb B., Ettre L.: Static headspace-gas chromatography. Theory and practice., Wiley-Interscience, Canada 1997.
69. Komatsu R., Turan A.M., Orhan-Sungur M. et al.: Remifentanil for general anaesthesia: a systematic review, *Anaesthesia* 2007; 62: 1266-80.

70. Kreuer S., Bruhn J., Wilhelm W., Bouillon T.: Pharmakokinetische/pharmakodynamische Modelle für Inhalationsanästhetika, *Anaesthesist* 2007; 56:538–556.
71. Kreuer S., Bruhn J., Walter E. et al.: Comparative Pharmacodynamic Modeling Using Bispectral and Narcotrend-Index With and Without a Pharmacodynamic Plateau During Sevoflurane Anesthesia, *Anesthesia & Analgesia* 2008; 106 (4):1171–1181.
72. Lacombe G.F., Keake J.L., Clockie C.M. et al.: Comparison of remifentanil with fentanyl for deep sedation in oral surgery, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2006; 64: 215-22.
73. Lang E., Kapila A., Shlugman D. et al.: Reduction of isoflurane minimal alveolar concentration by remifentanil, *Anesthesiology* 1996; 85: 721-8.
74. Larsen B., Seitz A., Larsen R.: Recovery of Cognitive function after remifentanil-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia, *Anesthesia & Analgesia* 2000; 90: 168-74.
75. Lermann J., Johr M.: Inhalational anesthesia vs total intravenous anesthesia (TIVA) for pediatric anesthesia, *Pediatric Anesthesia* 2009; 19: 521-534.
76. Lerou J.G., Mourisse J.: Applying a physiological model to quantify the delay between changes in end-expired concentrations of sevoflurane and bispectral index, *British Journal of Anaesthesia* 2007; 99(2): 226-36.
77. Lin T.C., Lu C.C., Li C.Y. et al: Arterial blood concentration of sevoflurane during single-breath induction and tracheal intubation in gynecologic patients, *Journal of Clinical Anesthesia* 2008; 20:496–500.
78. Linda F.M. Bouche M.P., Rolly G., van Bocxlaer J. et al: Only carbon dioxide absorbents free of both NaOH and KOH do not generate compound A during in vitro closed-system sevoflurane. Evaluation of five absorbents. *Anesthesiology* 2001; 95: 750-755.
79. Lloyd S.: General anesthesia for day surgery: Preventing the problems, *Current Anaesthesia & Critical Care* 2007; 18: 188-192.
80. Lu C.C., Ho S.T., Wang J.J. et al.: Pharmacokinetics of isoflurane: uptake in the brain, *Pharmacology* 2003a; 69: 102-7.
81. Lu C.C., Ho S.T., Wong C.S. et al.: Pharmacokinetics of isoflurane: uptake in the body, *Pharmacology* 2003b; 69: 132-7.
82. Lu C.C., Tsai C.S., Ho S.T. et al.: Pharmacokinetics of sevoflurane uptake into the brain and body, *Anesthesia* 2003; 58: 951-6.
83. Lu C.C., Tsai C.S., Ho S.T. et al.: Pharmacokinetics of desflurane uptake into the brain and body, *Anesthesia* 2004; 59: 216-21.

84. Lu C.C., Tsai C.S., Hu O.Y. et al: Pharmacokinetics of isoflurane in human blood; *Pharmacology* 2008; 81: 344-9.
85. Łasińska-Kowara M., Kardel-Reszkiewicz E., Owczuk R.: Zmiany parametrów hemodynamicznych podczas podtrzymywania znieczulenia propofolem lub sewofluranem, *Anestezjologia Intensywna Terapia*, 2009; XLI, 3: 135-139.
86. Machała W., Śmiechowicz K., Patyk M., Lesiak P.: Wybrane metody monitorowania czynności ośrodkowego układu nerwowego w sali operacyjnej, *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2005; 4: 268-273.
87. Manyam S.C., Gupta D.K., Johnson K.B.: When is a Bispectral Index of 60 too low? Rational processed electroencephalographic targets are dependent on the sedative - opioid ratio, *Anesthesiology* 2007; 106: 472-473.
88. Mashour G.A., Forman S.A., Campagna J.A.: Mechanisms of general anesthesia: from molecules to mind, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2005, 19(3): 349-364.
89. Mashour G.A.: Monitoring consciousness: EEG-based measures of anesthetic depth, *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2006; 25:205-210.
90. Mayzner - Zawadzka E. red.: *Anestezjologia kliniczna z elementami intensywnej terapii i leczenia bólu*, PZWL 2009.
91. McEwan A.I., Smith C., Dyar O. et al.: Isoflurane minimum alveolar concentration reduction by fentanyl, *Anesthesiology* 1993; 78:864-9.
92. McKay I.D., Voss L.J., Sleight J.W. et al.: Pharmacokinetic-Pharmacodynamic modeling the hypnotic effect of sevoflurane using the spectral entropy of the electroencephalogram, *Anesthesia & Analgesia* 2006;102: 91-7.
93. Mertens J. et al.: Propofol reduces perioperative remifentanil requirements in a synergic manner, *Anesthesiology* 2004; 99(2): 347-359.
94. Montes F.R., Trillos J.E., Rincon I.E. et al.: Comparison of Total Intravenous Anesthesia and Sevoflurane-Fentanyl Anesthesia for Outpatient Otorhinolaryngeal Surgery, *Journal of Clinical Anesthesia* 2002; 14: 324-328.
95. Mourisse J., Lerou J., Struys M., Zwarts M., Booi L.: Multi - level approach to anaesthetic effects produced by sevoflurane or propofol in humans, BIS and blink reflex, *British Journal of Anaesthesia* 2007; 98:737-45.
96. Musioł R: Problemy stabilności anestetyków wziewnych, *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2009; XLI, 1: 46-50.
97. Muzolf J., Onichimowski D., Podlińska I.: Niezamierzony powrót świadomości w czasie znieczulenia (awareness), *Anestezjologia i Ratownictwo* 2008; 2:314-319.

98. Myles P.S., Leslie K., McNeil J. et al.: Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial, *The Lancet* 2004; 363:1757-1763.
99. Namieśnik J., Konieczka P., Zygmunt B. et al.: Ocena i kontrola jakości wyników pomiarów analitycznych, Wydawnictwo Naukowo - Techniczne 2007.
100. Nelskyla K.A., Yli-Hankala A.M., Puro H. et al.: Sevoflurane Titration Using Bispectral Index Decreases Postoperative Vomiting in Phase II Recovery After Ambulatory Surgery, *Anesthesia & Analgesia* 2001; 93: 1165-1169.
101. Neumann MA: Physical factors affecting the production of carbon monoxide from anesthetic breakdown, *Anesthesia & Analgesia* 1999; 89: 768-773.
102. Nguyen-Ky T., Wen P., Yan L., Improving the accuracy of depth of anaesthesia using modified detrended fluctuation analysis method, *Biomedical Signal Processing and Control* 2010, 5: 59–65.
103. O’Keeffe N.J., Healy T.E.J.: The role of new anesthetic agents, *Pharmacology & Therapeutics* 1999; 84:233–248.
104. Ogawa Y., Iwasaki K., Shibata S. et al., Different effects on circulatory control during volatile induction and maintenance of anesthesia and total intravenous anesthesia: autonomic nervous activity and arterial cardiac baroreflex function evaluated by blood pressure and heart variability analysis, *Journal of Clinical Anesthesia* 2006, 18: 87-95.
105. Olofsen E., Dahan A.: The dynamic relationship between end-tidal sevoflurane and isoflurane concentrations and Bispectral Index and Spectral Edge Frequency of the encephalogram, *Anesthesiology* 1999; 90(5): 1345-53.
106. Olofsen E., Sleight J.W., Dahan A.: The influence of remifentanil on the dynamic relationship between sevoflurane and surrogate anesthetic effect measures derived from the EEG. *Anesthesiology* 2002; 96(3): 555-64.
107. Ong E.L., Chiou J.W., Chong J.L. et al.: Volatile induction and maintenance (VIMA) versus total intravenous anaesthesia (TIVA) for minor gynecological procedures, *Ambulatory Surgery* 2000; 8: 37-40.
108. Pavlin J., Hong J.Y., Freund P.R. et al.: The Effect of Bispectral Index Monitoring on End-Tidal Gas Concentration and Recovery Duration After Outpatient Anesthesia, *Anesthesia & Analgesia* 2001; 93: 1613-1619.
109. Pawlaczyk J., Zając M. red: Walidacja metod analizy chemicznej. Przykłady walidacji metod, Akademia Medyczna im. K. Marcinkowskiego, Poznań 2005.
110. Philip B.K., Lombard L.L., Roaf E.R. et al.: Comparison of vital capacity induction with sevoflurane to intravenous induction of propofol for adult ambulatory anesthesia, *Anesthesia & Analgesia* 1999; 89: 623-627.
111. Pihlainen K., Ojanpera I.: Analytical toxicology of fluorinated inhalation anesthetics, *Forensic Science International* 1998; 97: 117-133.

112. Practice Advisory for Intraoperative Awareness and Brain Function Monitoring. A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Intraoperative Awareness, *Anesthesiology* 2006; 104: 847-64.
113. Preckel B., Bolten J.: Pharmacology of modern volatile anaesthetics, *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology* 2005; 19 (3):331-348.
114. Raj N., Henderson K.A., Hall J. E. et al.: Evaluation of personal, environmental and biological exposure of paediatric anaesthetists to nitrous oxide and sevoflurane, *Anaesthesia* 2003; 58:630-636.
115. Rampil I.J.: A primer for EEG signal processing in anesthesia, *Anesthesiology* 1998; 89: 980-1002.
116. Rehberg B., Boullion T., Zinserling J., Hoefl A.: Comparative Pharmacodynamic Modeling of the electroencephalography-slowing Effect of Isoflurane, Sevoflurane and Desflurane, *Anesthesiology* 1999; 91: 397-405.
117. Reichle F.M., Conzen P.F.: Halogenated inhalational anaesthetics, *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology* 2003; 17 (1): 29-46.
118. Rietbrock S., Wissing H., Kuhn I., Fuhr U.: Pharmacokinetics of inhaled anesthetics in a clinical setting: description of a novel method based on routine monitoring data, *British Journal of Anesthesia* 2000; 84: 437-42.
119. Rosow C.E.: Anesthetic drug interaction: an overview, *Journal of Clinical Anesthesia* 1997; 9: 27-32.
120. Rudner R., Jałowicki P., Kawecki P.: Anestezjologia a nowoczesne techniki encefalograficzne, *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2001; 33:253-260.
121. Rudolph U., Antkowiak B.: Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics, *Nature reviews Neuroscience* 2004; 5(9): 709-20.
122. Schwab H.S., Seeberger M.D., Eger E.II et al.: Sevoflurane Decreases Bispectral Index Values More than Does Halothane at Equal MAC Multiples, *Anesthesia & Analgesia* 2004; 99: 1723-1727.
123. Schwilden H, Fechner J, Albrecht S, et al: Testing and modelling the interaction of alfentanil and propofol on the EEG. *European Journal of Anesthesiology* 2003; 20: 363-72.
124. Schwilden H.: Concepts of EEG processing: from power spectrum to bispectrum, fractals, entropies and all that, *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology* 2006; 20 (1): 31–48, 2006.
125. Sebel P.S., Lang E., Rampil I.J., White P.F. et al., A Multicenter Study of Bispectral Electroencephalogram Analysis for Monitoring Anesthetic Effect, *Anesthesia & Analgesia* 1997; 84: 891-899.

126. Sebel L.E., Richardson J.E., Singh S.P. et al.: Additive effects of sevoflurane and propofol on γ -aminobutyric acid receptor function, *Anesthesiology* 2006; 104:1176-83.
127. Sebel P.S., Glass P.S., Fletcher J.E., et al.: Reduction of the MAC of desflurane with fentanyl. *Anesthesiology* 1992;76:52-9.
128. Shim Y.H., Kersten J.R.: Preconditioning, anesthetics, and perioperative medication, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2008; 22 (1):151-165.
129. Soehle M., Ellerkmann R.K., Grube M. et al.: Comparison between Bispectral Index and Patient State Index as Measures of the Electroencephalographic Effects of Sevoflurane, *Anesthesiology* 2008; 109:799-805.
130. Smith I.: Inhalational versus intravenous anaesthesia for day surgery, *Journal of Ambulatory Surgery* 2003; 10: 89-94.
131. Snow N.H., Slack G.C.: Headspace analysis in modern gas chromatography, *Trends in analytical chemistry* 2002; 21:608-617.
132. Song D., Girish P.J., White P.F.: Titration of volatile anesthetics using Bispectral Index facilitates recovery after ambulatory anesthesia, *Anesthesiology* 1997; 87: 842-848.
133. Sooner J.M., Antognini J.F., Dutton R.C.: Inhaled anesthetics and immobility: mechanism, mysteries and Minimum Alveolar Concentration, *Anesthesia & Analgesia* 2003; 97: 718-40.
134. Spencer S.L.: Effects of Bispectral Index Monitoring on Ambulatory Anesthesia. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials and a Cost Analysis., *Anesthesiology* 2004; 101: 311-315.
135. Struys M.M., Mortier E.P.: Target-controlled administration of inhaled anaesthetics, *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology* 2001; 15(1):35-50.
136. Suchan M., Lechowicz W.: Determination of inhalation anaesthetics in blood by means of gas chromatography-mass spectrometry detection using headspace solid-phase microextraction (HS-SPME-GC-MS), *Problems of Forensic Sciences* 2010; LXXXII: 173-183.
137. Tan T., Bhinder R., Carey M. et al.: Day-Surgery Patients Anesthetized With Propofol Have Less Postoperative Pain Than Those Anesthetized With Sevoflurane, *Anesthesia & Analgesia* 2010; 111: 83-85.
138. Tonner P.H.: Balanced anaesthesia today, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2005; 19 (3):475-484.
139. Torri G., Casati A.: Cardiovascular homeostasis during inhalational general anesthesia: a clinical comparison between sevoflurane and isoflurane, *Journal of Clinical Anesthesia* 2000; 12: 117-22.

140. Turner M.J., McCulloch T.J., Kennedy R.R. et al.: Pharmacokinetics of sevoflurane uptake into brain, *Anaesthesia* 2004; 59: 1201-1206.
141. Umehara S., Tanaka M., Nishikawa T.: Effects of sevoflurane anesthesia on carotid - cardiac baroreflex responses in humans., *Anesthesia & Analgesia* 2006; 102: 38-44.
142. Urban B.W., Bleckwenn M., Barann M.: Interactions of anesthetics with their targets: Non-specific, specific or both?, *Pharmacology & Therapeutics* 2006; 111:729-770.
143. Uyanik A., Gas chromatography in anesthesia. A brief review of analytical methods and gas chromatographic detector and column systems, *Journal of Chromatography B* 1997, 693: 1-9.
144. Vuyk J., Mertens M.J., Olofsen E.: Propofol anesthesia and rational opioid selection. Determination of optimal EC₅₀-EC₉₅ propofol - opioid concentrations that assure adequate anesthesia and rapid return of consciousness, *Anesthesiology* 1997; 87: 1549-62.
145. Vuyk J., Lim T., Engbers F.H. et al.: The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in female patient. *Anesthesiology* 1995; 83: 8-22.
146. Weber N.C., Schlack W.: The concept of anaesthetic-induced cardioprotection: mechanisms of action, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2005; 19 (3):429-443.
147. Westmoreland C.L., Sebel P.S., Gropper A.: Fentanyl or alfentanil decreases the minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane in surgical patients. *Anesthesia & Analgesia* 1994; 78:23- 8.
148. Whalen F.X., Bacon D.R., Smith H.M.: Inhaled anesthetics: an historical overview, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2005; 19(3): 323-30.
149. White P.F., Ma H., Tan J. et al.: Does the Use of Electroencephalographic Bispectral Index or Auditory Evoked Potential Index Monitoring Facilitate Recovery after Desflurane Anesthesia in the Ambulatory Setting? *Anesthesiology* 2004; 100(4): 811-817.
150. White P.F.: Intravenous (non-opioid) anesthesia, *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2005; 24: 101-107.
151. Wilhelm W., Grundmann U., Van Aken H. et al.: Amulticenter comparison of isoflurane and propofol as adjuncts to remifentanyl - based anesthesia, *Journal of Clinical Anesthesia* 2000; 12: 129-35.
152. Willand M., Rudner R., Olejarczyk E., Wartak M. et al.: Próba wykorzystania analizy sygnałów EEG metodą wymiaru fraktalnego do określania stopnia zniesienia świadomości podczas indukcji znieczulenia ogólnego, *Anestezjologia Intensywna Terapia* 2008; XL, 4: 217-222.

153. Wille S.M.R., Lambert W.E.E.: Volatile substance abuse - post-mortem diagnosis, *Forensic Science International* 2004; 142:135–156.
154. Wissing H., Kuhn I., Rietbrock S, Fuhr U.: Pharmacokinetics of inhaled anesthetics in a clinical setting: comparison of desflurane, isoflurane and sevoflurane, *British Journal of Anesthesia* 2000; 84: 443-49.
155. Wobst A.H.K.: Hypnosis and Surgery: Past, Present, and Future, *Anesthesia & Analgesia* 2007; 104: 1199-208.
156. Wong D.T., Leerman J.: Factors affecting the rate of disappearance of sevoflurane in baralyme, *Canadian Journal of Anaesthesia* 1992; 39: 366-369.
157. Xu Z.Y., Wang X., Si Y.Y. et al.: Intravenous remifentanyl and propofol for gastroscopy, *Journal of Clinical Anesthesia* 2008; 20: 352-355.
158. Yang N.C., Hwang K.L., Shen C.H. et al., Simultaneous determination of fluorinated inhalation anesthetics in blood by gas chromatography-mass spectrometry combined with a headspace autosampler, *Journal of Chromatography B* 2001, 759: 307-318.
159. Yasuda N., Lockhart S.H., Eger EI II et al.: Kinetics of desflurane, isoflurane and halotan in humans, *Anesthesiology* 1991b; 74: 489-98.
160. Yasuda N., Lockhart S.H., Eger EI II et al.: Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans, *Anesthesia & Analgesia* 1991a; 72: 316-24.
161. Zając M., Jelińska A., Muszalska I. et al.: Ocena jakości substancji leczniczych i preparatów farmaceutycznych według wymagań farmakopealnych i ICH, Wydawnictwo Kontekst, Poznań 2000.
162. Żaba Z.: Monitorowanie głębokości znieczulenia, W: *Wykłady z kursu doskonalącego nr 5 organizowanego przez FEFA Ośrodek Regionalny w Poznaniu. Temat: Ośrodkowy układ nerwowy. Ból. Opieka paliatywna.* Poznań, 28 IV-1 V 2004. Wyd. pod red.: Krzysztofa Kuszy. Poznań, 2004: 21-34.

XI. WYKAZ ZAŁĄCZNIKÓW

- I. Zgoda Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań.
- II. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentek.
- III. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentek.
- IV. Inhibycyjne sigmoidalne modele E_{\max} sewofluranu.

Załącznik I. ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ NA PRZEPROWADZENIE BADAŃ



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 454/09

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentyisty (Dz. U. 1997, Nr 28, poz. 152); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2003 r. w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2003, Nr 37, poz. 500); Ustawy z dnia 4 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 ze zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 4 listopada 2008r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. Nr 201, poz. 1247), kierując się Zasadami Prawidłowego Prowadzenia Badań Klinicznych – GCP – opracowanymi w oparciu o Deklarację Helsińską.

Komisja, na posiedzeniu w dniu: 06 maja 2009 r.

rozpatrzyła wniosek, który przedstawił Pan:

prof. UM dr hab. Edmund Grześkowiak

w sprawie prowadzenia badań w

**Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu oraz w
Klinice Anestezjologii w Położnictwie i Ginekologii UM w Poznaniu**

Główny badacz: mgr farm. Magdalena Olejniczak-Rabinek

Członkowie zespołu

badawczego:

dr hab. med. Michał Gaca

prof. UM dr hab. Edmund Grześkowiak

dr med. Natalia Kokot

dr farm. Agnieszka Bienert

lek. med. Agnieszka Koziołek

Temat badań:

"Farmakokinetyka i farmakodynamika sewofluranu podczas znieczulenia ogólnego z użyciem sewofluranu i remifentanylu oraz sewofluranu i fentanylu u pacjentek poddawanych zabiegom ginekologicznym metodą laparoskopową".

Komisja wyraża zgodę na prowadzenie badań

Przewodniczący Komisji

Prof. zw. dr hab. med. Zygmunt Przybylski

Załącznik II.**WARTOŚCI PARAMETRÓW MONITOROWANYCH PODCZAS ZNIECZULENIA CAŁKOWICIE WZIEWNEGO SEWOFLURANEM U PACJENTEK.**

Tabela 2.1. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F1.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0				97	120	70	65	86,67	0
	0,5	2,7	2,2	1,3	78	130	90	58	103,33	
	1,0	2,9	2,5	1,3		90	50	86	63,33	
	1,5	2,9	2,5	1,3						
	2,0									
	2,5									
	3,0	2,8	2,3	1,3				88		
	3,5									
	4,0	2,8	2,4	1,3				90		
	4,5	2,7	2,2	1,3				90		
2	5,0	2,8	2,1	1,2	40	106	60	90	75,33	194,29
	5,5	2,8	2,1	1,3	38	102	62	90	75,33	
	6,0	2,9	2,1	1,3	34	92	56	95	68,00	
3	10,0	2,7	2,1	1,3	42	92	56	89	68,00	257,00
4	20,0	2,7	2,1	1,3	40	92	56	80	68,00	307,00
5	30,0	2,8	2,2	1,3	35	123	73	85	89,67	346,77
6	32,0	0,5	0,8	0,5	40	101	62	69	75,00	274,48
7	43,0	0,0	0,3	0,1	78	133	64	98	87,00	190,44
8	47,0				81	133	64	103	87,00	168,39

Tabela 2.2. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F2.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	7	4,3		94	101	54	115	69,67	0
	0,5	6,4	5	3	70	101	54		69,67	
	1,0	4,5	3,6	1,9	17	98	51	84	66,67	
	1,5	3,9	2,9	1,6	18	98	51	66	66,67	
	2,0	4,6	3,3	2	46	98	51	67	66,67	
	2,5	3,7	2,9	1,7	18	98	51	72	66,67	
	3,0	3,4	2,8	1,6	22	98	51	72	66,67	
	3,5					98	51	72	66,67	
	4,0	3,1	2,5	1,5	15	98	51	73	66,67	
	4,5	2,9	2,3	1,4	20	98	51	75	66,67	
2	5,0	2,9	2,3	1,3	20	98	51	75	66,67	308,17
	5,5	2,7	2,2	1,2	32	93	50	75	64,33	
	6,0	2,4	1,9	1,1	47	82	46	77	58,00	
3	10,0	2,4	1,9	1,1	61	82	46	81	58,00	269,11
4	20,0	3,1	2,3	1,3	43	105	69	81	81,00	326,82
5	30,0	2,5	2,2	1,3	39	97	56	79	69,67	309,57
6	40,0	2,4	2	1,2	58	97	51	75	66,33	263,93
7	47,0	1	1,2	0,7	63	91	50	79	63,67	207,63
8	53,0	0	0,4	0,2	89	92	51	105	64,67	134,92
9	55,0				90	112	60	101	77,33	108,16

Tabela 2.3. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F3.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krewność} [mg/L]
1	0,0	8,1	4,1	2,3	97	106	58	85	74,00	0
	0,5	7,9	4,5		84	106	58	78	74,00	
	1,0	5,0	4,2		74	106	58	80	74,00	
	1,5	5,0	3,2		76	106	58	75	74,00	
	2,0	4,8	3,2		64	106	58	76	74,00	
	2,5	4,6	3,5		47	106	58	77	74,00	
	3,0	4,3	3,2		49	106	58	87	74,00	
	3,5	4,2	3,3		39	106	58	100	74,00	
	4,0	4,0	3,8		35	106	58	93	74,00	
	4,5	3,4	3,7		1,7	36	106	58	94	
2	5,0	3,6	2,8	1,5	32	94	58	109	70,00	202,46
	5,5	3,3	2,9	1,7	29	94	58	110	70,00	
	6,0	2,3	2,6	1,5	31	85	47	112	59,67	
3	10,0	2,6	2,2	1,3	33	85	47	106	59,67	340,01
4	20,0	1,9	1,7	1,0	39	98	58	102	71,33	296,98
5	27,0	1,0	1,4	0,9	48	108	63	90	78,00	140,92
6	38,0	0	0,4	0,1	76	101	57	113	71,67	108,21
7	41,0				84	110	66	115	80,67	72,18

Tabela 2.4. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F4.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	7,7	2,6	1,5	90	128	79	130	95,33	0
	0,5	7,6	2,6	1,5	76	128	79	119	95,33	
	1,0	7,6	3,4	3,0	50	128	79	110	95,33	
	1,5	7,2	4,8	2,8	50	128	79	107	95,33	
	2,0	4,0	3,4	1,9	40	128	79	102	95,33	
	2,5	4,2	3,1	1,8	40	128	79	95	95,33	
	3,0	5,4	3,9	2,6	40	128	79	87	95,33	
	3,5	4,7	5,4	0,1	35	128	79	89	95,33	
	4,0	4,6	5,3	3,1	40	128	79	90	95,33	
	4,5	2,8	3,5	2,0	56	128	79	100	95,33	
2	5,0	2,9	2,6	1,5	42	128	79	100	95,33	314,46
	5,5	2,9	2,5	1,5	31	128	79	100	95,33	
	6,0	2,7	2,3	1,4	41	128	79	105	95,33	
3	10,0	2,6	2,3	1,3	41	102	55	101	70,67	389,12
4	20,0	2,2	1,9	1,1	39	111	71	83	84,33	334,20
5	30,0	2,5	2,0	1,2	47	107	67	79	80,33	335,09
6	40,0	2,3	2,2	1,2	40	98	60	77	72,67	312,65
7	60,0	2,4	2,2	1,3	36	93	55	75	67,67	383,20
8	78,0	1,5	1,1	0,7	42	107	61	80	76,33	179,54
9	86,0	0,1	0,4	0,2	79	111	69	105	83,00	174,41
10	90,0				82	110	76	105	87,33	160,77

Tabela 2.5. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F5.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	7,7	3,4	2,0	90	163	78	84	49,67	0
	0,5	7,9	3,8	2,2	76	163	78	83	49,67	
	1,0	8,0	3,2	1,9	50	163	78	81	49,67	
	1,5	7,6	4,6	3,6		163	78	86	49,67	
	2,0	7,1	7,2	4,2		163	78	115	49,67	
	2,5	5,3	5,5		33	163	78	115	49,67	
	3,0	7,3	5,1	3,0	33	166	70	96	38,00	
	3,5	6,9	4,8	3,6		166	70	90	38,00	
	4,0	5,8	6,3	3,7	30	166	70	81	38,00	
	4,5	5,6	4,3	3,3	34	166	70	73	38,00	
2	5,0	6,8	5,2	3,0	35	129	58	77	34,33	376,57
	5,5	5,0	3,7	2,1	32	129	58	76	34,33	
	6,0	3,4	2,7	1,6	29	129	58	74	34,33	
3	10,0	2,5	2,0	1,2	34	107	54	91	36,33	294,97
4	20,0	2,5	2,0	1,2	38	126	68	84	48,67	300,93
5	30,0	2,5	1,9	1,1	40	130	71	98	51,33	298,93
6	40,0	2,8	2,2	1,3	39	128	66	86	45,33	290,56
7	55,0	2,2	1,9	1,1	40	106	64	98	50,00	285,96
8	59,0	0,7	0,1	0,6	60	117	70	99	54,33	291,57
9	64,0	0,4	0,5	0,3	74	117	70	117	54,33	149,20
10	66,0				82	117	70	105	54,33	157,54

Tabela 2.6. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F6.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	8,4	3,9	2,8	89	124	62	90	82,67	0
	0,5	8,2	4,1	2,4	78	124	62	76	82,67	
	1,0	7,9	4,1	2,5	65	124	62	73	82,67	
	1,5	7,8	5,3	3,1	50	124	62	69	82,67	
	2,0	6,5	5,3	3,1	47	101	55	68	70,33	
	2,5	7,6	3,8	2,3	45	101	55	71	70,33	
	3,0	4,5	3,6	2,1	45	101	55	79	70,33	
	3,5	4,4	3,3	2,0	40	101	55	85	70,33	
	4,0	2,9	2,7	1,6	40	101	55	85	70,33	
	4,5	3,0	2,7	1,6	35	101	55	84	70,33	
2	5,0	2,9	2,5	1,5	38	101	55	85	70,33	289,32
	5,5	2,7	2,5	1,4	37	101	55	85	70,33	
	6,0	2,6	2,4	1,4	30	98	53	86	68,00	
3	10,0	2,3	2,0	1,2	28	98	53	82	68,00	303,70
4	20,0	2,1	1,8	1,0	29	111	71	80	84,33	326,73
5	30,0	1,8	1,5	0,9	37	119	72	81	87,67	363,77
6	40,0	1,6	1,4	0,8	27	110	62	84	78,00	330,00
7	60,0	2,4	1,8	1,0	26	120	58	95	78,67	297,94
8	83,0	1,1	1,5	0,9	27	95	54	76	67,67	285,27
9	88,0	0,0	0,3	0,2	84	107	58	105	74,33	172,01
10	93,0				96	107	58	109	74,33	179,02

Tabela 2.7. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F7.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	8,1	5,6	3,2	98	112	55	81	74,00	0
	0,5	8,1	6,1	3,6	96	112	55	80	74,00	
	1,0	7,8	2,7	1,6	90	112	55	70	74,00	
	1,5				75	112	55		74,00	
	2,0	7,6	5,8	1,9	65	112	55	80	74,00	
	2,5				48	112	55		74,00	
	3,0	7,5	4,4	2,6	40	112	55	79	74,00	
	3,5	7,3	3,9	2,5	36	112	55	78	74,00	
	4,0	4,7	3,6	2,1	30	112	55		74,00	
	4,5	3,9	3,1	1,7	28	112	55	82	74,00	
2	5,0	2,6	2,7	1,6	20	112	55	82	74,00	283,70
	5,5	2,6	2,2	1,3	17	95	53	86	67,00	
	6,0	2,4	1,9	1,1	43	95	53	88	67,00	
3	10,0	2,5	2,0	1,2	49	95	53	83	67,00	318,51
4	20,0	3,6	2,9	1,7	35	102	55	96	70,67	334,30
5	30,0	3,0	2,7	1,6	39	109	58	111	75,00	291,84
6	40,0	2,7	2,5	1,4	43	107	56	112	73,00	263,22
7	60,0	3,1	2,8	1,6	38	113	54	116	73,67	277,22
8	72,0	0,8	1,7	0,9	37	109	68	110	81,67	248,42
9	90,0	0,0	0,5	0,3	78	101	60	100	73,67	228,50
10	94,0				84	105	65	105	78,33	217,36

Tabela 2.8. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F8.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	8,1	1,6	0,9	98	103	59	96	73,67	0
	0,5	8,1	2,7	1,6	89	103	59	83	73,67	
	1,0	7,7	3,0	1,8	87	103	59	86	73,67	
	1,5	7,2	5,5	3,2	59	103	59	106	73,67	
	2,0	5,6	6,8	3,9	68	103	59	113	73,67	
	2,5	5,4	6,8	4,0	36	103	59	111	73,67	
	3,0	5,6	6,9	4,0	23	103	59	117	73,67	
	3,5	7,0	4,0	2,4	24	109	65	105	79,67	
	4,0	5,5	4,1	2,4	34	109	65	111	79,67	
	4,5	3,3	3,2	1,9	28	109	65	112	79,67	
2	5,0	3,1	2,9	1,7	35	109	65	114	79,67	334,69
	5,5	3,1	2,7	1,6	31	109	65	117	79,67	
	6,0	2,9	2,5	1,5	30	69	35	112	46,33	
3	10,0	2,7	2,4	1,4	39	84	45	108	58,00	315,25
4	20,0	2,6	2,2	1,3	46	91	51	101	64,33	333,97
5	30,0	3,6	2,9	1,7	32	91	53	94	65,67	391,18
6	32,0	1,8	2,3	1,3	36	91	53	95	65,67	295,72
7	46,0	0,0	0,4	0,2	78	89	51	108	63,67	202,63
8	50,0				83	104	57	104	72,67	122,50

Tabela 2.9. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F9.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	7,7	2,9	1,7	98	158	72	92	100,67	0
	0,5	8,0	4,2	2,5	97	158	72	96	100,67	
	1,0	7,8	5,1	2,9	69	158	72	90	100,67	
	1,5	5,8	7,5	3,5	48	158	72	93	100,67	
	2,0	6,7	5,8	3,4	40	158	72	95	100,67	
	2,5	7,0	4,5	2,7	32	158	72	85	100,67	
	3,0	5,9	5,0	3,0	43	158	72	87	100,67	
	3,5	4,7	3,7	2,2	47	158	72	79	100,67	
	4,0	3,0	3,1	1,8	45	158	72	80	100,67	
	4,5	3,2	2,5	1,5	39	158	72	81	100,67	
2	5,0	3,1	2,4	1,4	37	158	72	83	100,67	310,46
	5,5	3,0	2,3	1,4	36	92	50	80	64,00	
	6,0	2,8	2,3	1,3	32	92	50	79	64,00	
3	10,0	2,7	2,2	1,3	42	83	51	80	61,67	352,05
4	20,0	2,6	2,2	1,3	32	83	51	85	61,67	364,55
5	30,0	2,6	2,1	1,3	34	100	59	85	72,67	356,74
6	40,0	2,5	2,1	1,2	40	120	67	87	84,67	312,06
7	60,0	2,5	2,1	1,2	35	124	73	69	90,00	307,62
8	80,0	2,6	2,2	1,3	33	106	68	71	80,67	354,97
9	114,0	0,4	1,7	1,0	34	105	57	80	73,00	326,55
10	126,0	0,0	0,4	0,2	89	125	69	83	87,67	164,69
11	129,0				92	123	58	87	79,67	151,83

Tabela 2.10. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F10.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	3,3	0,86	0,8	98	105	58	97	73,67	0
	0,5	4,6	0,8	0,5	98	105	58	112	73,67	
	1,0	3,1	1,2	0,7	94	105	58	102	73,67	
	1,5	3,8	1,4	0,8	97	105	58	94	73,67	
	2,0	4,5	1,3	0,8	94	105	58	92	73,67	
	2,5	4,7	3,0	1,6	91	105	58	91	73,67	
	3,0	3,0	1,7	1,0	91	105	58	85	73,67	
	3,5	1,1	0,8	0,5	59	105	58	100	73,67	
	4,0	3,1	1,6	0,9	53	105	58	101	73,67	
	4,5	3,2	1,9	1,1	48	105	58	105	73,67	
2	5,0	3,8	1,7	1,0	40	110	70	103	83,33	325,71
	5,5	2,9	2,7	1,4	50	110	70	77	83,33	
	6,0	3,3	2,3	1,3	44	110	70	74	83,33	
3	10,0	2,8	2,3	1,4	40	84	51	77	62,00	277,34
4	20,0	2,3	1,9	1,1	43	110	72	80	84,67	376,89
5	30,0	2,7	2,2	1,3	38	112	74	82	86,67	198,50
6	40,0	2,6	2,2	1,3	37	104	63	91	76,67	208,46
7	46,0	1,2	1,6	0,9	36	105	66	81	79,00	187,58
8	55,0	0,0	0,3	0,1	82	104	66	109	78,67	166,57
9	60,0				90	104	66	99	78,67	171,26

Tabela 2.11. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F11.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	8,4	8,3	2,9	94	134	62	100	86,00	0
	0,5	8,4	2,7	1,6		134	62	102	86,00	
	1,0	8,2	2,8	1,7	92	134	62	95	86,00	
	1,5	8,0	2,6	4,5	72	134	62	89	86,00	
	2,0	8,0	5,0	2,9	23	134	62		86,00	
	2,5	7,6	5,8	3,4	35	134	62	77	86,00	
	3,0	7,4	4,7	2,8	36	134	62	87	86,00	
	3,5	5,3	4,0	2,3	24	134	62	8	86,00	
	4,0	3,3	2,9	1,7	27	134	62	80	86,00	
	4,5	3,2	2,6	1,5	32	134	62	79	86,00	
2	5,0	2,9	2,4	1,4	34	134	62	77	86,00	362,90
	5,5	2,8	2,4	1,4	31	112	55	76	74,00	
	6,0	2,8	2,3	1,4	30	112	55	75	74,00	
3	10,0	2,5	2,0	1,2	36	93	54	69	67,00	340,30
4	20,0	3,3	2,5	1,5	42	111	63	59	79,00	344,64
5	30,0	2,7	2,3	1,4	36	99	60	61	73,00	382,56
6	40,0	2,4	2,0	1,2	42	121	63	68	82,33	316,23
7	60,0	2,8	2,3	1,4	37	120	71	78	87,33	320,45
8	68,0	1,3	1,9	1,1	38	124	67	70	86,00	346,42
9	78,0	0,0	0,2	0,1	79	110	61	114	77,33	150,43
10	84,0				89	139	80	117	99,67	136,71

Tabela 2.12. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F12.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0		2,5	1,0	92	112	71	133	84,67	0
	0,5	7,9	4,4	0,4	80	112	71		84,67	
	1,0	8,1	3,1	1,8	78	112	71	130	84,67	
	1,5	7,8	4,5	2,7	65	112	71	120	84,67	
	2,0	7,5	5,4	3,1	55	112	71	114	84,67	
	2,5	7,0	5,2	2,9	34	112	71	114	84,67	
	3,0	7,0	5,1	3,2	38	112	71	112	84,67	
	3,5	7,0	6,0	3,5	28	112	71	112	84,67	
	4,0				35	112	71	95	84,67	
	4,5				27	112	71	86	84,67	
2	5,0	5,6	4,0	2,4	28	86	49	77	61,33	214,70
	5,5	4,3	3,2	1,9	25	86	49	102	61,33	
	6,0	3,0	2,8	1,6	28	86	49	107	61,33	
3	10,0	2,4	2,1	1,2	45	86	47	96	60,00	261,32
4	20,0	2,8	2,4	1,4	38	96	51	81	66,00	229,13
5	30,0	2,9	2,5	1,4	36	89	54	85	65,67	327,09
6	40,0	2,9	2,4	1,4	38	87	53	71	64,33	276,68
7	70,0	3,6	2,5	1,5	50	93	55	70	67,67	299,01
8	103,0	1,3	1,9	0,7	58	91	55	69	67,00	240,41
9	110,0	0,0	0,7	0,4	84	116	63	107	80,67	239,52
10	115,0				86	110	69	110	82,67	184,40

Tabela 2.13. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F13.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krewność} [mg/L]
1	0,0		2,1	1,4	97	131	75	94	93,67	0
	0,5	8,6	5,0	2,9	95	131	75	94	93,67	
	1,0	8,3	5,4	3,3	86	131	75	81	93,67	
	1,5	7,0	5,3	3,1	35	131	75	76	93,67	
	2,0	7,9	6,3	2,8	20	131	75	67	93,67	
	2,5	7,7	4,8	2,8	25	131	75	65	93,67	
	3,0	7,7	6,2	3,6	18	131	75	75	93,67	
	3,5	7,4	4,9	2,9	20	131	75	68	93,67	
	4,0	3,5	4,0	2,2	31	131	75	68	93,67	
	4,5	3,4	3,2	1,9	31	96	51	66	66,00	
2	5,0	3,1	2,9	1,7	20	96	51	58	66,00	352,95
	5,5	2,9	2,7	1,6	23	96	51	63	66,00	
	6,0	2,9	2,6	1,5	28	96	51	62	66,00	
3	10,0	2,6	2,3	1,3	22	108	72	69	84,00	337,50
4	20,0	2,4	2,1	1,2	28	117	66	63	83,00	275,01
5	30,0	2,4	2,1	1,2	32	111	64	66	79,67	322,54
6	40,0	2,5	2,3	1,3	33	114	76	62	88,67	259,10
7	56,0	1,0	1,7	1,1	33	91	55	58	67,00	226,68
8	65,0	0,0	0,36	0,2	75	88	50	77	62,67	145,61
9	69,0				74	128	77	94	94,00	163,16

Tabela 2.14. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R1.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	6,0	2,5	1,9	98	112	71	140	84,67	0,00
	0,5	6,3	3,0	1,8	98	112	71	134	84,67	
	1,0	7,5	3,7	2,2	92	112	71	126	84,67	
	1,5	7,4	6,4	3,7	59	112	71	115	84,67	
	2,0	7,4	5,6	3,0	24	112	71	115	84,67	
	2,5	7,7	4,3	2,5	19	112	71	114	84,67	
	3,0	6,6	4,9	2,9	22	112	71	114	84,67	
	3,5	3,8	3,7	2,2	17	112	71	105	84,67	
	4,0	3,2	3,1	1,8	20	112	71	96	84,67	
	4,5	3,1	2,8	1,7	22	54	23	91	33,33	
2	5,0	3,0	2,7	1,6	21	48	19	87	28,67	222,98
	5,5	2,0	2,6	1,5	22	48	19	84	28,67	
	6,0	1,8	2,2	1,3	22	43	20	83	27,67	
3	10,0	1,0	1,3	0,7	40	44	24	80	30,67	249,25
4	20,0	2,5	2,0	1,2	39	101	57	83	71,67	314,76
5	30,0	2,6	2,3	1,3	35	78	37	80	50,67	258,83
6	40,0	2,0	1,8	1,1	33	61	29	72	39,67	261,07
7	41,0	0,9	1,4	0,8	40	88	51	71	63,33	231,08
8	51,0	0,0	0,34	0,2	83	88	54	130	65,33	82,82
9	52,0				90	106	55	110	72,00	72,92

Tabela 2.15. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R2.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	8,2	2,0	1,1	97	125	68	80	87	0
	0,5	8,4	1,8	1,1	98	125	68	88	87	
	1,0	8,1	5,6	3,3	92	125	68	77	87	
	1,5	7,0	5,1	2,8	43	125	68	81	87	
	2,0	6,8	4,8	2,7	37	125	68	77	87	
	2,5	7,1	5,0	3,0	29	125	68	70	87	
	3,0	6,0	7,2	4,2	23	125	68	69	87	
	3,5	7,5	5,5	2,5	25	125	68	65	87	
	4,0	4,3	3,4	2,0	24	125	68	77	87	
	4,5	3,3	2,9	1,7	29	99	51	79	67	
2	5,0	3,2	2,6	1,5	29	99	51	79	67	220,98
	5,5	3,0	2,4	1,4	27	99	51	80	67	
	6,0	2,8	2,3	1,3	26	99	51	81	67	
3	10,0	2,5	2,0	1,2	30	118	64	83	82	245,53
4	20,0	2,8	2,3	1,3	24	108	56	63	73,33	357,81
5	30,0	2,6	2,1	1,3	28	93	48	64	63	307,17
6	40,0	2,5	2,1	1,2	27	90	47	62	61,33	298,89
7	60,0	2,5	2,2	1,3	34	76	38	60	50,67	237,04
8	80,0	2,5	2,2	1,3	32	77	40	58	52,33	234,32
9	83,0	0,0	1,0	0,8	35	77	42	56	53,67	239,28
10	104,0	0,0	0,4	0,2	89	110	56	83	74,00	120,49
11	106,0				90	138	79	90	98,67	112,92

Tabela 2.16. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R3.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	8,90	2,10	1,20	90	115	58	80	77,00	0
	0,5	8,90	6,50	2,60	87	115	58	80	77,00	
	1,0	8,90	5,50	3,20	85	115	58	86	77,00	
	1,5	8,60	6,70	3,10	41	115	58	76	77,00	
	2,0	7,30	5,20	3,00	29	115	58	79	77,00	
	2,5	7,60	5,20	3,70	19	115	58	92	77,00	
	3,0	8,10	3,60	2,20	29	115	58	120	77,00	
	3,5	5,00	3,40	2,00	27	115	58	122	77,00	
	4,0	3,00	2,50	1,40	27	115	58	120	77,00	
2	4,5	2,90	2,30	1,30	30	115	58	115	77,00	221,16
	5,0	2,80	2,10	1,20	23	115	58	108	77,00	
	5,5	2,70	2,00	1,20	23	111	62	120	78,33	
3	6,0	2,60	2,00	1,20	26	111	62	105	78,33	173,86
	10,0	2,60	2,00	1,20	46	92	50	70	64,00	
4	20,0	2,50	2,10	1,20	44	87	54	75	65,00	225,26
5	30,0	2,60	2,20	1,30	42	83	50	69	61,00	291,92
6	40,0	2,40	2,10	1,20	40	77	52	70	60,33	201,57
7	50,0	0,64	1,30	0,80	46	81	51	64	61,00	260,64
8	63,0	0,00	0,32	0,20	78	132	73	92	92,67	91,27
9	68,0				83	125	67	100	86,33	86,38

Tabela 2.17. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R4.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	8,6	3,4	2,0	93	114	75	70	88,00	0
	0,5	8,9	5,6	3,3	80	114	75	80	88,00	
	1,0	6,8	4,8	2,9	69	114	75	71	88,00	
	1,5	7,9	4,1	2,4	34	114	75	68	88,00	
	2,0	8,2	5,6	3,3	33	96	58	91	70,67	
	2,5	-	-	-	28	96	58	98	70,67	
	3,0	5,5	4,0	2,5	21	96	58	115	70,67	
	3,5	4,4	3,3	1,9	16	96	58	105	70,67	
	4,0	3,6	2,8	1,6	16	96	58	93	70,67	
	4,5	3,2	2,5	1,5	18	96	58	90	70,67	
2	5,0	3,0	2,4	1,4	20	96	58	88	70,67	265,50
	5,5	2,9	2,3	1,4	17	96	58	84	70,67	
	6,0	2,8	2,3	1,3	20	96	58	80	70,67	
3	10,0	2,6	2,2	1,3	27	84	48	72	60,00	341,49
4	20,0	2,8	2,2	1,3	30	91	54	62	66,33	347,52
5	30,0	2,8	2,2	1,3	28	92	51	63	64,67	332,27
6	40,0	2,7	2,2	1,3	30	93	54	64	67,00	355,95
7	42,0	2,6	2,8	1,3	27	90	51	68	64,00	353,14
8	59,0	0,0	0,2	0,1	79	95	58	90	70,33	159,91
9	60,0				88	95	59	88	71,00	169,76

Tabela 2.18. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R5.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	BD	2,1	1,2	93	120	70	100	86,67	0
	0,5	8,3	4,3	2,6	87	120	70	101	86,67	
	1,0	8,3	4,4	2,6	31	120	70	98	86,67	
	1,5	8,0	5,0	3,0	35	120	70	108	86,67	
	2,0	8,0	6,3	3,7	23	120	70	109	86,67	
	2,5	7,9	3,9	2,4	29	120	70	110	86,67	
	3,0	5,3	4,2	2,5	32	120	70	114	86,67	
	3,5	4,9	3,9	2,3	29	120	70	112	86,67	
	4,0	3,8	3,4	2,0	30	120	70	110	86,67	
	4,5	3,6	3,2	1,9	31	85	53	105	63,67	
2	5,0	3,5	3,0	1,7	29	85	53	91	63,67	248,57
	5,5	3,1	2,8	1,6	26	85	53	96	63,67	
	6,0	2,9	2,6	1,5	34	85	53	94	63,67	
3	10,0	2,4	2,2	1,3	32	91	51	92	64,33	311,10
4	20,0	2,7	2,2	1,3	44	128	76	101	93,33	312,10
5	30,0	2,7	2,3	1,3	42	87	50	81	62,33	254,77
6	40,0	2,9	2,5	1,5	35	82	54	71	63,33	251,63
7	55,0	2,3	2,2	1,3	37	77	51	71	59,67	277,12
8	59,0	1,0	1,9	1,1	38	86	51	73	62,67	283,16
9	71,0	0,0	0,3	0,2	90	102	58	98	72,67	122,07
10	73,0				91	102	58	104	72,67	129,73

Tabela 2.19. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R6.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	8,2	2,0	1,1	98	125	80	116	95,00	0
	0,5	8,5	3,1	1,8	97	125	80	111	95,00	
	1,0	7,4	8,5	5,0	65	125	80	96	95,00	
	1,5	8,0	5,9	3,7	29	125	80	98	95,00	
	2,0	7,8	6,1	3,6	22	125	80	97	95,00	
	2,5	7,3	4,9	3,0	20	111	65	112	80,33	
	3,0	5,0	4,2	2,4	30	111	65	118	80,33	
	3,5	3,3	3,0	1,8	22	111	65	122	80,33	
	4,0	2,9	2,8	1,7	21	99	52	117	67,67	
	4,5	2,9	2,6	1,5	25	99	52	115	67,67	
2	5,0	2,9	2,5	1,5	28	99	52	109	67,67	367,34
	5,5	2,8	2,4	1,4	22	99	52	106	67,67	
	6,0	2,8	2,4	1,4	25	94	55	100	68,00	
3	10,0	2,6	2,1	1,2	39	95	68	84	77,00	305,71
4	20,0	2,7	2,3	1,3	40	92	54	85	66,67	353,93
5	30,0	2,7	2,4	1,4	30	86	48	84	60,67	308,27
6	40,0	2,8	2,4	1,4	29	88	52	81	64,00	247,59
7	55,0	2,8	2,4	1,4	24	77	41	75	53,00	287,73
8	58,0	0,2	1,4	0,8	37	72	34	74	46,67	263,88
9	71,0	0,0	0,3	0,2	85	89	52	87	64,33	168,45
10	72,0				87	89	52	110	64,33	156,30

Tabela 2.20. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R7.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	7,6	2,0	1,1	98	101	64	72	76,33	0
	0,5	7,8	3,0	1,7	97	101	64	84	76,33	
	1,0	7,9	3,5	2,1	94	101	64	70	76,33	
	1,5	6,8	8,0	4,6	86	101	64	65	76,33	
	2,0	6,1	4,3	3,3	61	101	64	63	76,33	
	2,5	BD	BD	4,4	38	101	64	68	76,33	
	3,0	4,5	3,8	1,9	41	101	64	101	76,33	
	3,5	5,3	3,6	2,1	24	101	64	90	76,33	
	4,0	4,0	3,3	2,0	31	101	64	80	76,33	
	4,5	3,1	2,8	1,6	32	89	51	73	63,67	
2	5,0	3,0	2,5	1,5	33	89	51	68	63,67	168,70
	5,5	2,9	2,6	1,5	36	89	51	61	63,67	
	6,0	2,8	2,5	1,5	34	89	51	60	63,67	
3	10,0	2,6	2,2	1,3	33	83	50	63	61,00	219,70
4	20,0	2,5	2,1	1,2	33	105	67	71	79,67	274,40
5	30,0	2,6	2,3	1,3	30	81	52	63	61,67	359,66
6	40,0	2,5	2,2	1,3	30	79	51	58	60,33	307,94
7	54,0	0,9	1,9	1,0	31	70	40	56	50,00	302,89
8	69,0	0,0	0,3	0,2	83	88	53	93	64,67	101,31
9	70,0				89	118	83	93	94,67	103,93

Tabela 2.21. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R8.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	8,4	3,6	2,1	95	113	60	93	77,67	0
	0,5	7,8	3,4	2,0	72	113	60	86	77,67	
	1,0	7,4	5,5	3,3	46	113	60	83	77,67	
	1,5	7,5	7,8	4,6	33	113	60	83	77,67	
	2,0	6,8	4,1	2,4	27	113	60	81	77,67	
	2,5	3,4	4,0	2,4	22	113	60	92	77,67	
	3,0	3,2	2,9	1,7	23	113	60	98	77,67	
	3,5	2,9	2,5	1,5	25	113	60	100	77,67	
	4,0	2,8	2,4	1,4	34	113	60	95	77,67	
	4,5	2,8	2,3	1,4	25	113	60	90	77,67	
2	5,0	2,7	2,3	1,3	25	82	47	87	58,67	162,41
	5,5	2,6	2,2	1,3	25	82	47	85	58,67	
	6,0	2,5	2,2	1,3	25	82	47	83	58,67	
3	10,0	2,6	2,2	1,3	30	77	47	84	57,00	229,07
4	20,0	2,5	2,2	1,3	29	84	49	73	60,67	270,19
5	30,0	2,5	2,3	1,3	30	83	46	71	58,33	362,89
6	40,0	2,6	2,3	1,3	28	75	44	68	54,33	303,87
7	49,0	0,2	1,7	1,0	30	81	47	66	58,33	298,57
8	62,0		0,2	0,1	74	85	51	77	62,33	107,52
9	62,5				88	90	52	87	64,67	103,93

Tabela 2.22. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R9.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	6,3	1,9	1,7	98	102	64	83	76,67	0
	0,5	7,4	2,5	1,5	95	102	64	74	76,67	
	1,0	8,2	2,7	2,8	67	102	64	69	76,67	
	1,5	5,4	7,5	4,4	63	102	64	71	76,67	
	2,0	7,2	4,5	4,3	56	102	64	67	76,67	
	2,5	5,4	4,1	2,4	47	102	64	62	76,67	
	3,0	5,1	3,8	2,3	40	102	64	75	76,67	
	3,5	3,2	3,4	2,0	33	102	64	84	76,67	
	4,0	3,5	3,1	1,8	27	102	64	88	76,67	
	4,5	3,0	2,8	1,6	30	102	64	87	76,67	
2	5,0	2,9	2,5	1,4	29	70	35	85	46,67	195,82
	5,5	2,7	2,4	1,4	30	70	35	86	46,67	
	6,0	2,5	2,3	1,3	32	70	35	87	46,67	
3	10,0	2,2	2,0	1,1	43	76	46	80	56,00	180,07
4	20,0	2,8	2,4	1,4	33	77	52	80	60,33	233,31
5	30,0	2,7	2,4	1,4	29	78	48	68	58,00	225,42
6	33,0	0,4	1,6	0,9	31	78	48	70	58,00	207,51
7	49,0	0,0	0,1	0,1	82	85	59	82	67,67	52,33
8	49,5				91	85	59	79	67,67	54,26

Tabela 2.23. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R10.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	7,6	3,2	1,9	96	115	59	94	77,67	0
	0,5	7,5	4,4	2,5	93	115	59	92	77,67	
	1,0	7,8	6,3	3,7	48	115	59	83	77,67	
	1,5	7,5	6,4	3,7	32	115	59	86	77,67	
	2,0	7,5	4,6	2,6	35	115	59	94	77,67	
	2,5	6,1	5,0	2,8	29	115	59	105	77,67	
	3,0	4,4	3,6	2,1	34	115	59	107	77,67	
	3,5	3,8	3,1	1,8	36	115	59	106	77,67	
	4,0	3,1	2,7	1,6	38	115	59	102	77,67	
	4,5	2,9	2,5	1,5	41	78	37	82	50,67	
2	5,0	2,6	2,4	1,4	32	78	38	91	51,33	293,98
	5,5	2,5	2,3	1,3	30	78	37	91	50,67	
	6,0	2,6	2,2	1,3	34	78	37	92	50,67	
3	10,0	2,3	2,0	1,2	29	92	42	85	58,67	306,94
4	20,0	2,2	2,0	1,2	35	89	50	87	63,00	301,00
5	22	1,1	1,2	0,7	34	84	42	81	56,00	207,94
6	43	0,0	0,2	0,1	82	96	56	100	69,33	57,94
7	45				89	98	60	92	72,67	43,26

Tabela 2.24. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R11.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	8,3	2,1	1,2	96	115	68	90	83,67	0
	0,5	8,4	4,7	2,0	92	115	68	94	83,67	
	1,0	7,8	4,5	2,5	59	115	68	87	83,67	
	1,5	7,3	5,7	3,4	47	115	68	94	83,67	
	2,0	7,8	4,3	2,5	35	115	68	102	83,67	
	2,5	3,0	4,0	2,2	30	115	68	100	83,67	
	3,0	3,4	3,0	1,8	24	115	68	99	83,67	
	3,5	3,2	2,9	1,7	22	70	44	96	52,67	
	4,0	3,0	2,8	1,6	20	70	44	82	52,67	
	4,5	2,9	2,6	1,5	22	70	44	79	52,67	
2	5,0	2,9	2,6	1,5	21	70	44	77	52,67	268,20
	5,5	2,6	2,4	1,4	22	58	33	84	41,33	
	6,0	2,5	2,3	1,3	25	58	33	85	41,33	
3	10,0	2,0	1,8	1,1	26	93	58	84	69,67	258,21
4	20,0	1,8	1,6	0,9	50	109	63	82	78,33	242,46
5	30,0	2,7	2,2	1,3	30	111	61	89	77,67	378,16
6	40,0	2,7	2,3	1,4	27	98	56	86	70,00	339,49
7	55,0	2,8	2,4	1,4	28	84	49	86	60,67	347,06
8	61,0	2,3	2,1	1,2	26	83	48	84	59,67	327,33
9	71,0	0,0	0,3	0,2	74	90	52	88	64,67	149,15
10	73,0				84	92	60	87	70,67	152,17

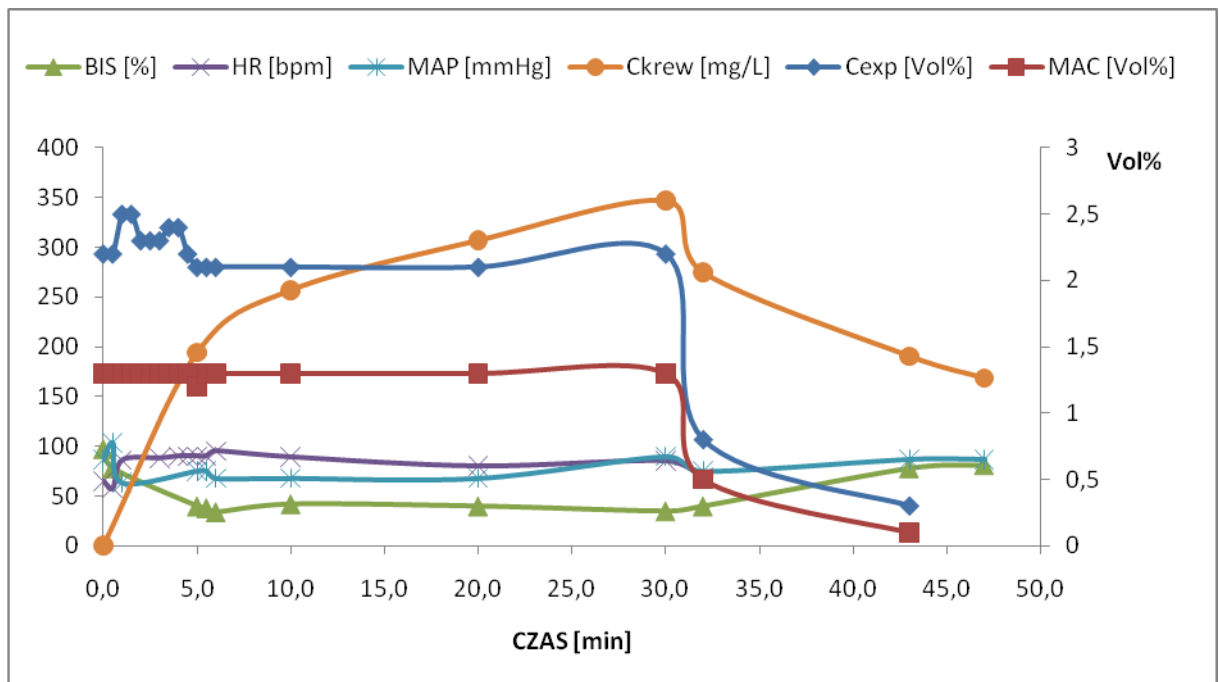
Tabela 2.25. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R12.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	7,6	3,1	1,8	98	126	74	112	91,33	0
	0,5	7,3	3,5	1,9	95	126	74	104	91,33	
	1,0	7,9	5,4	3,2	80	126	74	95	91,33	
	1,5	7,8	7,0	4,1	51	126	74	77	91,33	
	2,0	7,2	4,4	2,6	36	126	74	82	91,33	
	2,5	-	-	-	52	126	74	85	91,33	
	3,0	4,6	3,8	2,1	59	113	66	92	81,67	
	3,5	3,0	2,8	1,6	33	113	66	94	81,67	
	4,0	3,0	2,6	1,5	32	113	66	95	81,67	
	4,5	2,8	2,5	1,5	30	113	66	90	81,67	
2	5,0	2,8	2,4	1,4	36	113	66	88	81,67	279,18
	5,5	2,7	2,3	1,4	33	113	66	86	81,67	
	6,0	2,7	2,3	1,3	32	113	66	64	81,67	
3	10,0	2,7	2,2	1,3	38	83	49	56	60,33	272,01
4	20,0	2,5	2,2	1,3	37	83	52	-	62,33	297,56
5	23,0	1,7	1,0	1,0	35	77	46	56	56,33	299,22
6	35,0	0,1	0,1	0,2	84	91	59	70	69,67	70,38
7	36,5				93	91	59	114	69,67	75,67

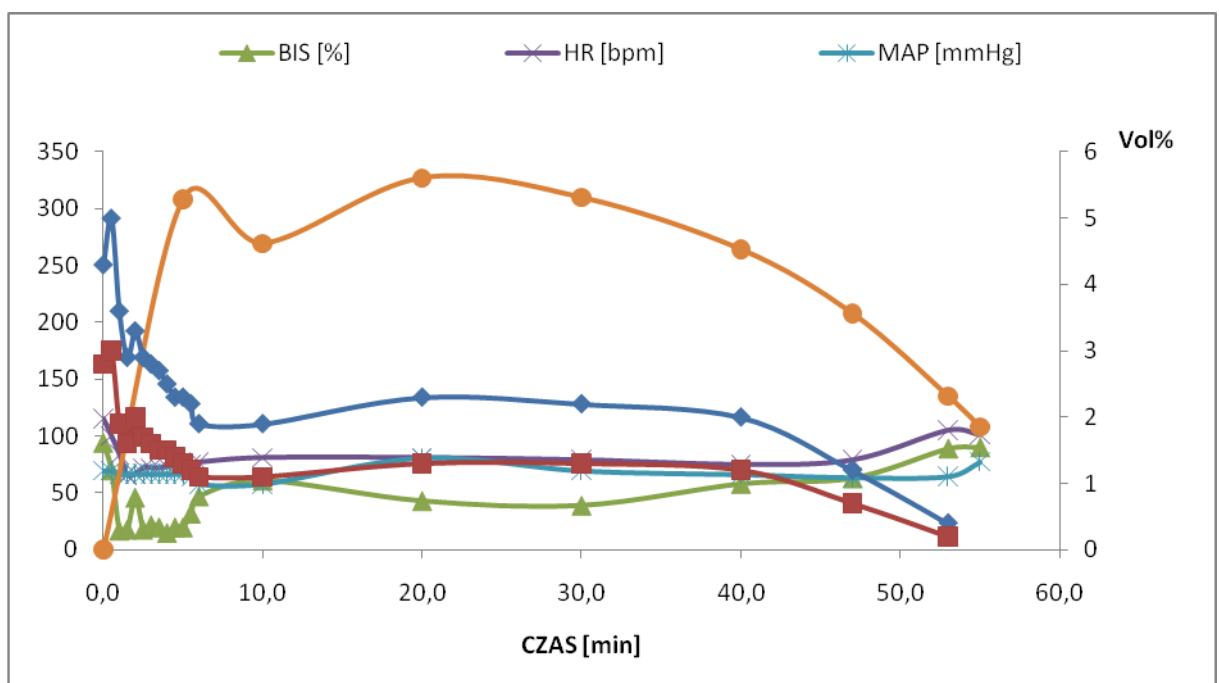
Tabela 2.26. Wartości parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R13.

Pobranie nr	MONITOROWANE PARAMETRY									
	Czas [min]	C _{INS} [Vol%]	C _{EXP} [Vol%]	MAC [Vol%]	BIS [%]	SBP [mmHg]	DBP [mmHg]	HR [bpm]	MAP [mmHg]	C _{krew} [mg/L]
1	0,0	6,0	2,5	1,9	98	112	71	140	84,67	0
	0,5	6,3	3,0	1,8	98	112	71	134	84,67	
	1,0	7,5	3,7	2,2	92	112	71	126	84,67	
	1,5	7,4	6,4	3,7	59	112	71	115	84,67	
	2,0	7,4	5,6	3,0	24	112	71	115	84,67	
	2,5	7,7	4,3	2,5	19	112	71	114	84,67	
	3,0	6,6	4,9	2,9	22	112	71	114	84,67	
	3,5	3,8	3,7	2,2	17	112	71	105	84,67	
	4,0	3,2	3,1	1,8	20	112	71	96	84,67	
	4,5	3,1	2,8	1,7	22	54	23	91	33,33	
2	5,0	3,0	2,7	1,6	21	48	19	87	28,67	222,98
	5,5	2,0	2,6	1,5	22	48	19	84	28,67	
	6,0	1,8	2,2	1,3	22	43	20	83	27,67	
3	10,0	1,0	1,3	0,7	40	44	24	80	30,67	249,25
4	20,0	2,5	2,0	1,2	39	101	57	83	71,67	314,76
5	30,0	2,6	2,3	1,3	35	78	37	80	50,67	258,83
6	40,0	2,0	1,8	1,1	33	61	29	72	39,67	261,07
7	41,0	0,9	1,4	0,8	40	88	51	71	63,33	231,08
8	51,0	0,0	0,3	0,2	83	88	54	130	65,33	82,82
9	52,0				90	106	55	110	72,00	72,92

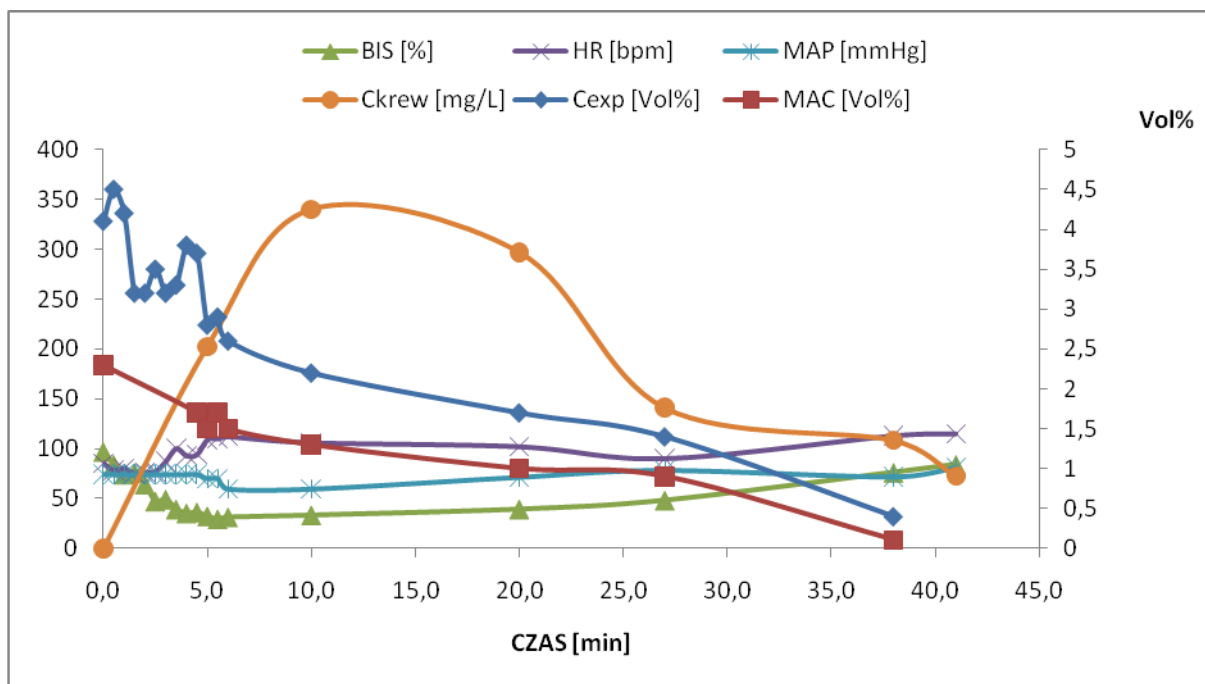
ZMIANY PARAMETRÓW MONITOROWANYCH PODCZAS ZNIECZULENIA CAŁKOWICIE WZIEWNEGO SEWOFLURANEM U PACJENTEK.



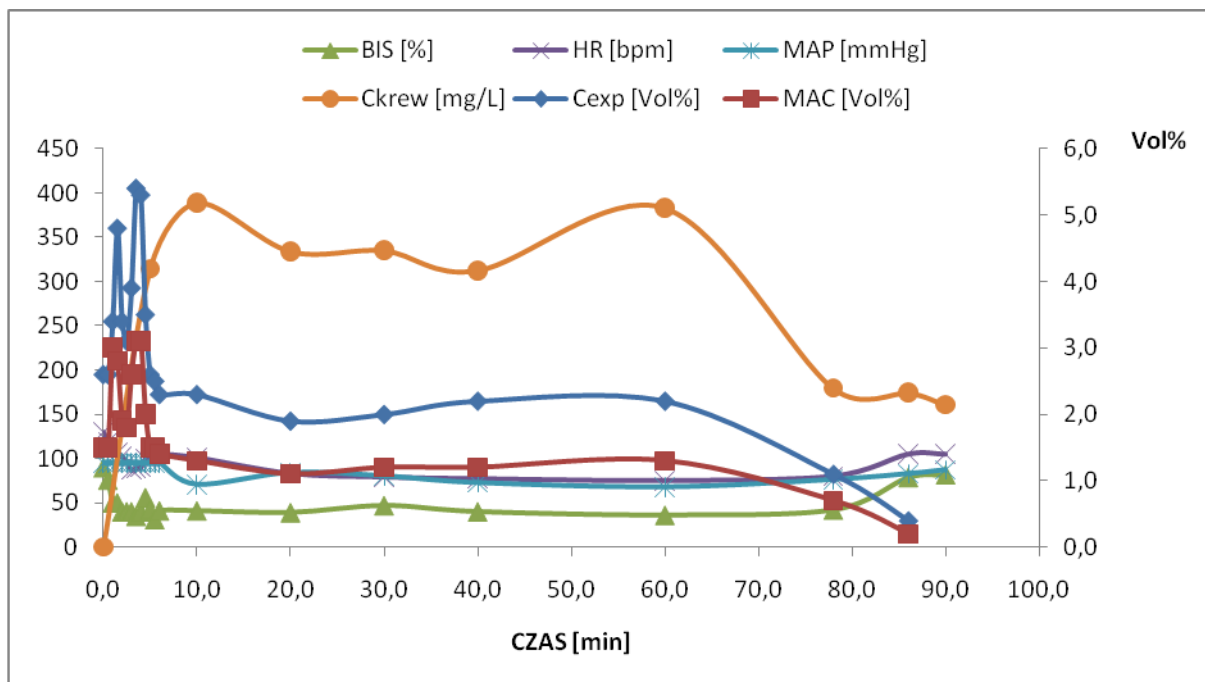
Rycina 3.1. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F1.



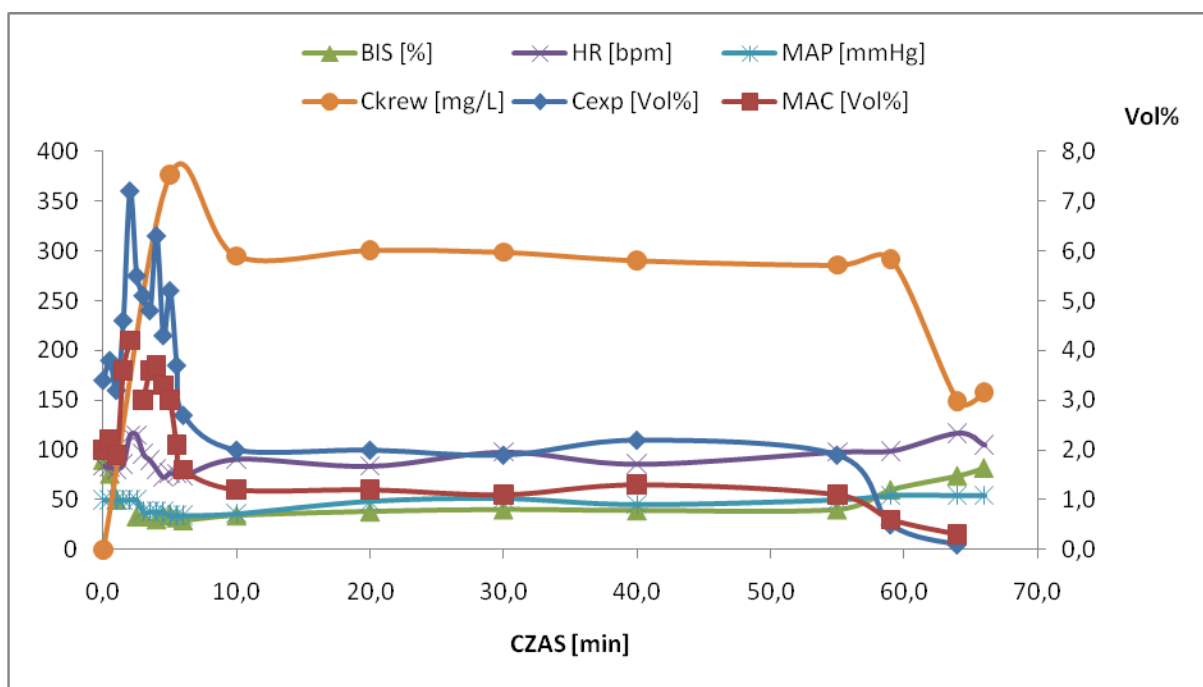
Rycina 3.2. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F2.



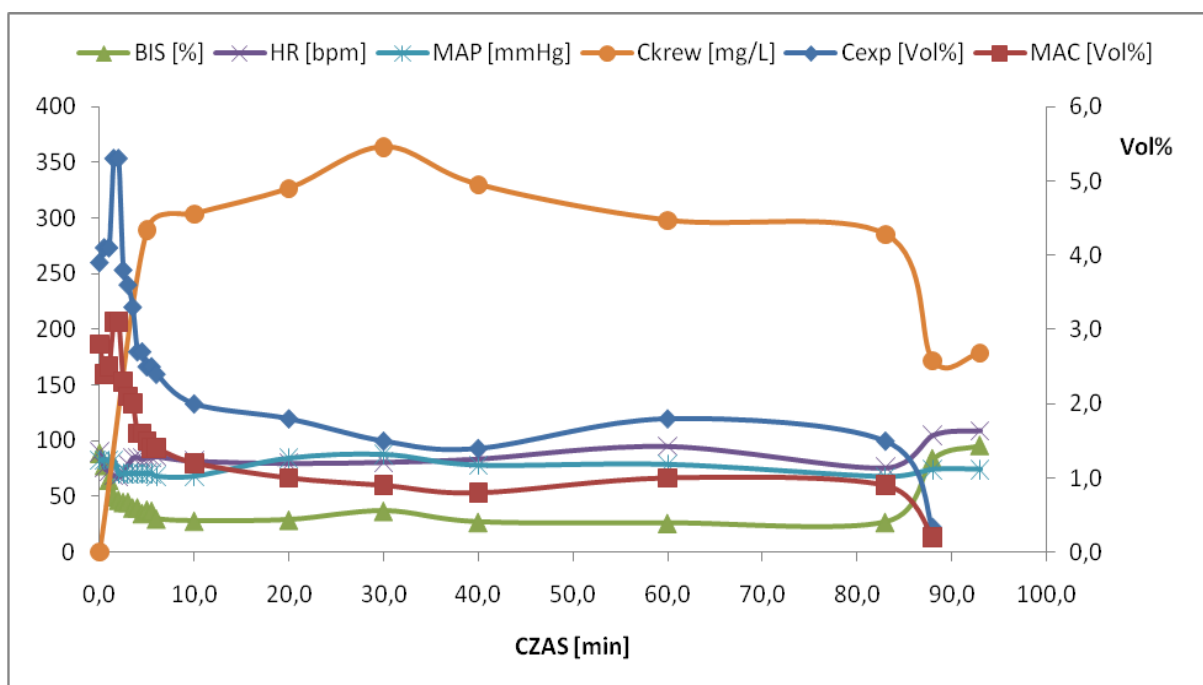
Rycina 3.3. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F3.



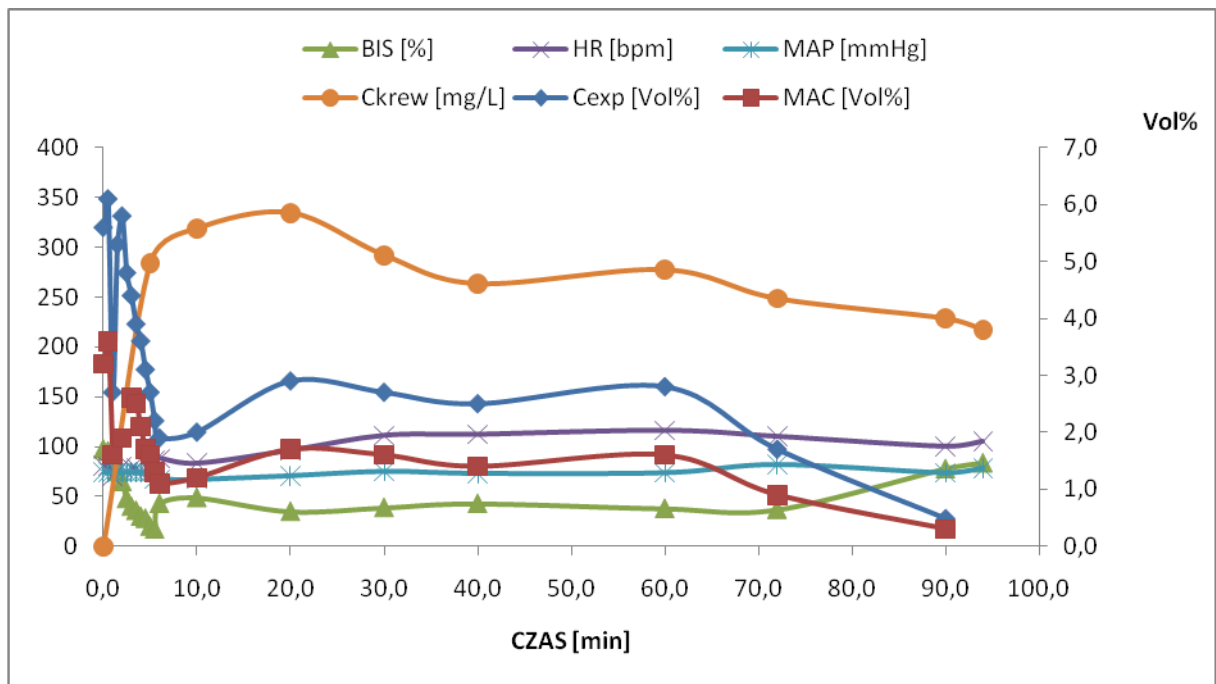
Rycina 3.4. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F4.



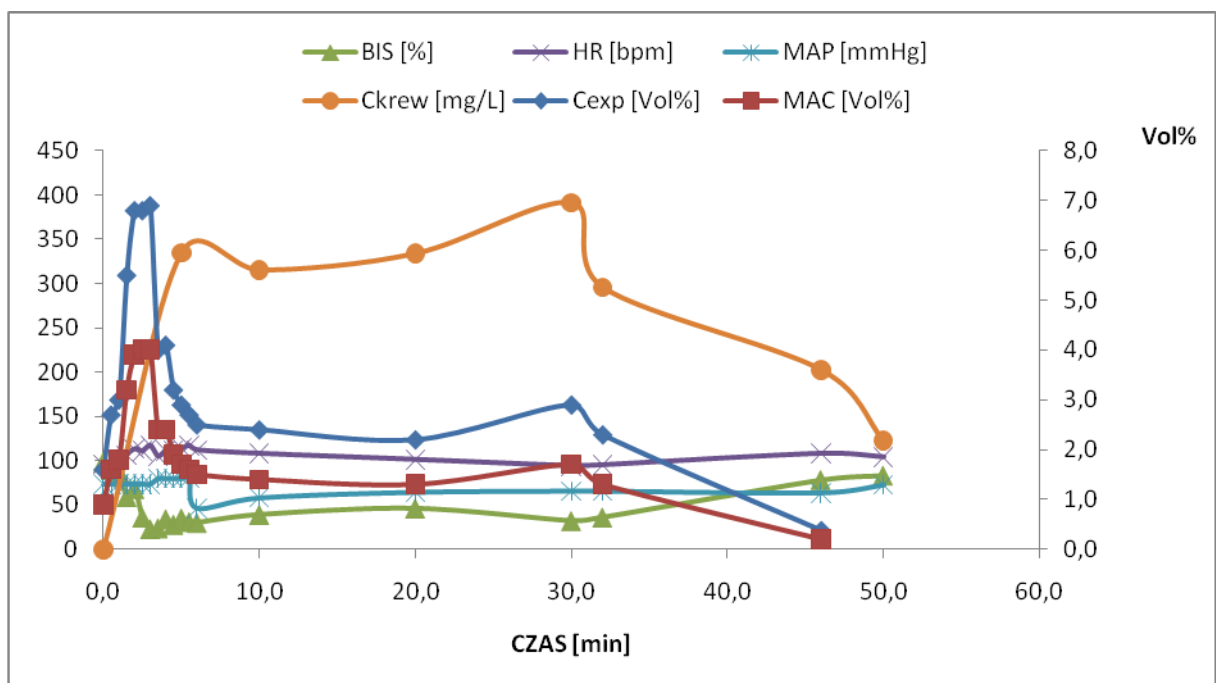
Rycina 3.5. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F5.



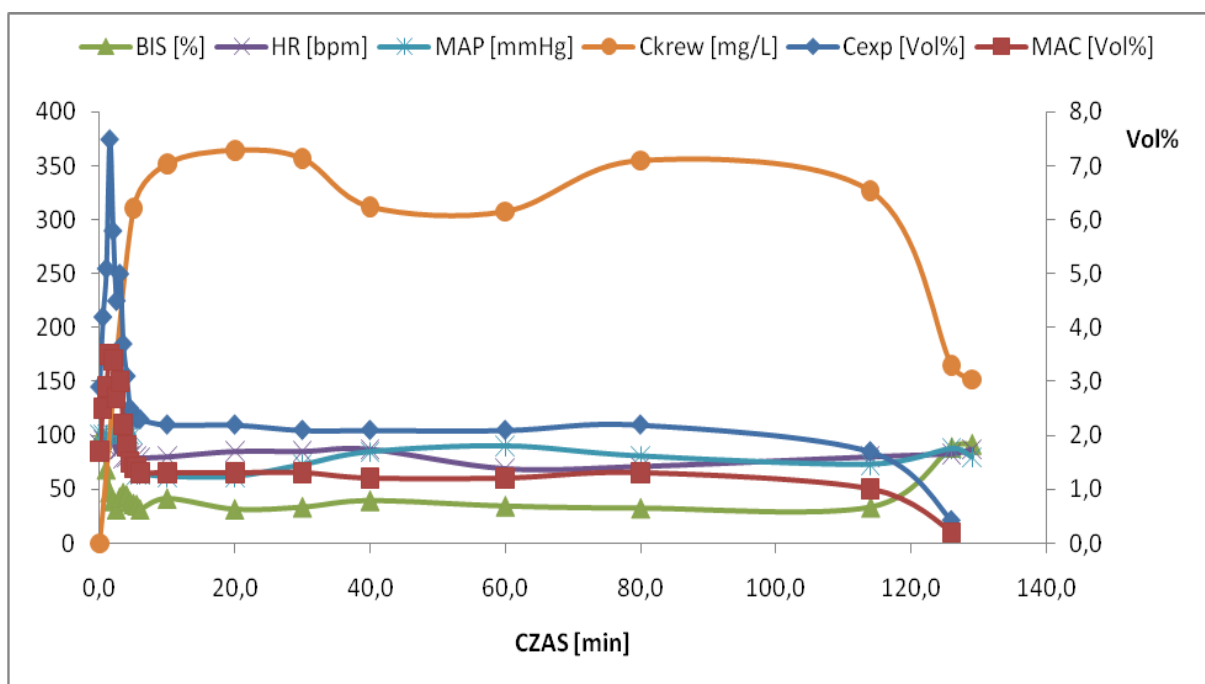
Rycina 3.6. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F6.



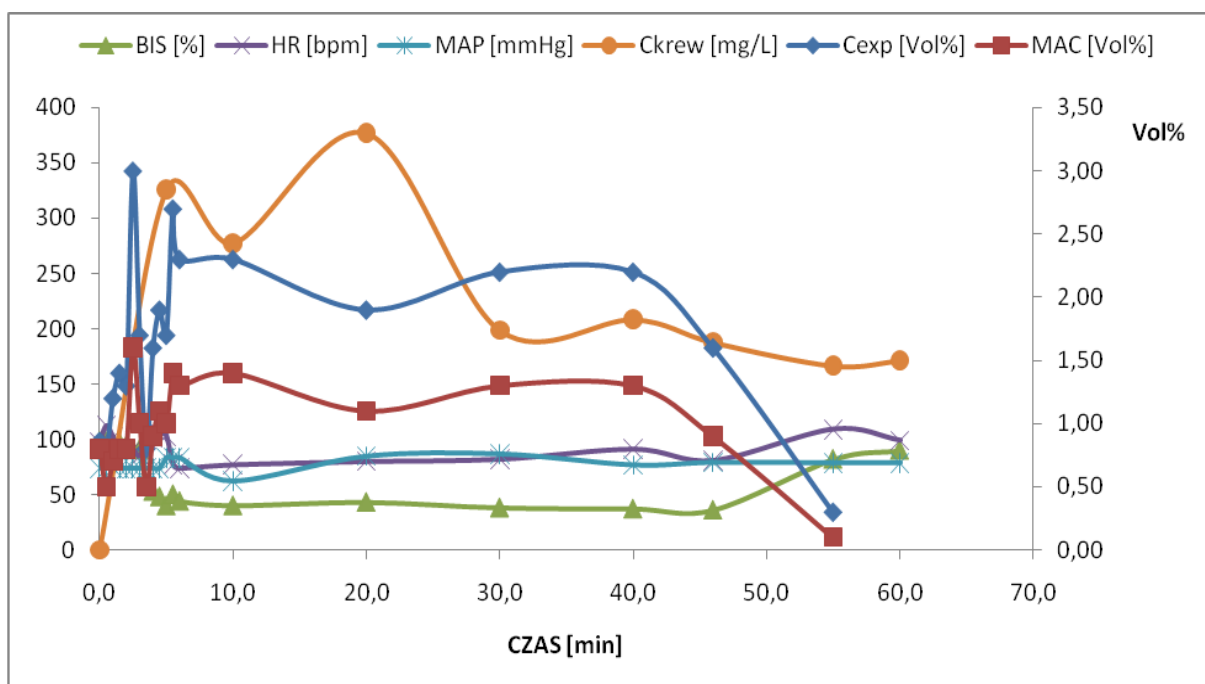
Rycina 3.7. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F7.



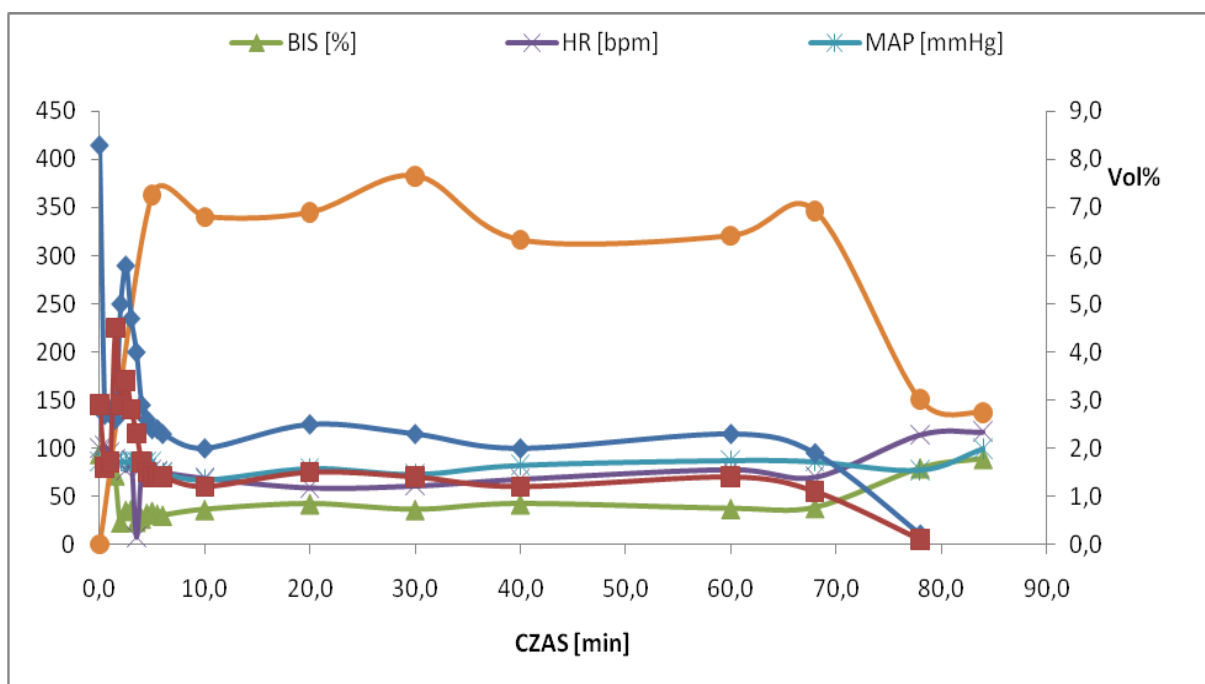
Rycina 3.8. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F8.



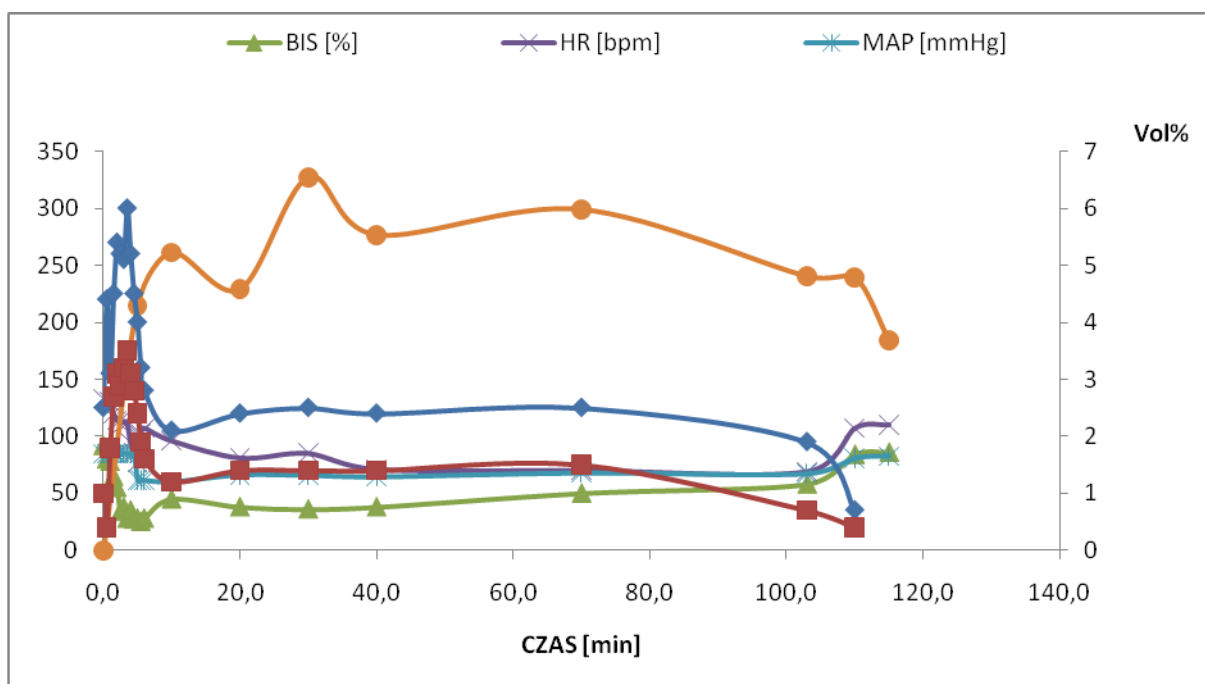
Rycina 3.9. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F9.



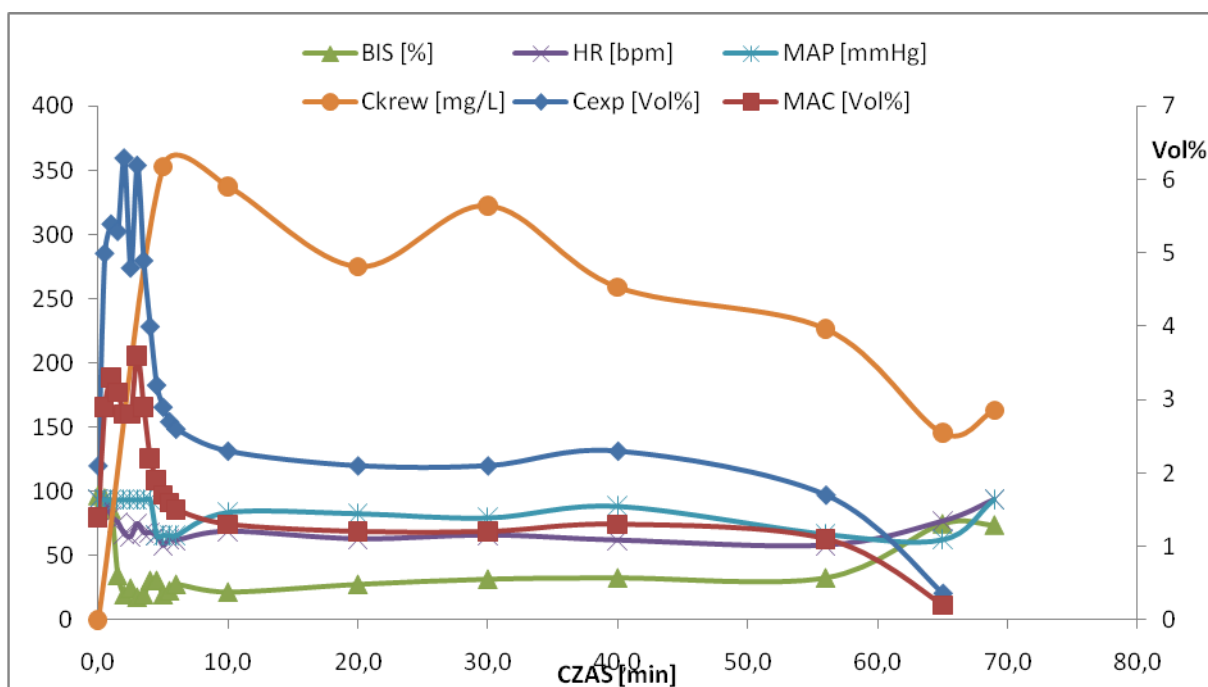
Rycina 3.10. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F10.



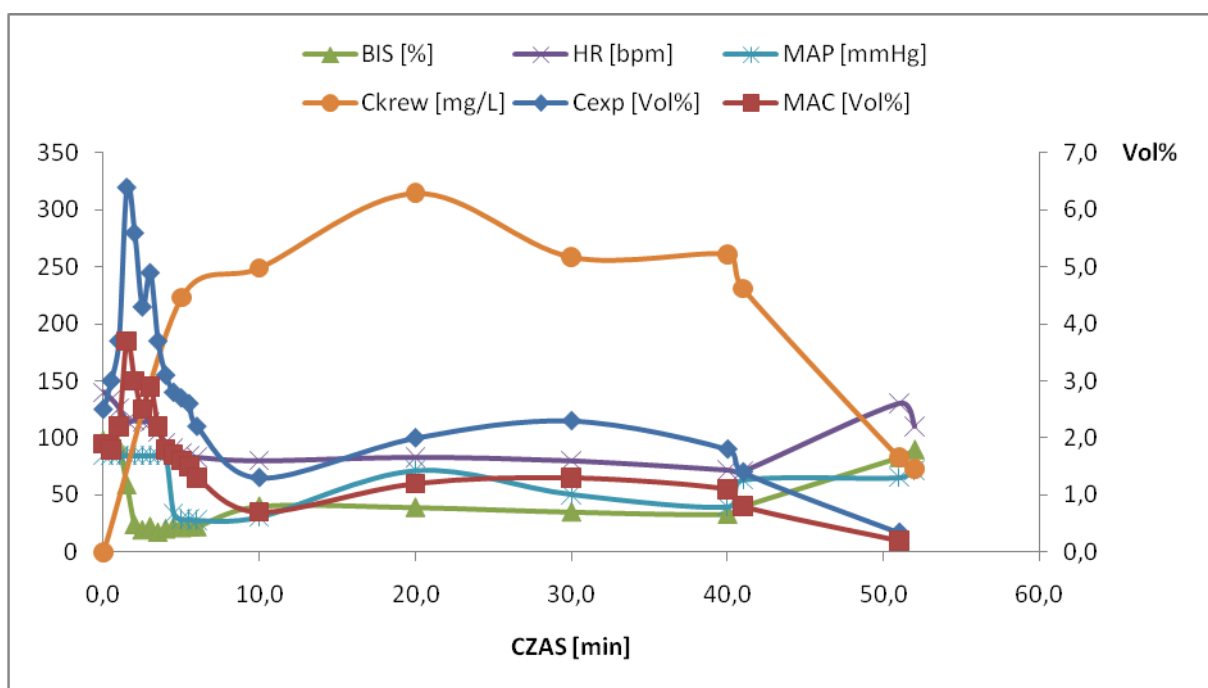
Rycina 3.11. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F11.



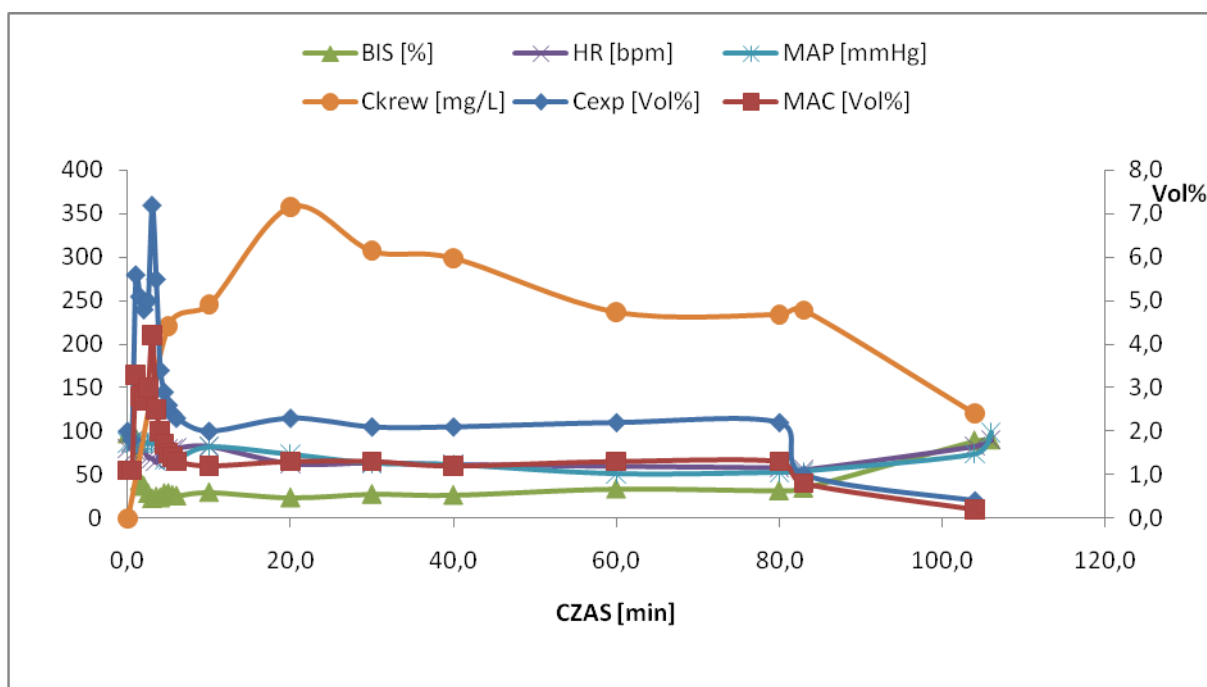
Rycina 3.12. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki F12.



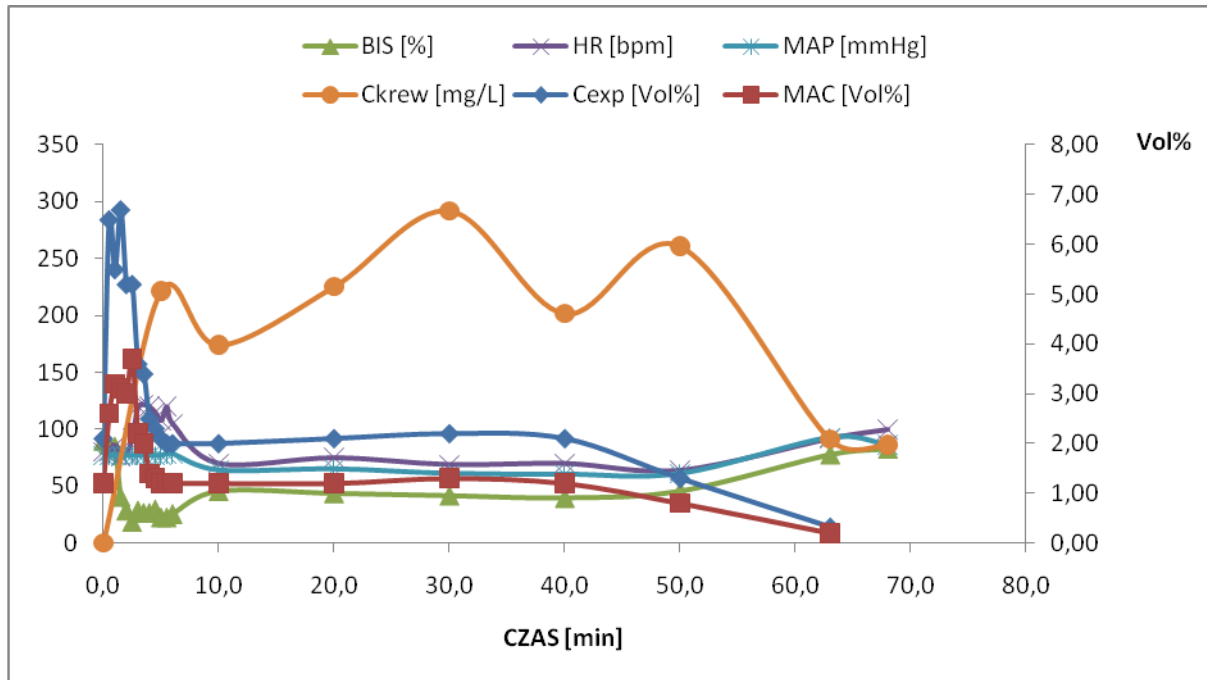
Rycina 3.13. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowitego wzięwnego sewofluranem u pacjentki F13.



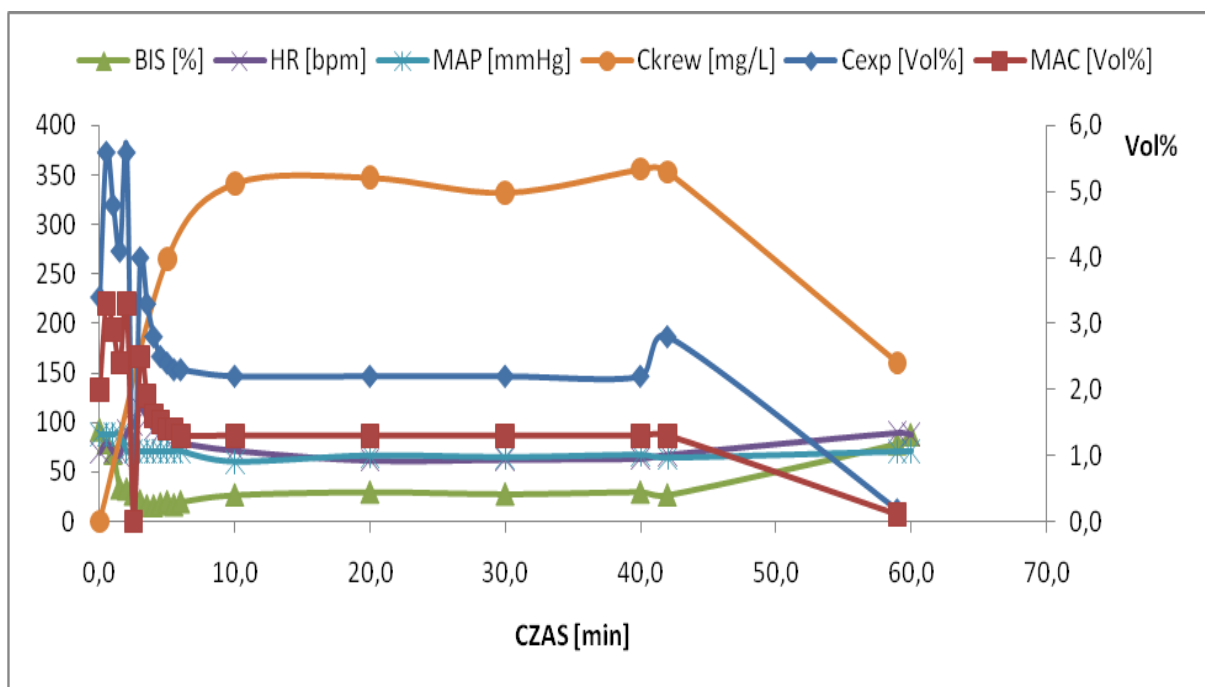
Rycina 3.14. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowitego wzięwnego sewofluranem u pacjentki R1.



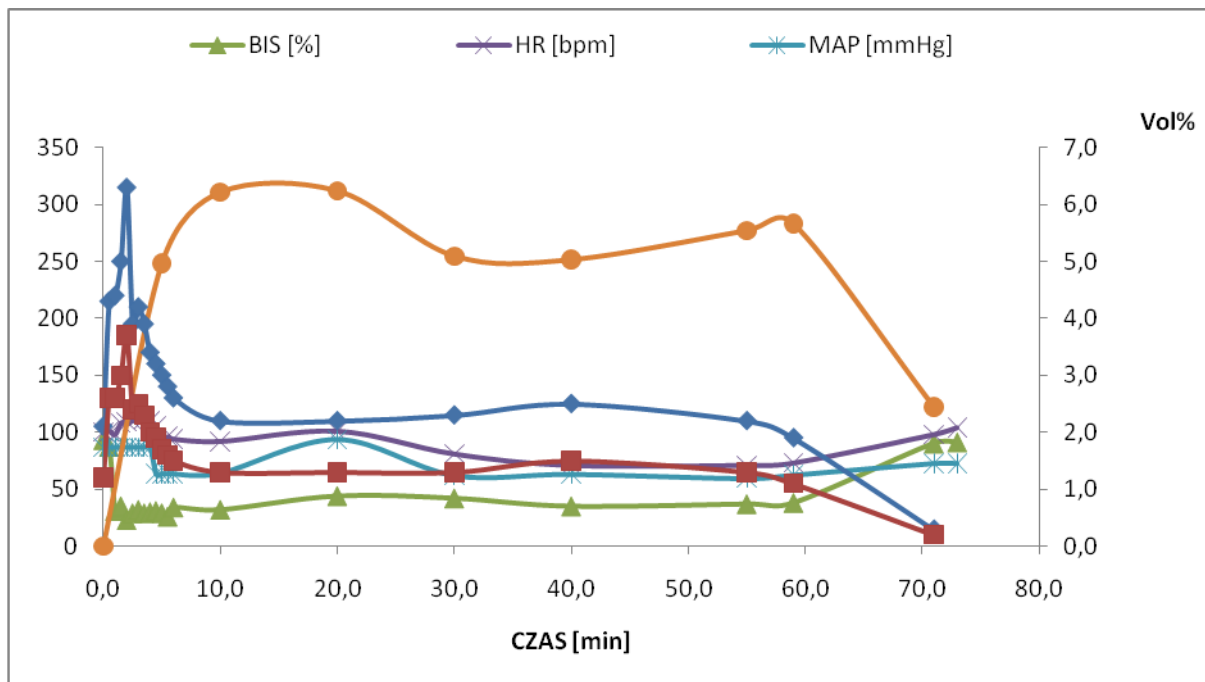
Rycina 3.15. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowitego wzięwnego sewofluranem u pacjentki R2.



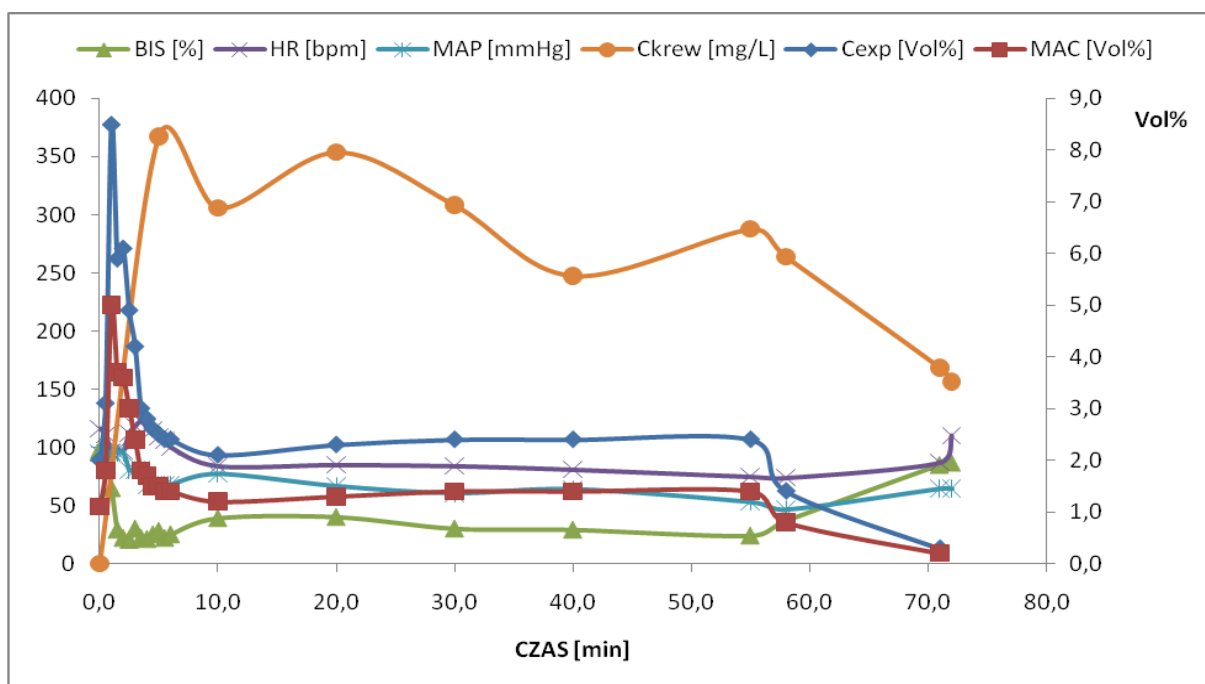
Rycina 3.16. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowitego wzięwnego sewofluranem u pacjentki R3.



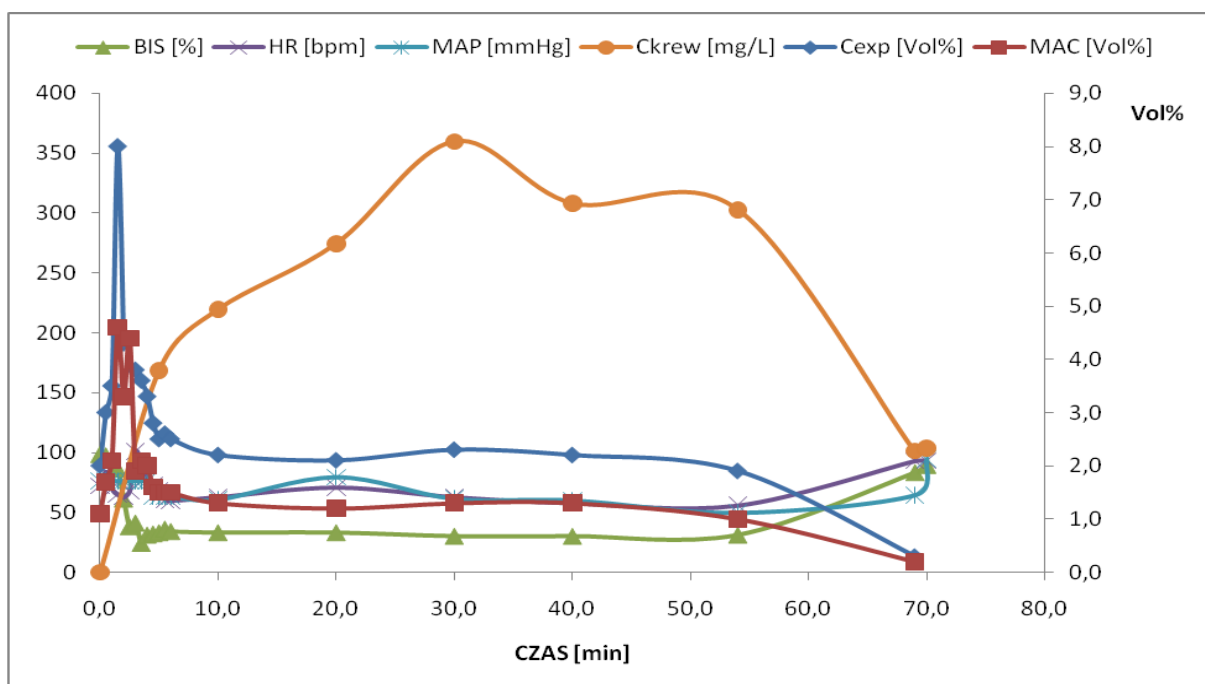
Rycina 3.17. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowitego wzięwnego sewofluranem u pacjentki R4.



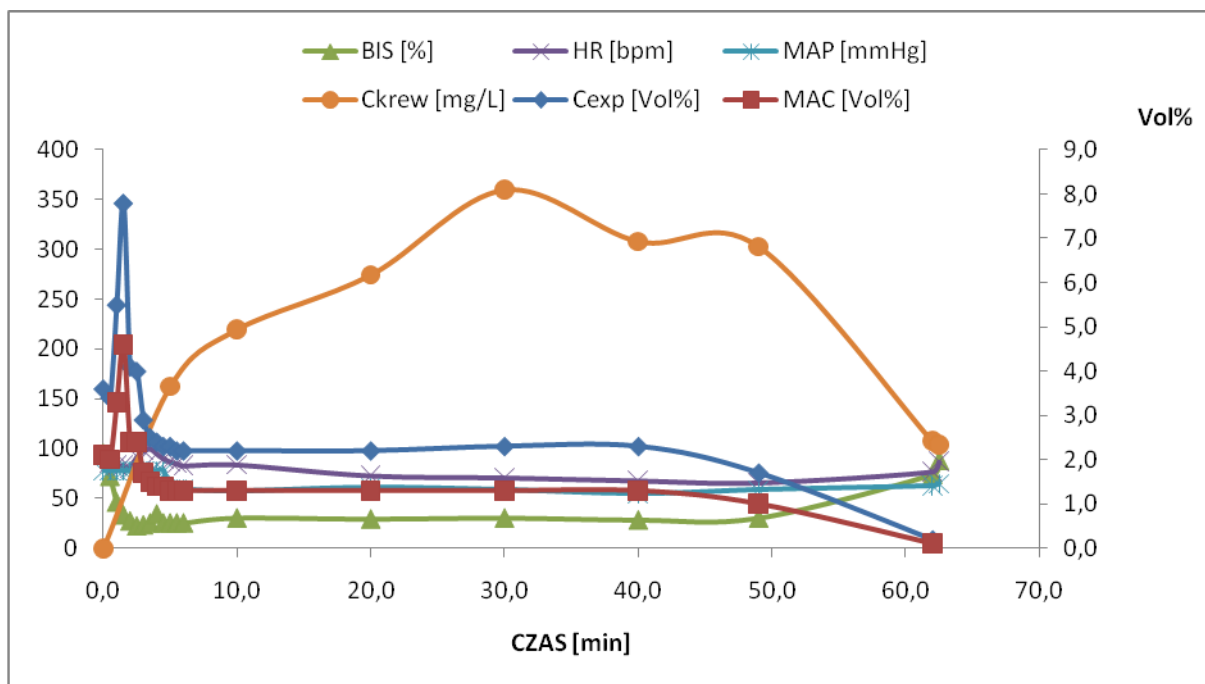
Rycina 3.18. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowitego wzięwnego sewofluranem u pacjentki R5.



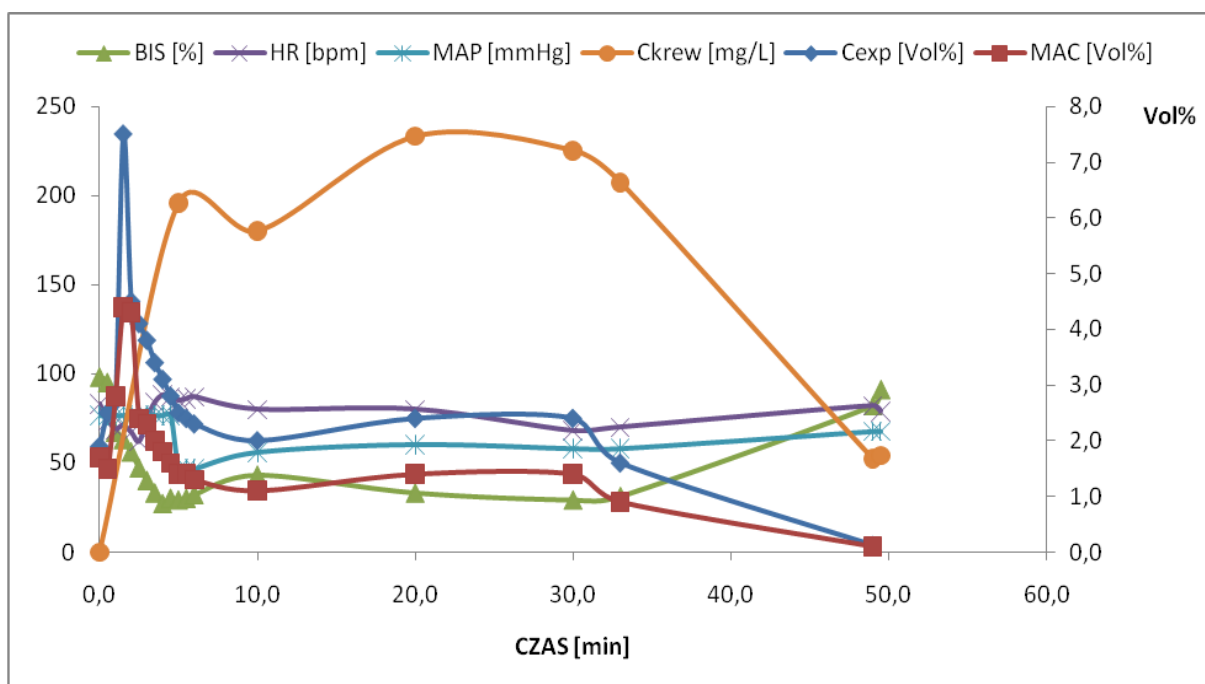
Rycina 3.19. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowitego wzięwnego sewofluranem u pacjentki R6.



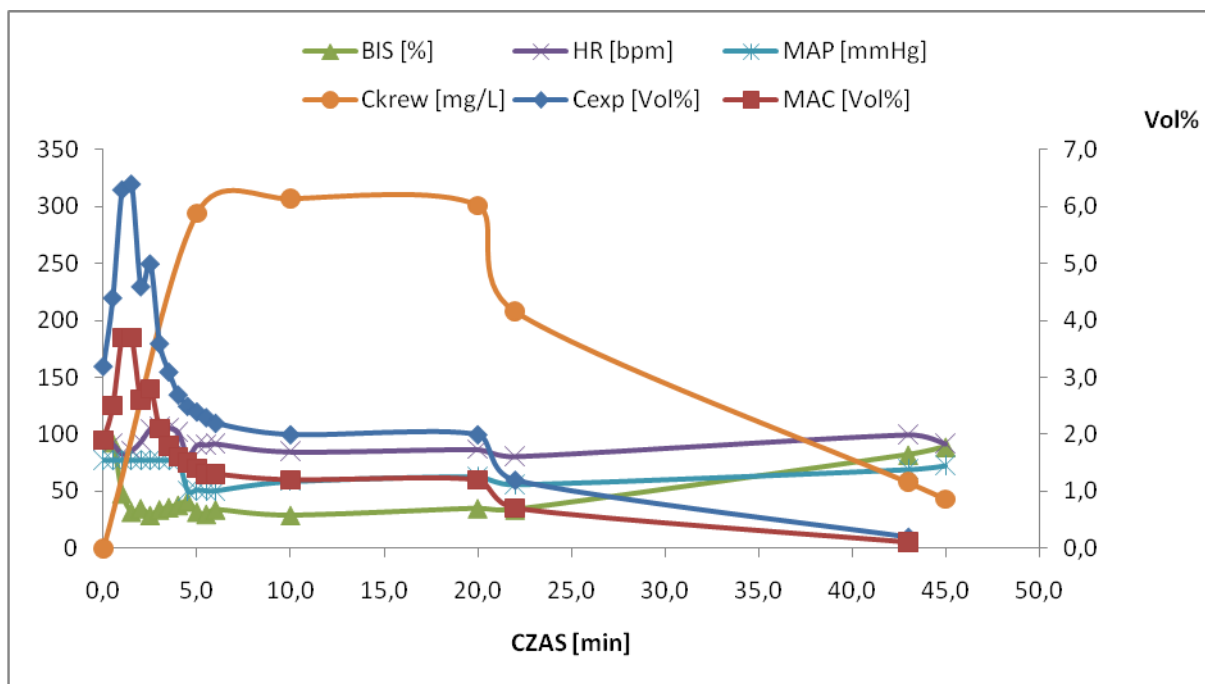
Rycina 3.20. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowitego wzięwnego sewofluranem u pacjentki R7.



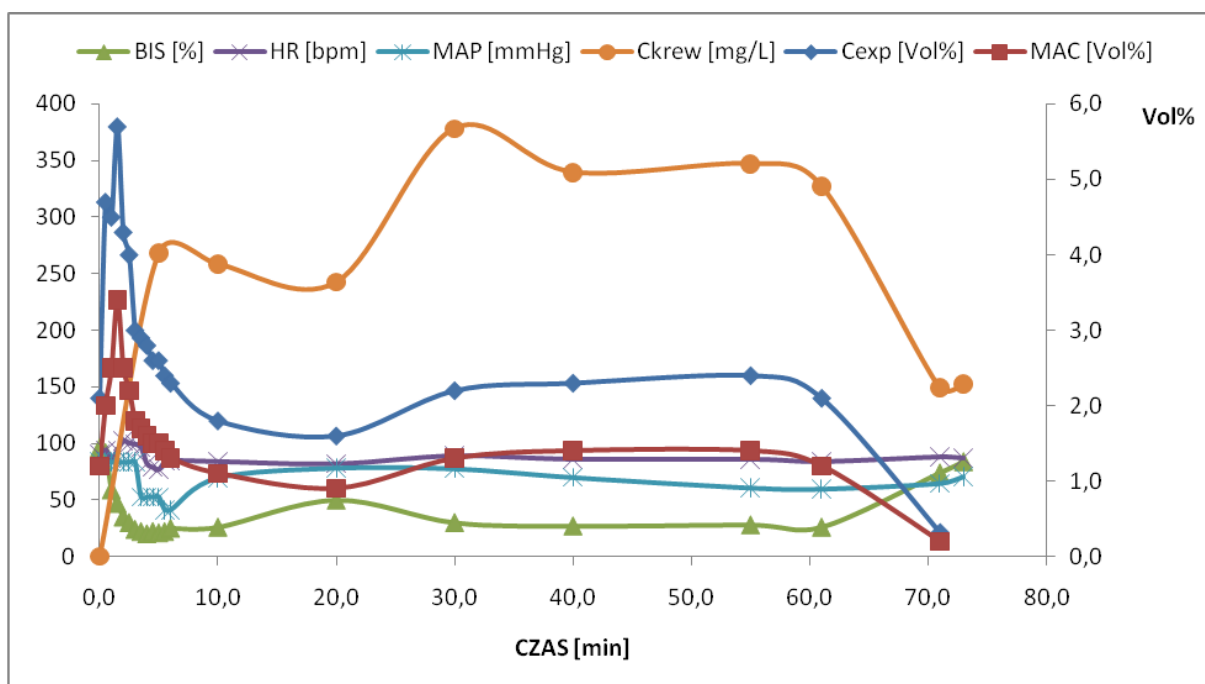
Rycina 3.21. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R8.



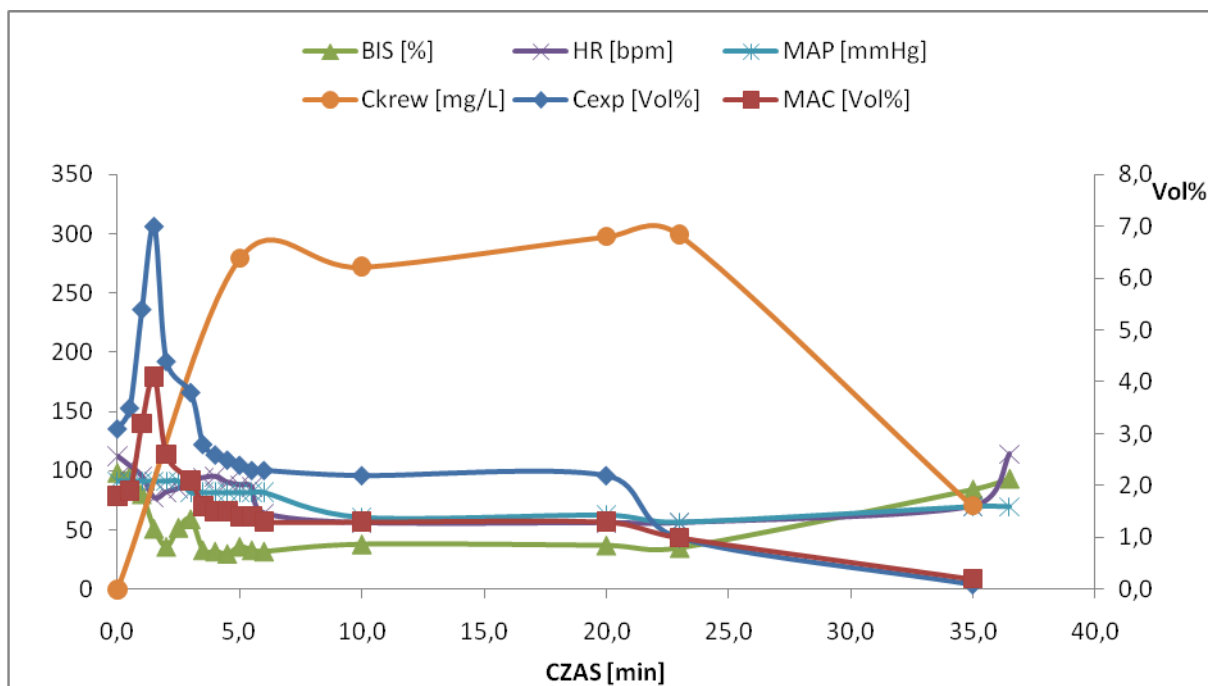
Rycina 3.22. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R9.



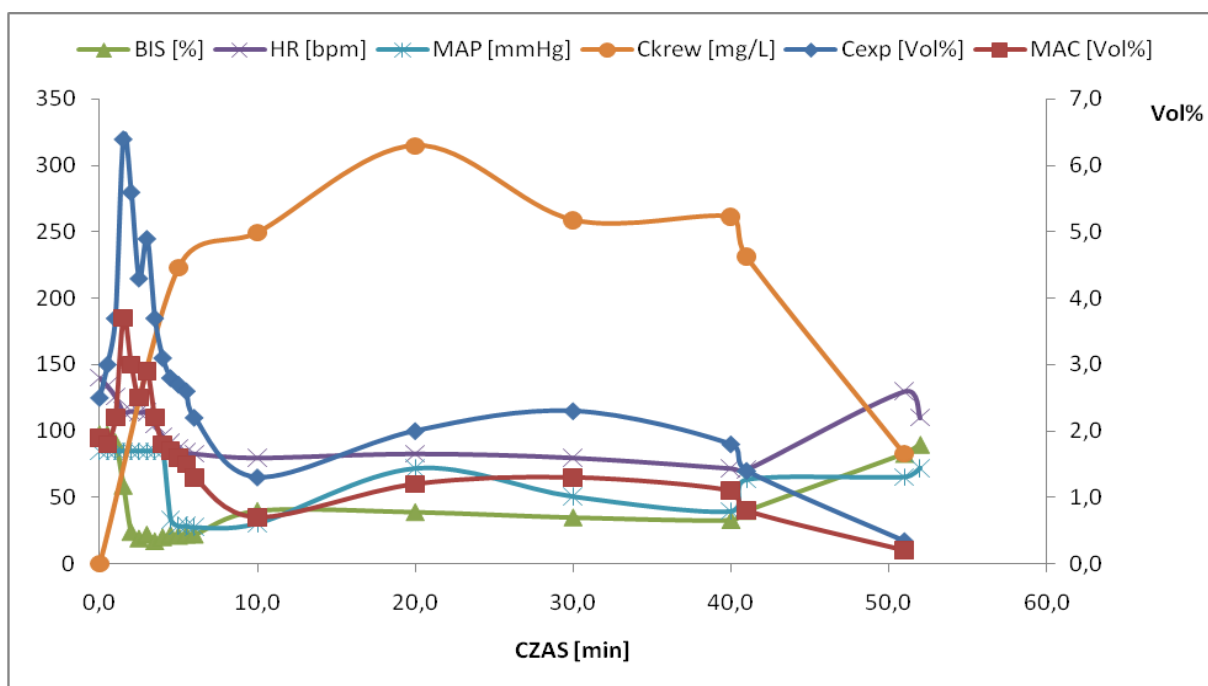
Rycina 3.23. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R10.



Rycina 3.24. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R11.



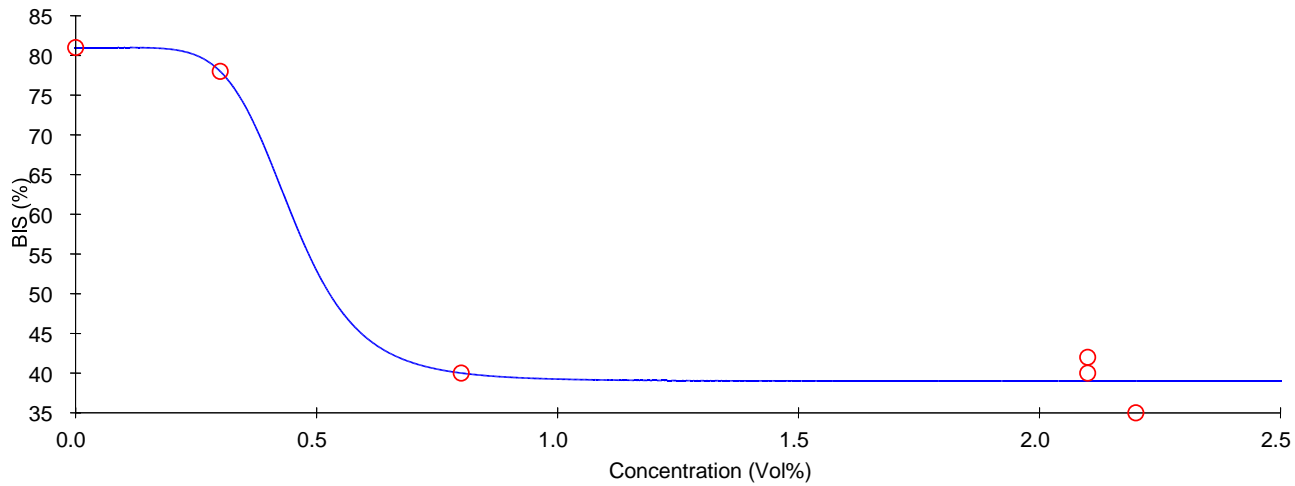
Rycina 3.25. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R12.



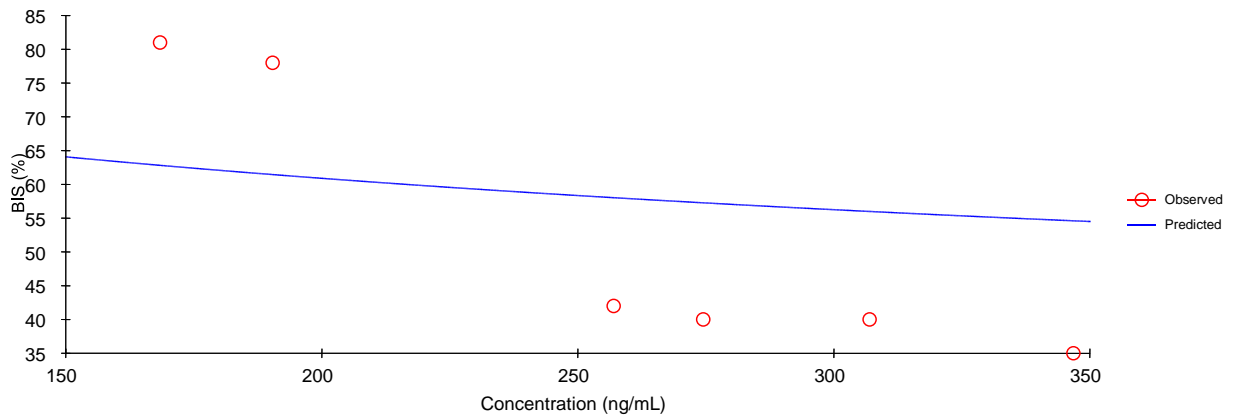
Rycina 3.26. Zmiany parametrów monitorowanych podczas znieczulenia całkowicie wziewnego sewofluranem u pacjentki R13.

ZAŁĄCZNIK IV.

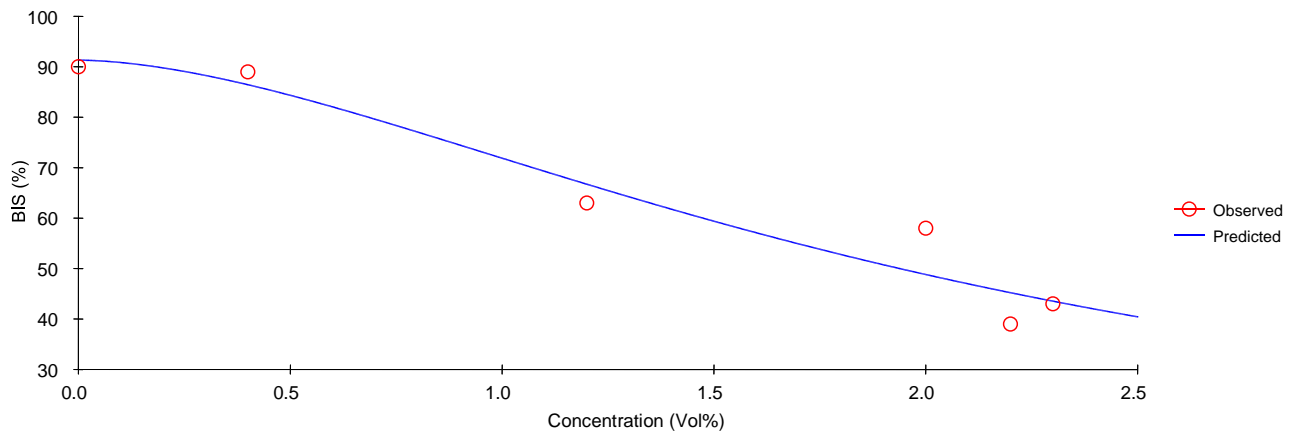
INHIBICYJNE MODELE E_{max} SEWOFLURANU.



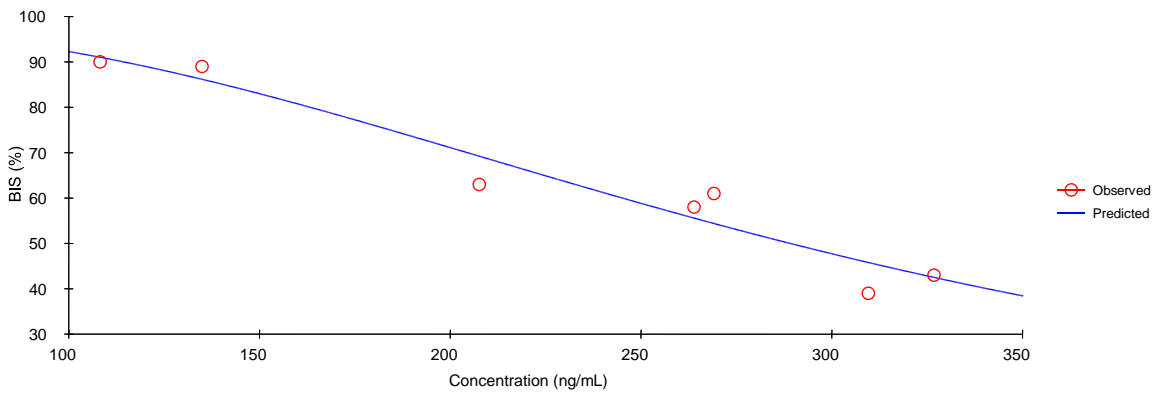
Rycina 4.1. Inhibycyjny model E_{max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F1, zależność C_{EXP} - BIS.



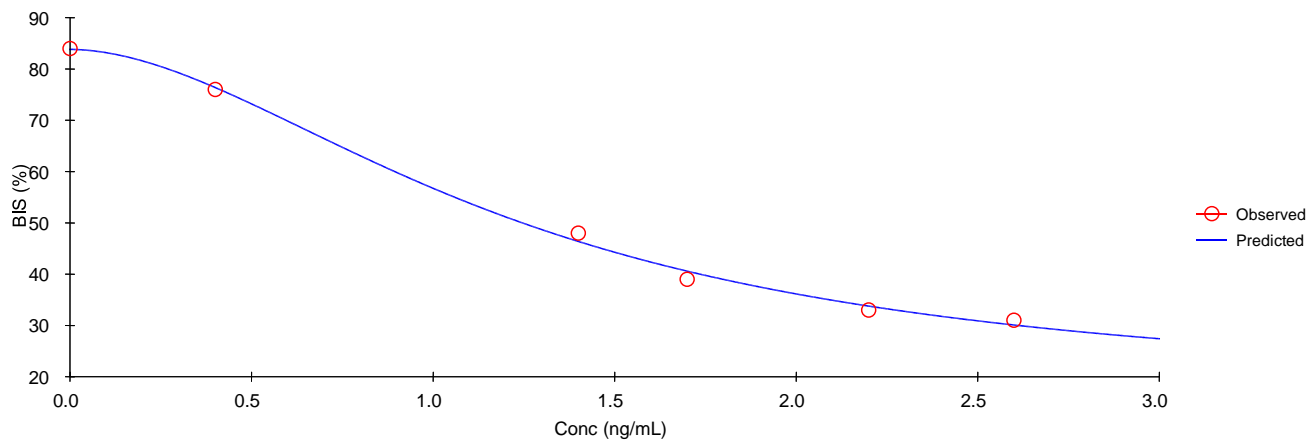
Rycina 4.2. Inhibycyjny model E_{max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F1, zależność C_{KREW} - BIS.



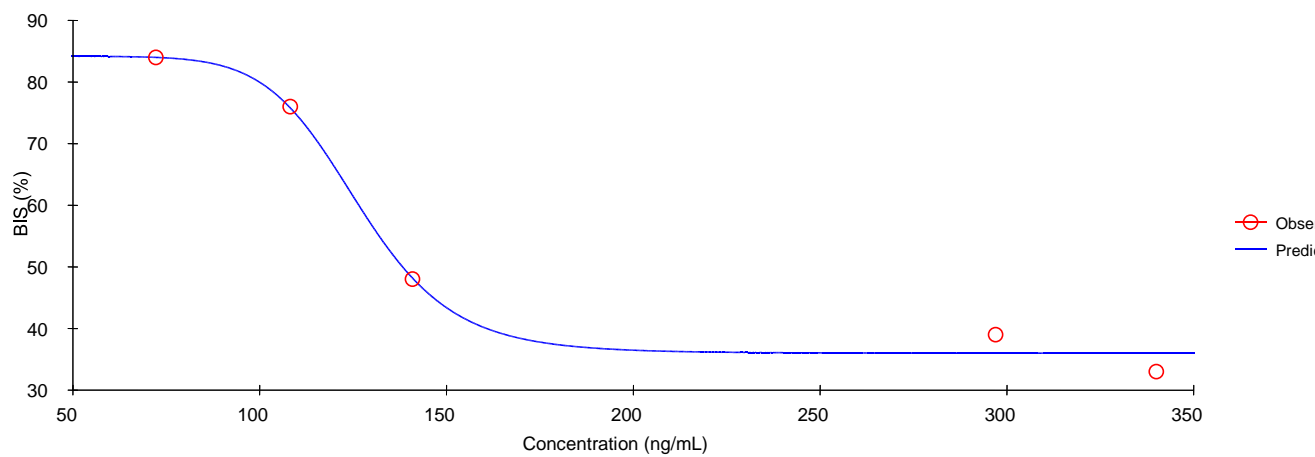
Rycina 4.3. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F2, zależność C_{EXP} - BIS.



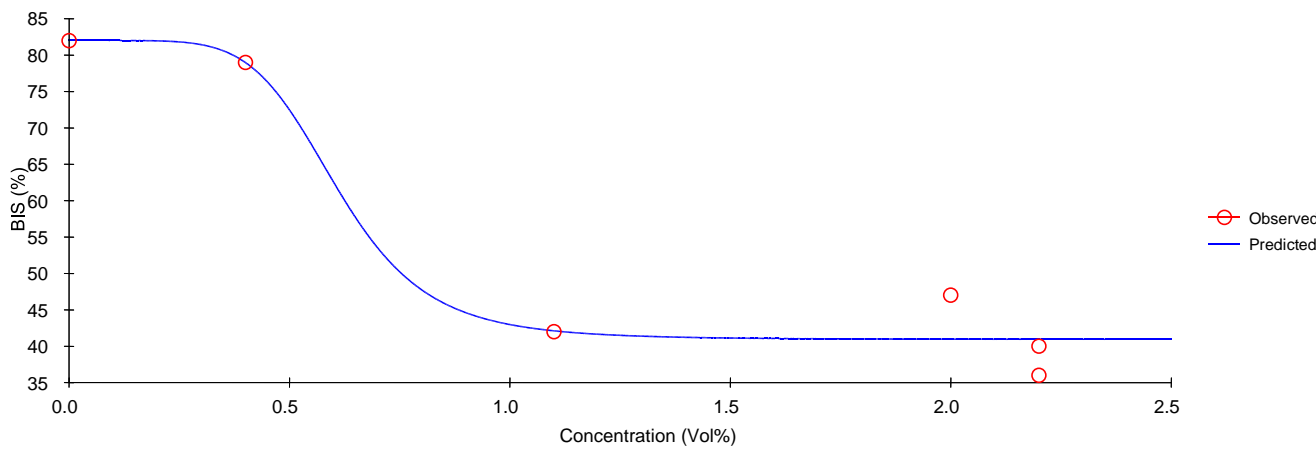
Rycina 4.4. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F2, zależność C_{KREW} - BIS.



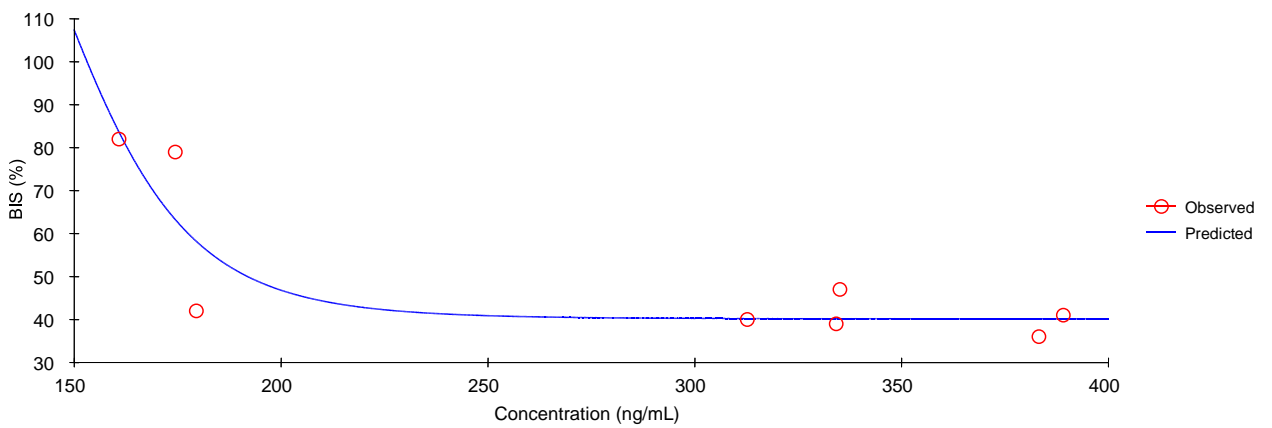
Rycina 4.5. Inhibycyjny model E_{max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F3, zależność C_{EXP} - BIS.



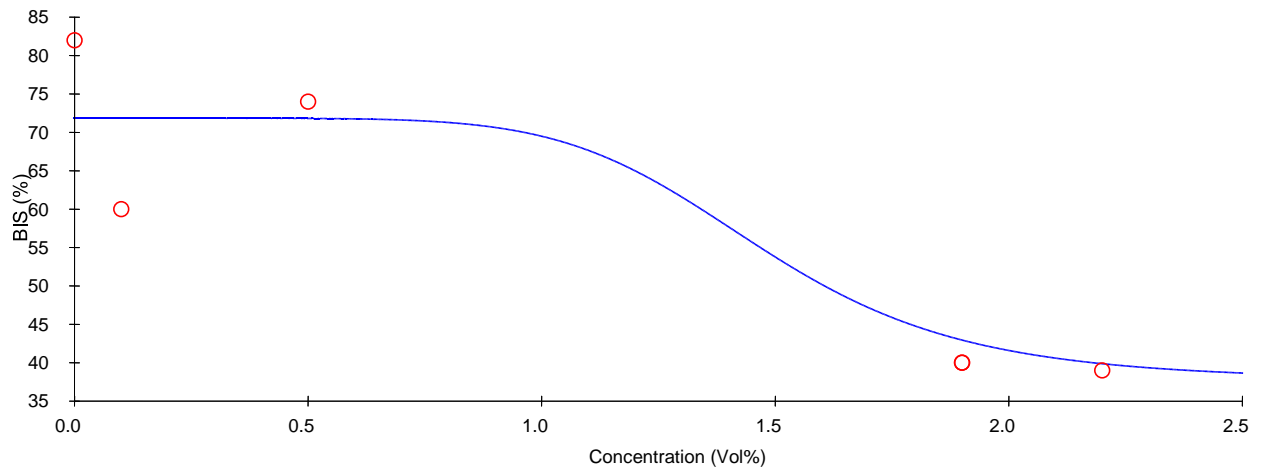
Rycina 4.6. Inhibycyjny model E_{max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F3, zależność C_{KREW} - BIS.



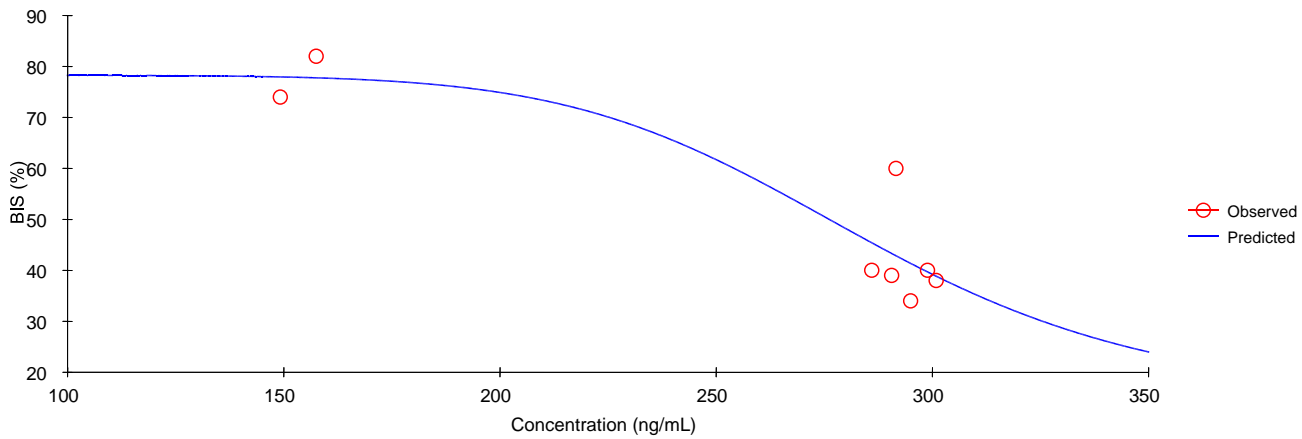
Rycina 4.7. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F4, zależność C_{EXP} - BIS.



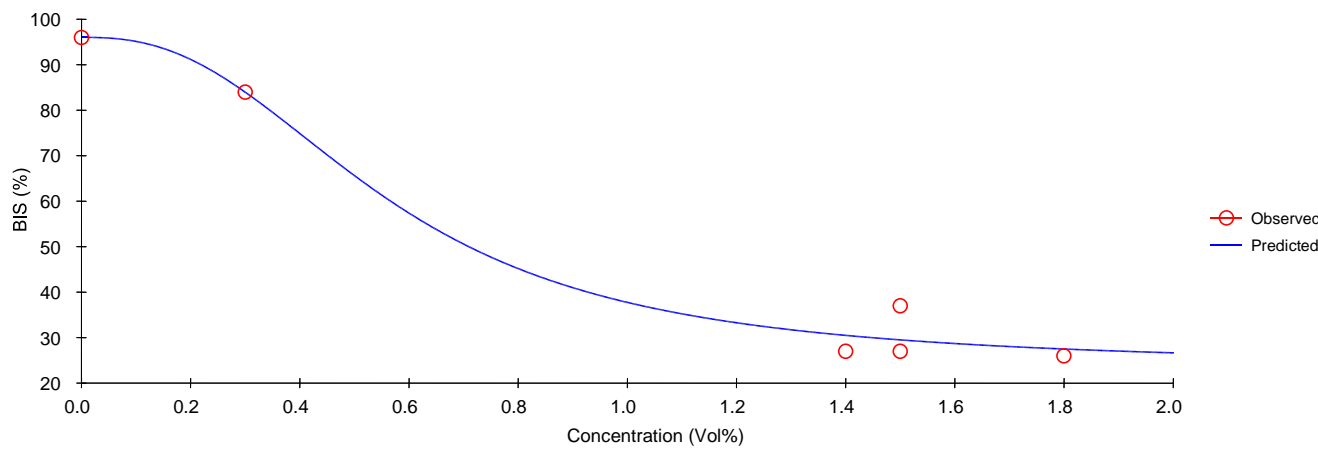
Rycina 4.8. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F4, zależność C_{KREW} - BIS.



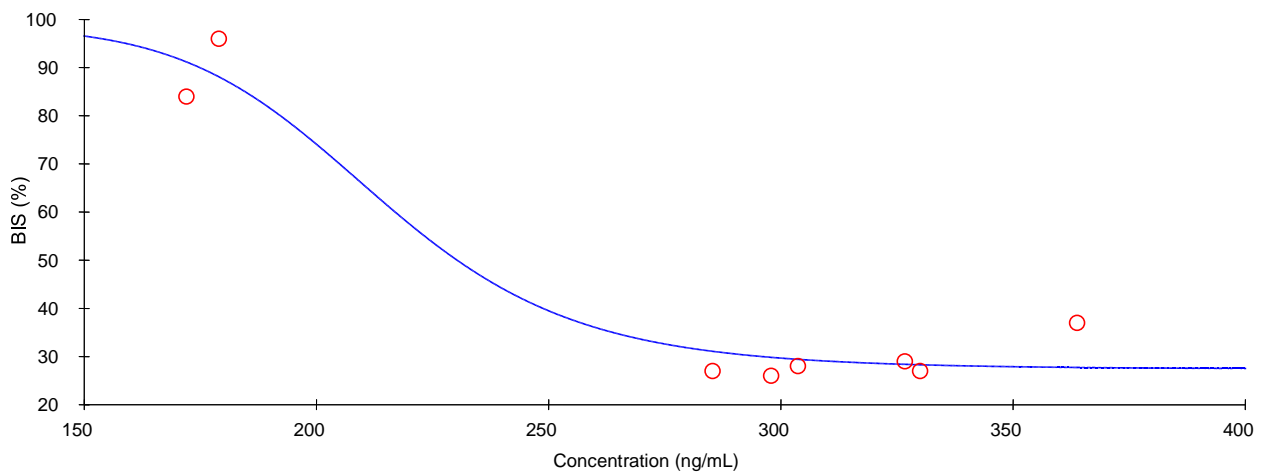
Rycina 4.9. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F5, zależność C_{EXP} - BIS.



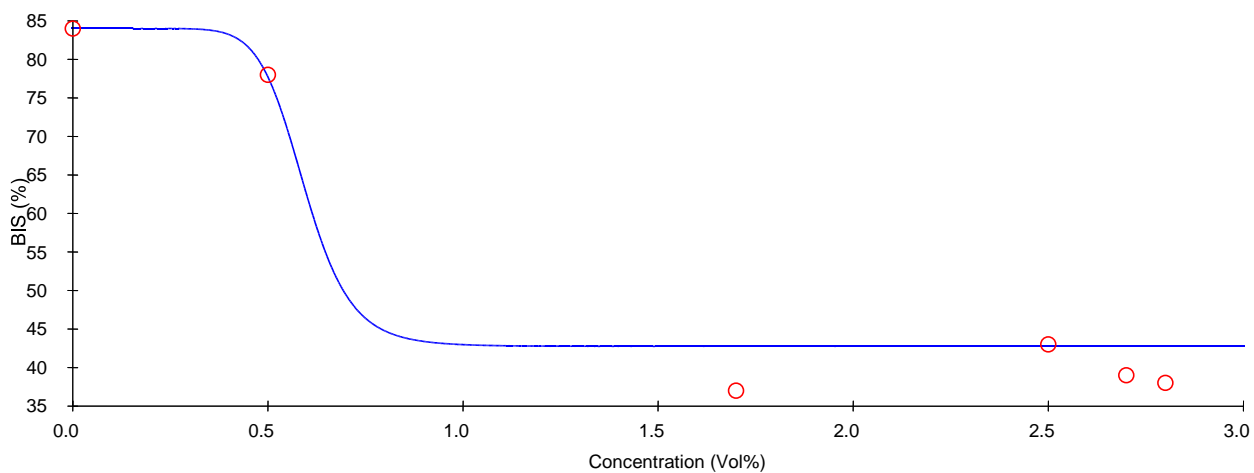
Rycina 4.10. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F5, zależność C_{KREW} - BIS.



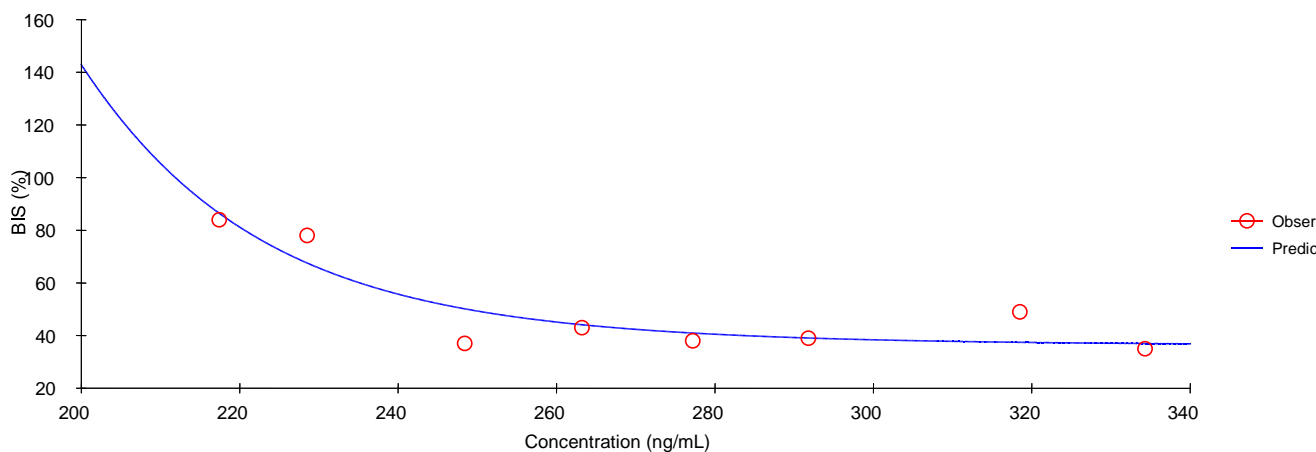
Rycina 4.11. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F6, zależność C_{EXP} - BIS.



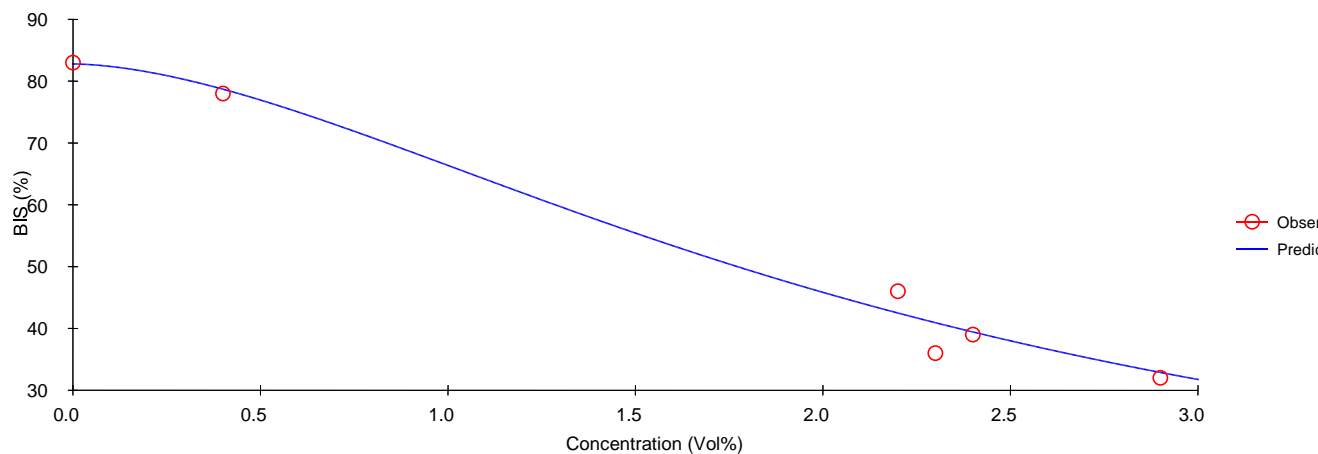
Rycina 4.12. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F6, zależność C_{KREW} - BIS.



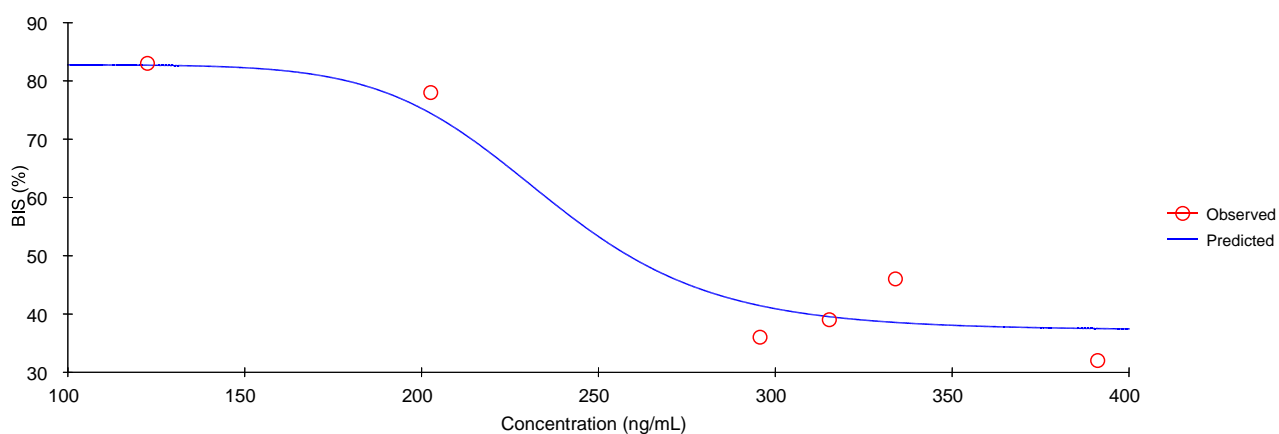
Rycina 4.13. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F7, zależność C_{EXP} - BIS.



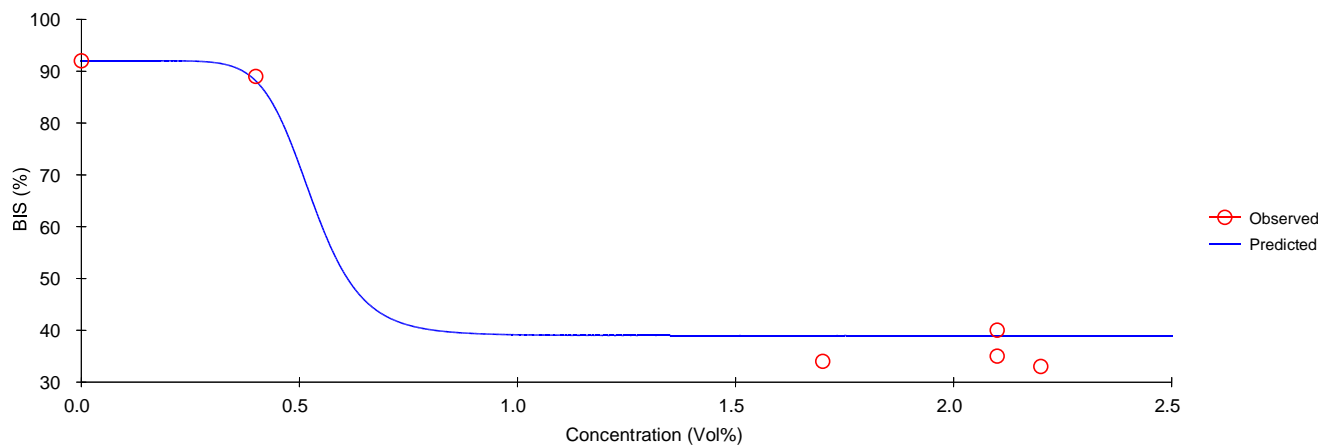
Rycina 4.14. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F7, zależność C_{KREW} - BIS.



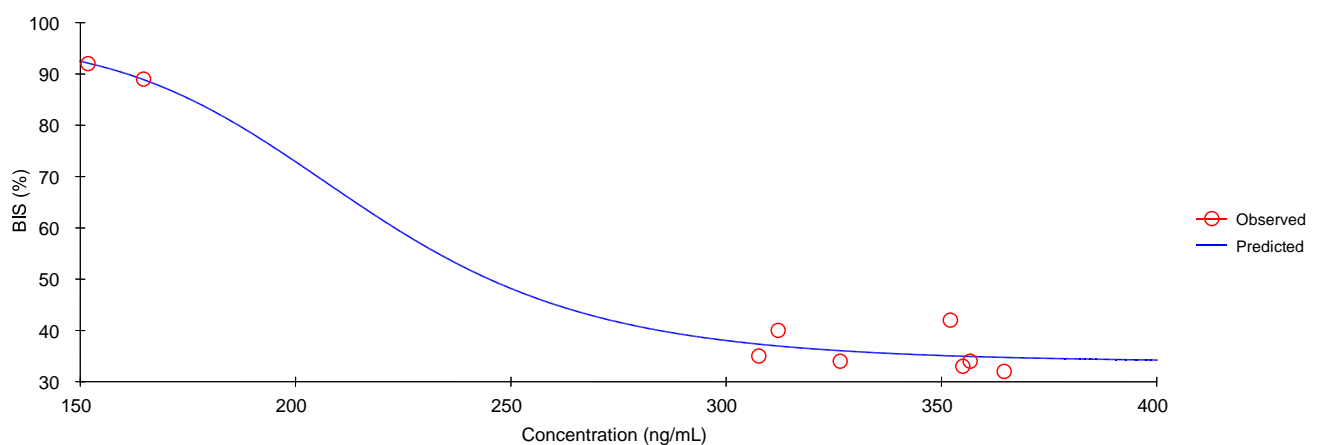
Rycina 4.15. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F8, zależność C_{EXP} - BIS.



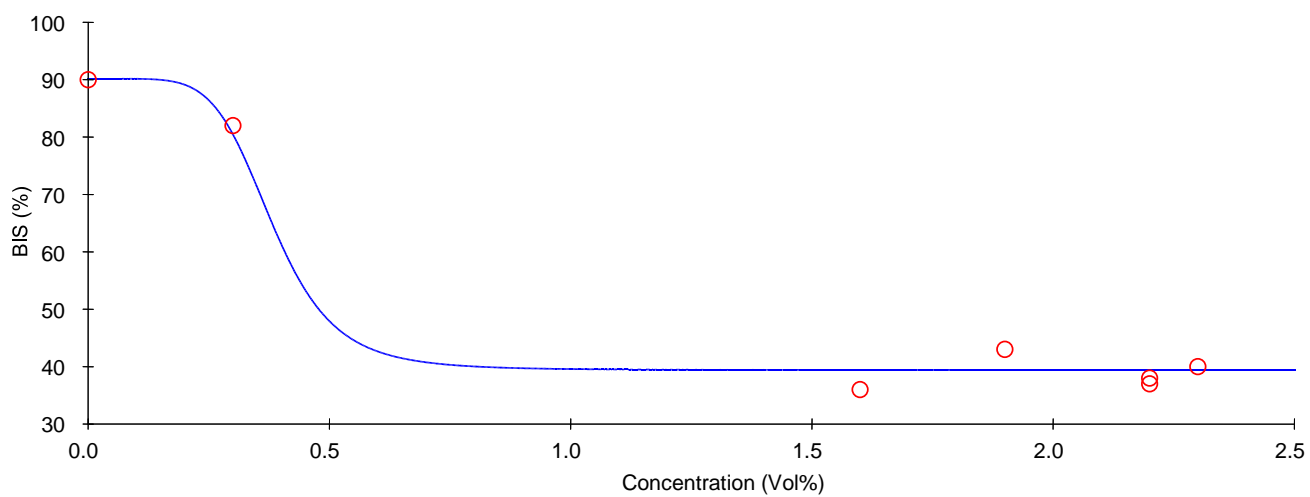
Rycina 4.16. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F8, zależność C_{KREW} - BIS.



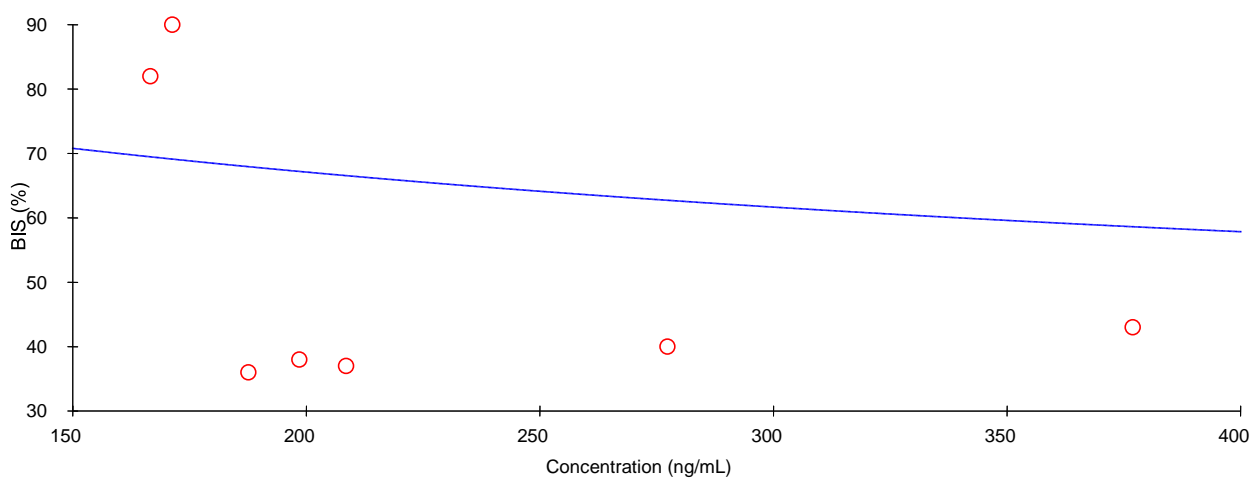
Rycina 4.17. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F9, zależność C_{EXP} - BIS.



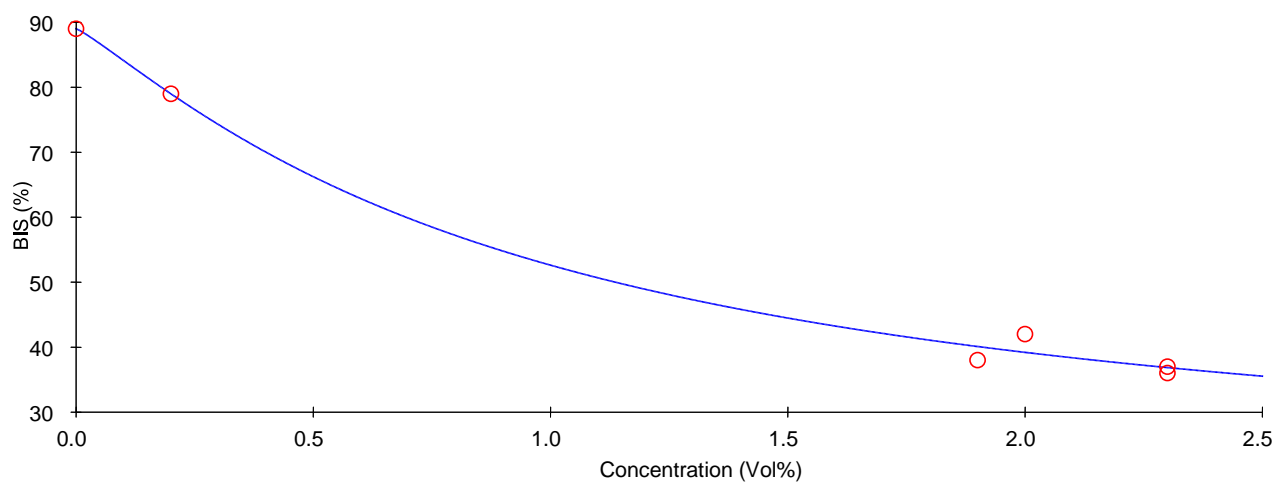
Rycina 4.18. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F9, zależność C_{KREW} - BIS.



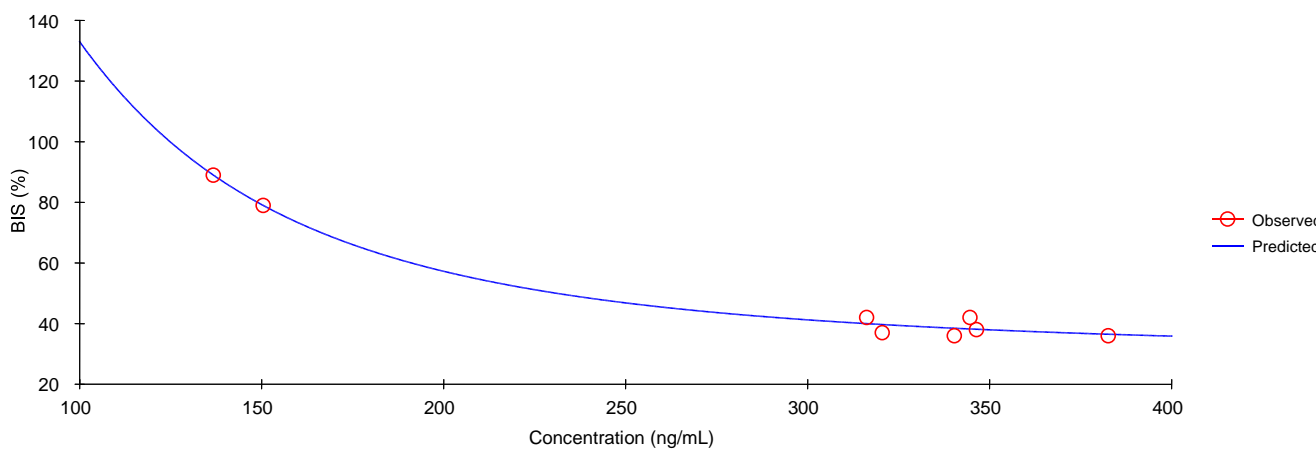
Rycina 4.19. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F10, zależność C_{EXP} - BIS.



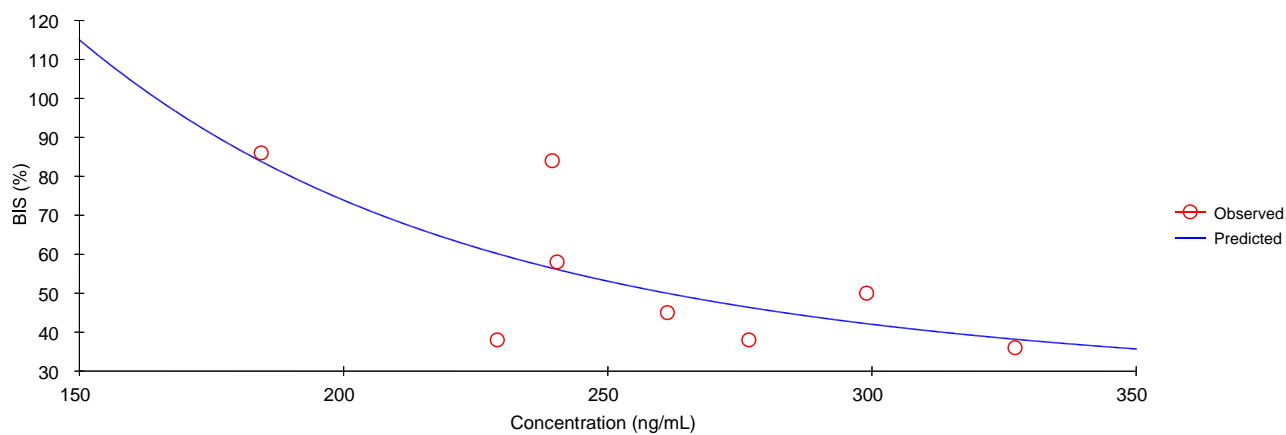
Rycina 4.20. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F10, zależność C_{KREW} - BIS.



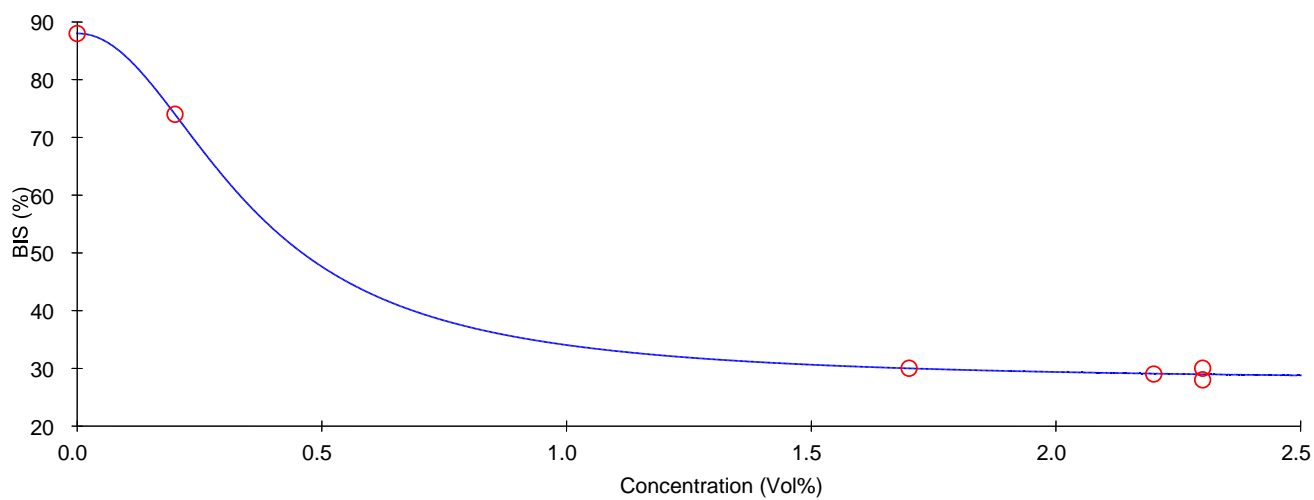
Rycina 4.21. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F11, zależność C_{EXP} - BIS.



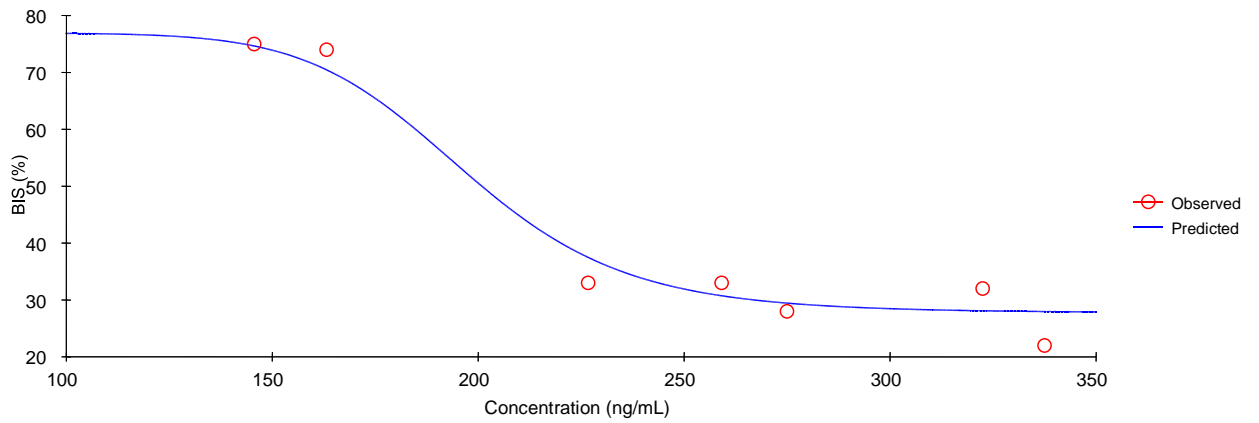
Rycina 4.22. Inhibycyjny model E_{max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F11, zależność C_{KREW} - BIS.



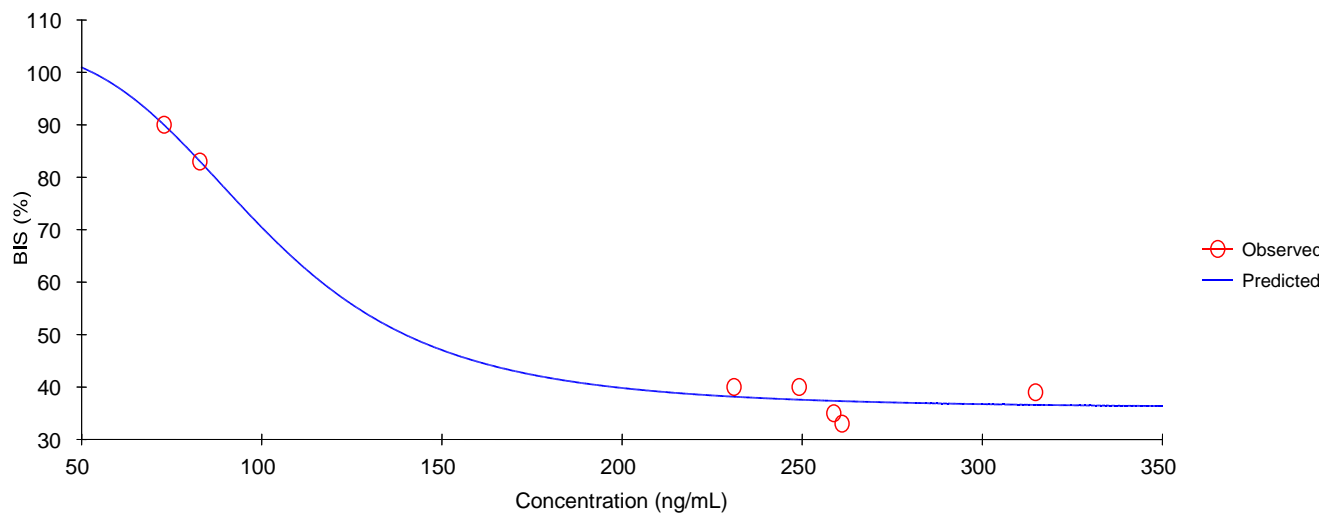
Rycina 4.23. Inhibycyjny model E_{max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F12, zależność C_{KREW} - BIS.



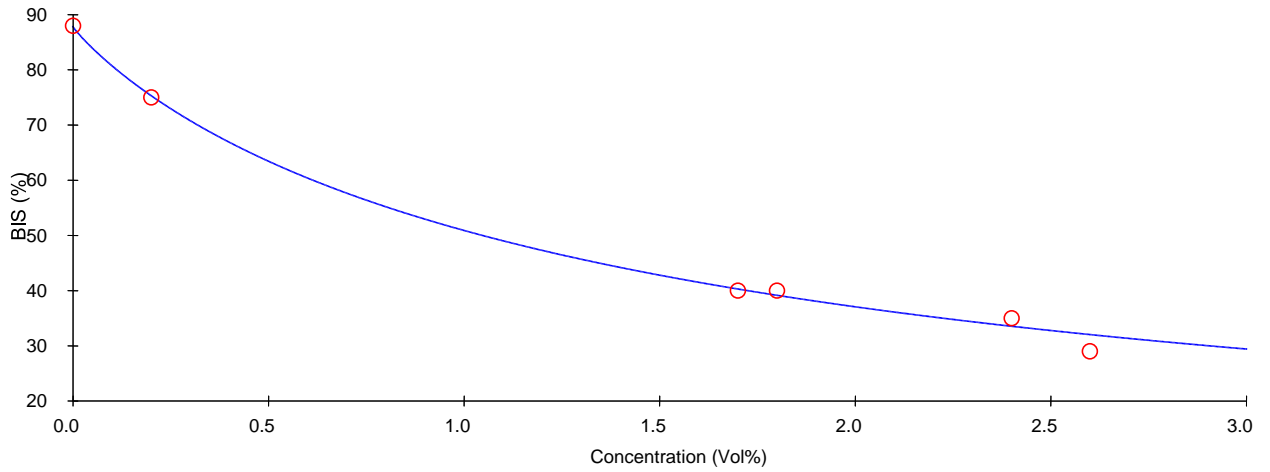
Rycina 4.24. Inhibycyjny model E_{max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F12, zależność C_{EXP} - BIS.



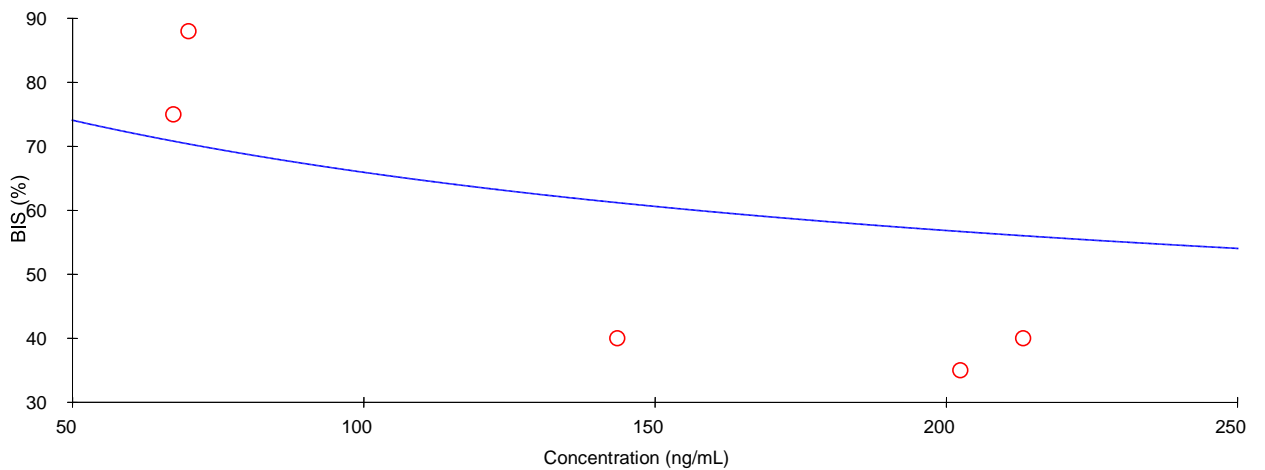
Rycina 4.25. Inhibycyjny model E_{max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F13, zależność C_{KREW} - BIS.



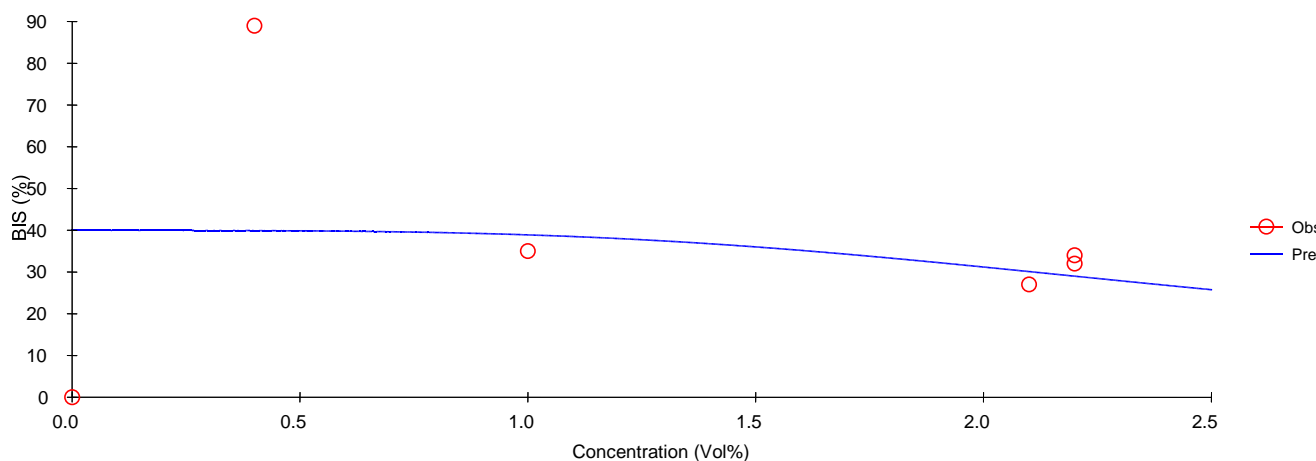
Rycina 4.26. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki F13, zależność C_{EXP} - BIS.



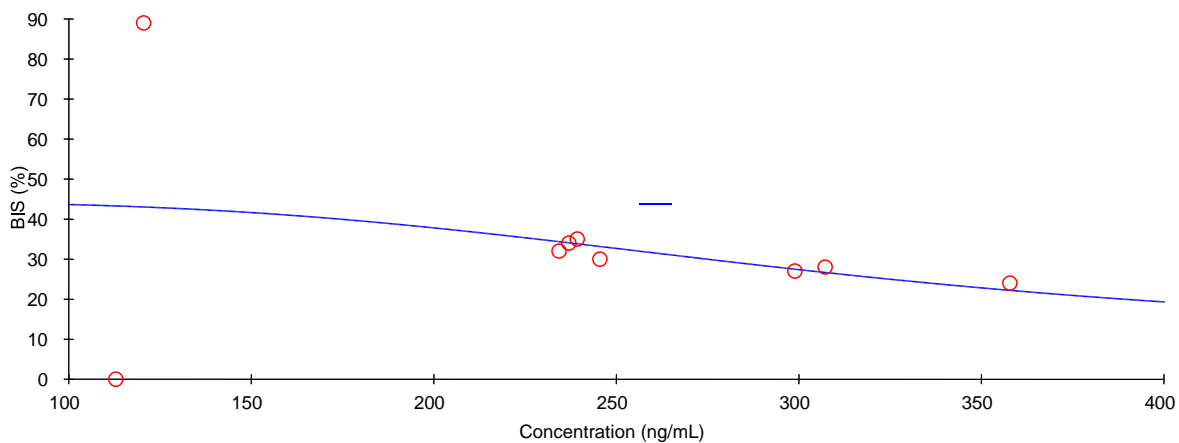
Rycina 4.27. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R1, zależność C_{EXP} - BIS.



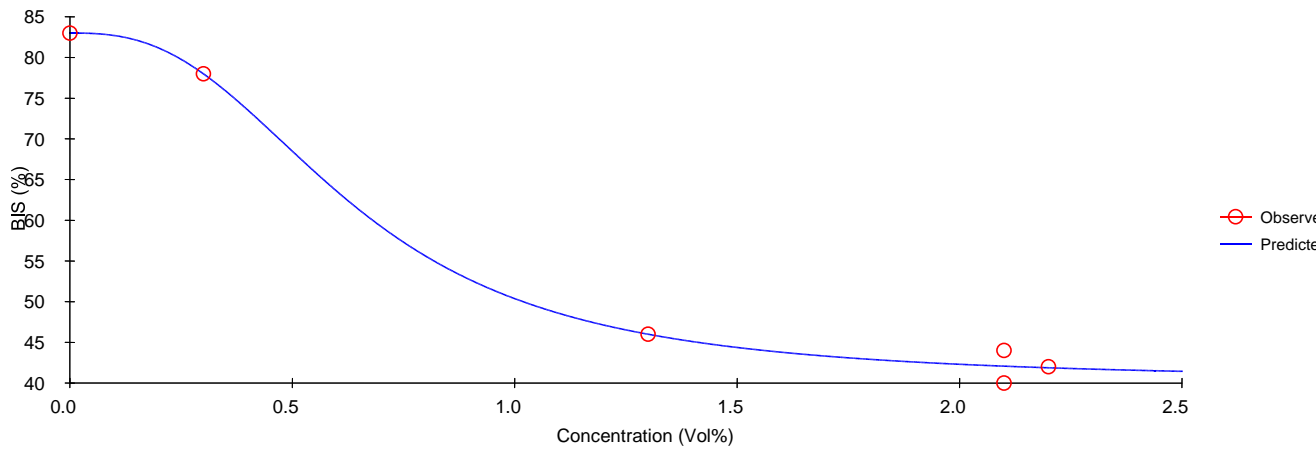
Rycina 4.28. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R1, zależność C_{KREW} - BIS.



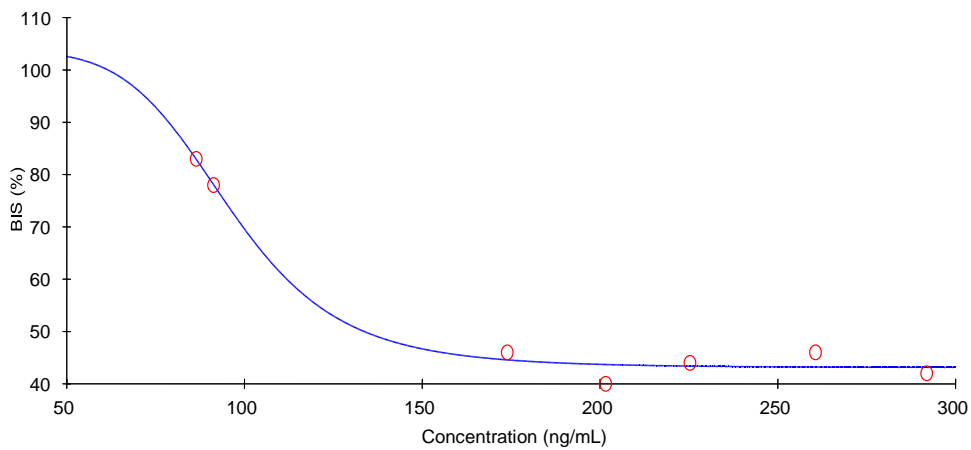
Rycina 4.29. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R2, zależność C_{EXP} - BIS.



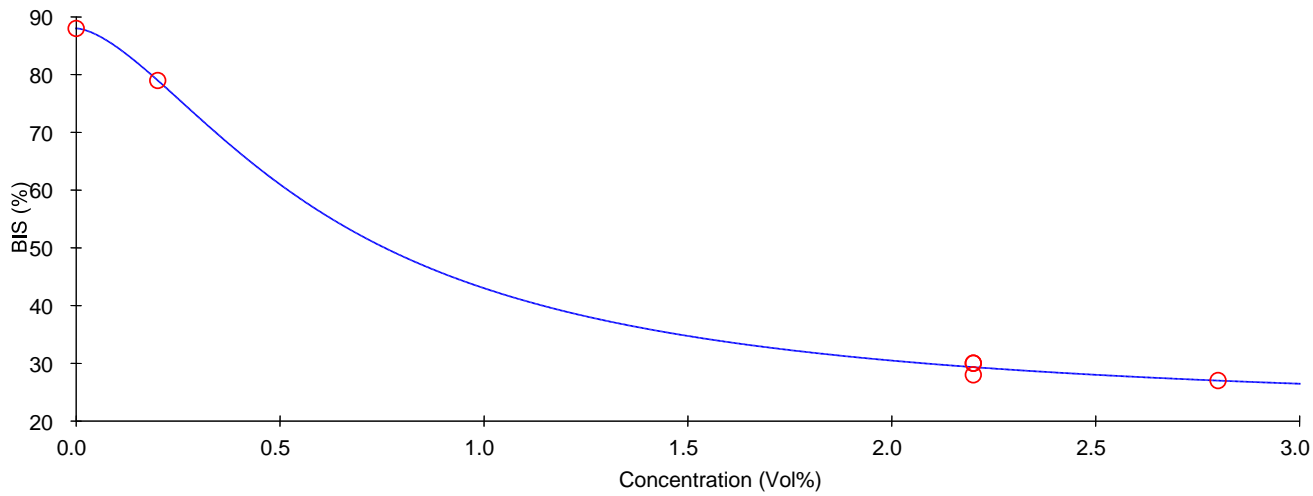
Rycina 4.30. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R2, zależność C_{KREW} - BIS.



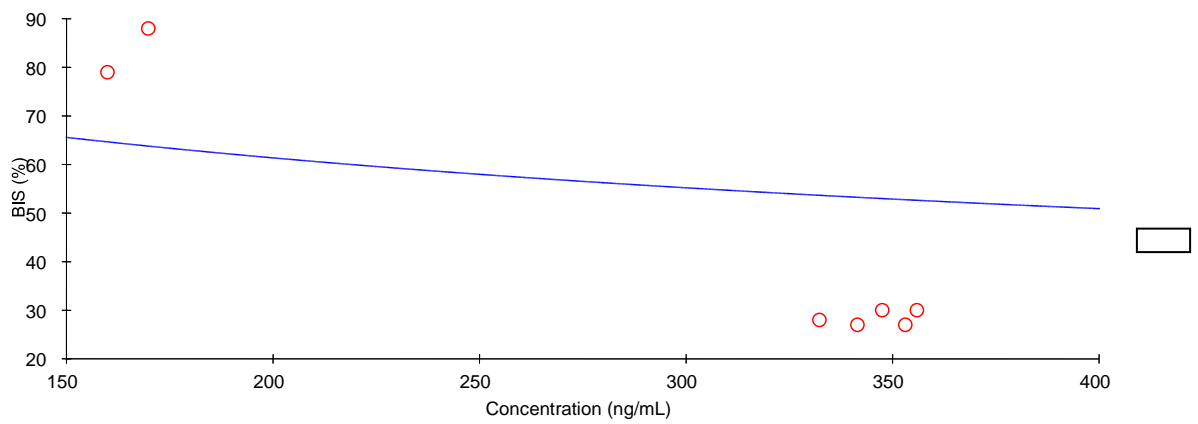
Rycina 4.31. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R3, zależność C_{EXP} - BIS.



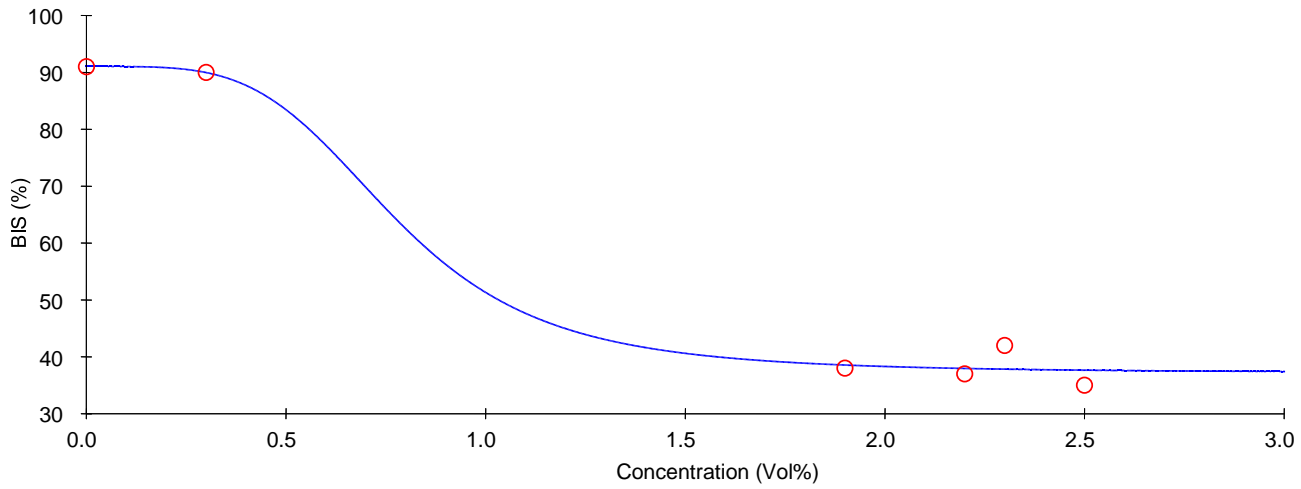
Rycina 4.32. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R3, zależność C_{KREW} - BIS.



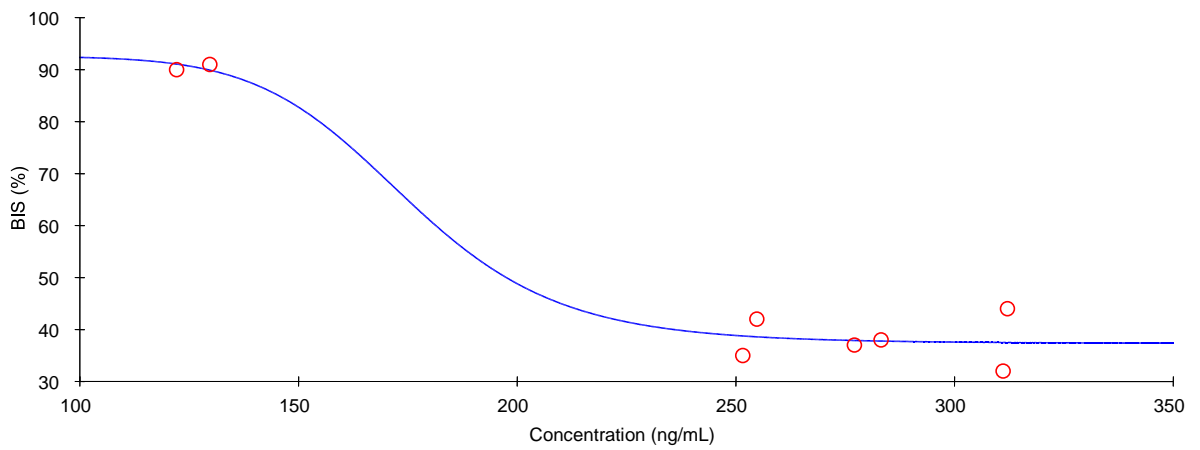
Rycina 4.33. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R4, zależność C_{EXP} - BIS.



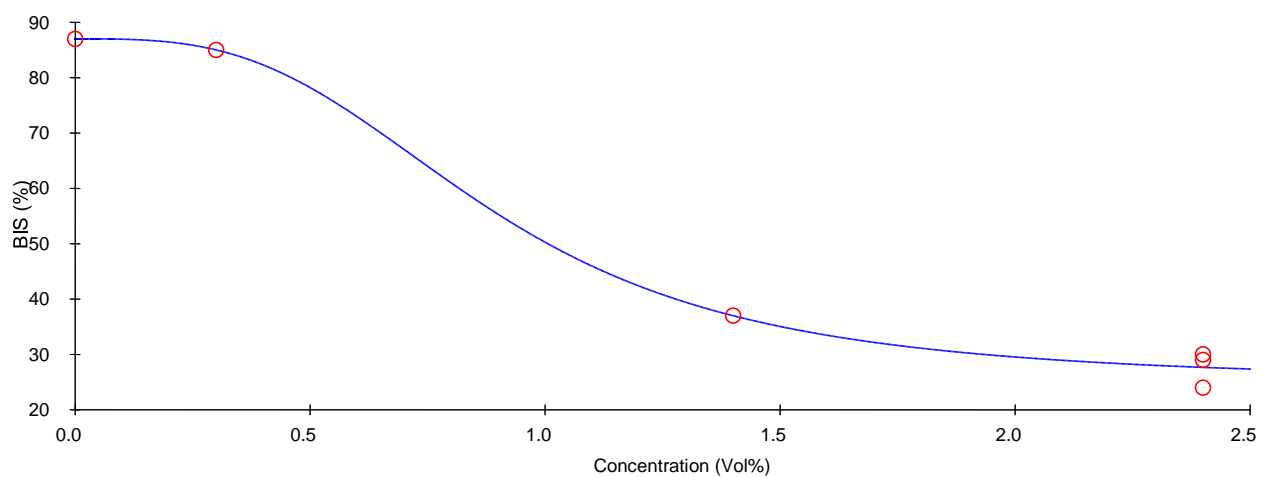
Rycina 4.34. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R4, zależność C_{KREW} - BIS.



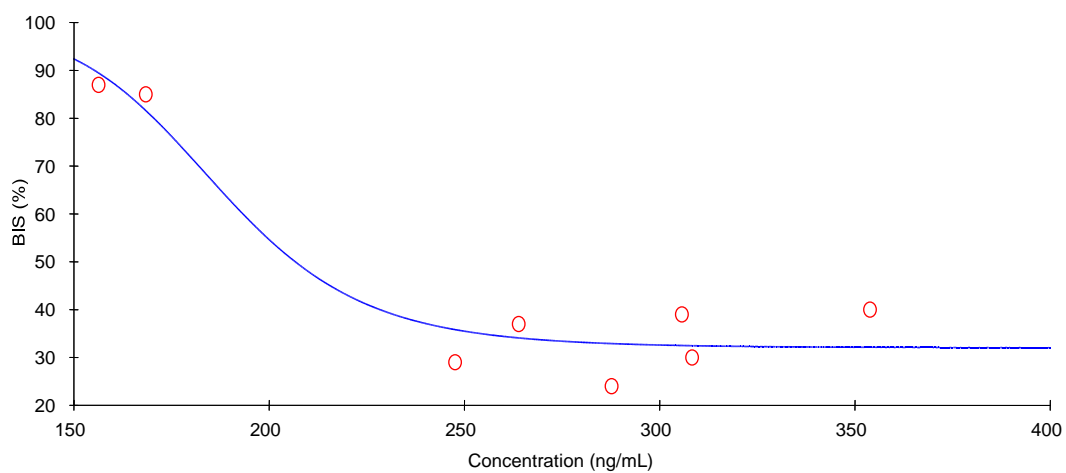
Rycina 4.35. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R5, zależność C_{EXP} - BIS.



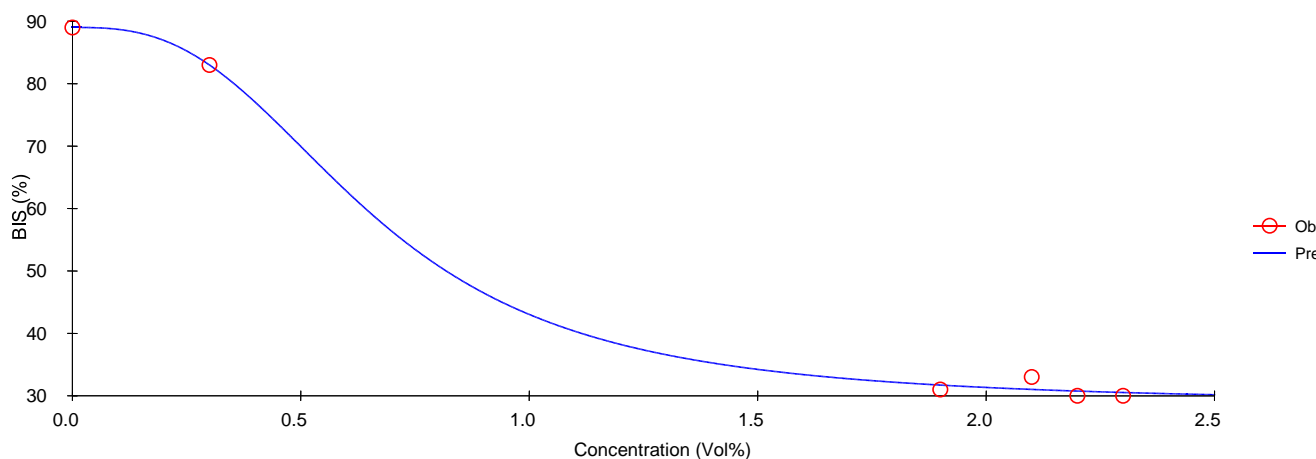
Rycina 4.36. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R5, zależność C_{KREW} - BIS.



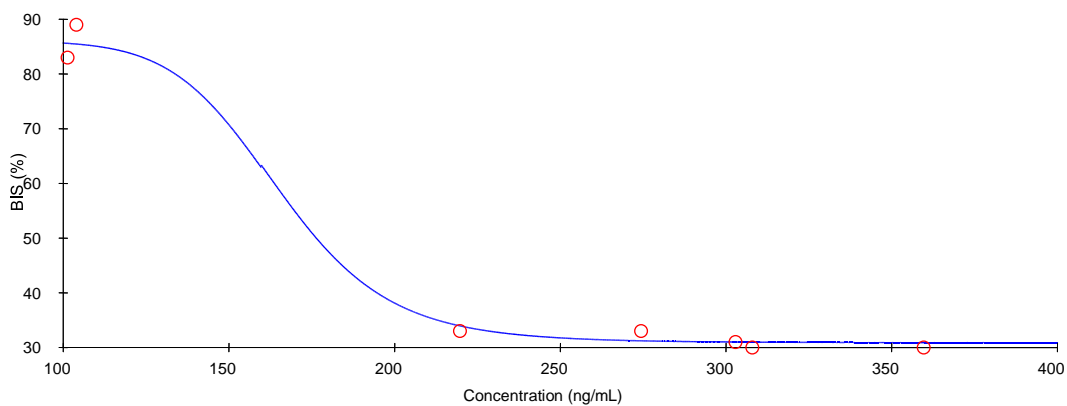
Rycina 4.37. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R6, zależność C_{EXP} - BIS.



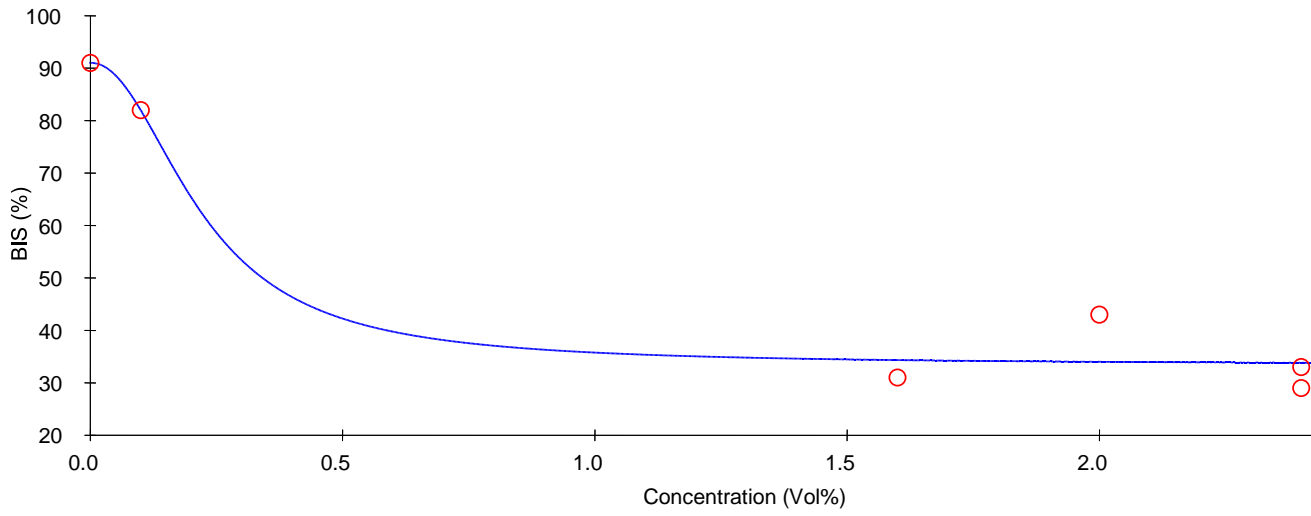
Rycina 4.38. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R6, zależność C_{KREW} - BIS.



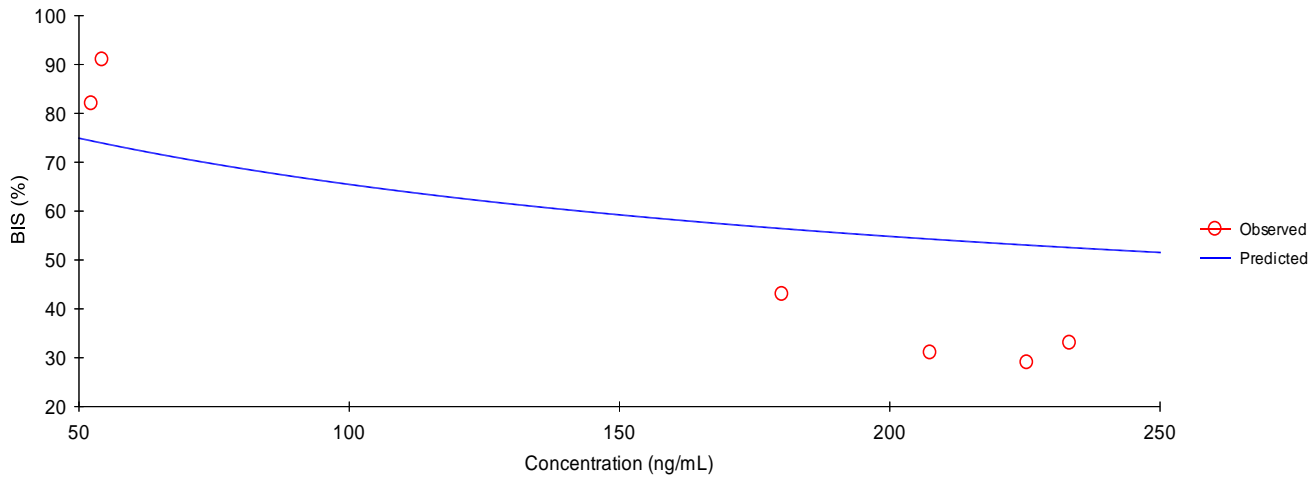
Rycina 4.39. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R7, zależność C_{EXP} - BIS.



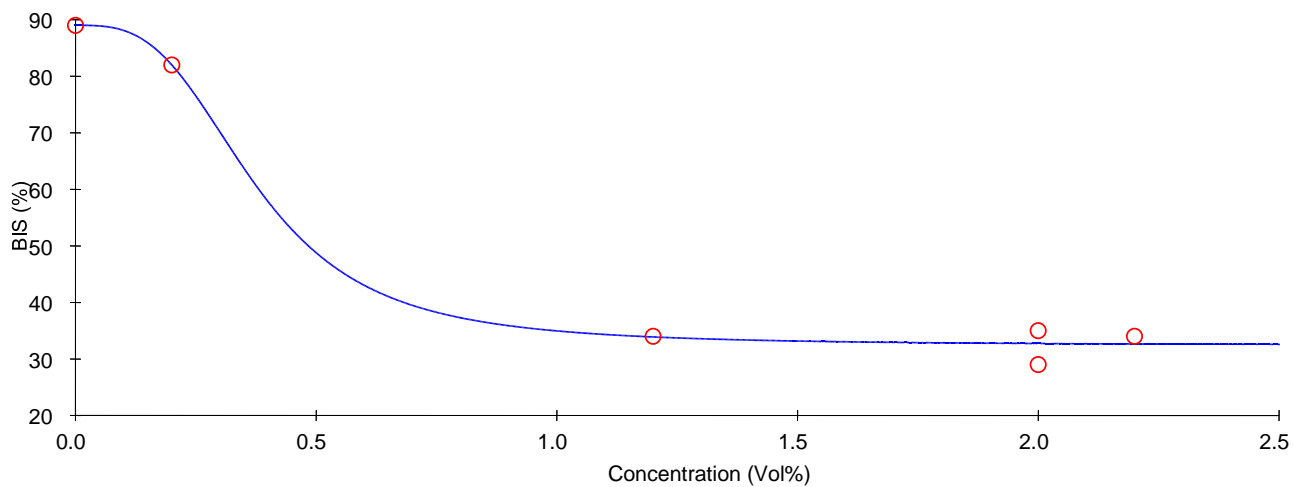
Rycina 4.40. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R7, zależność C_{KREW} - BIS.



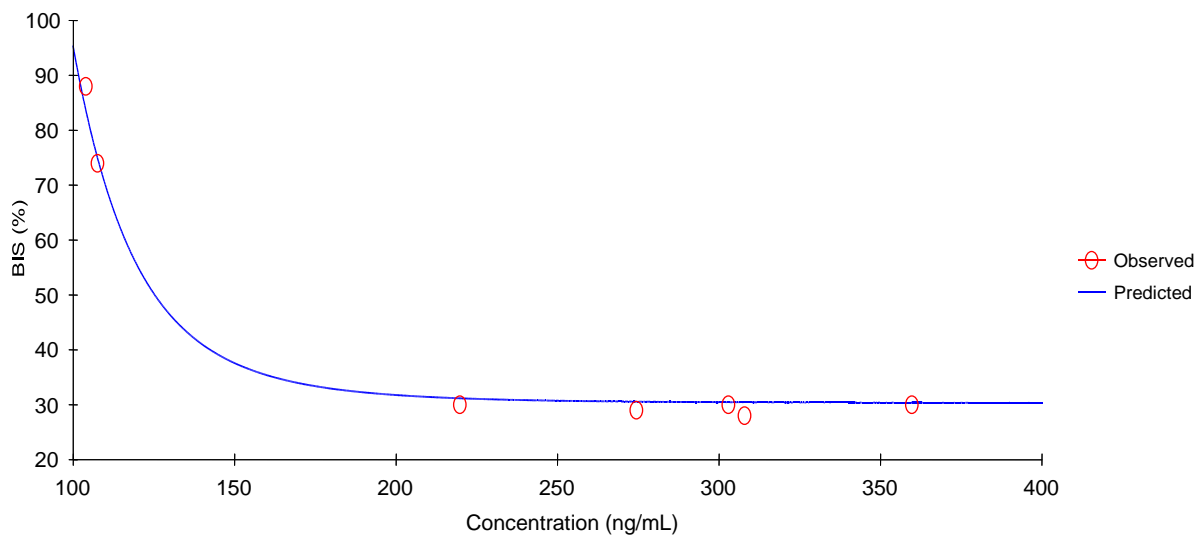
Rycina 4.41. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R9, zależność C_{EXP} - BIS.



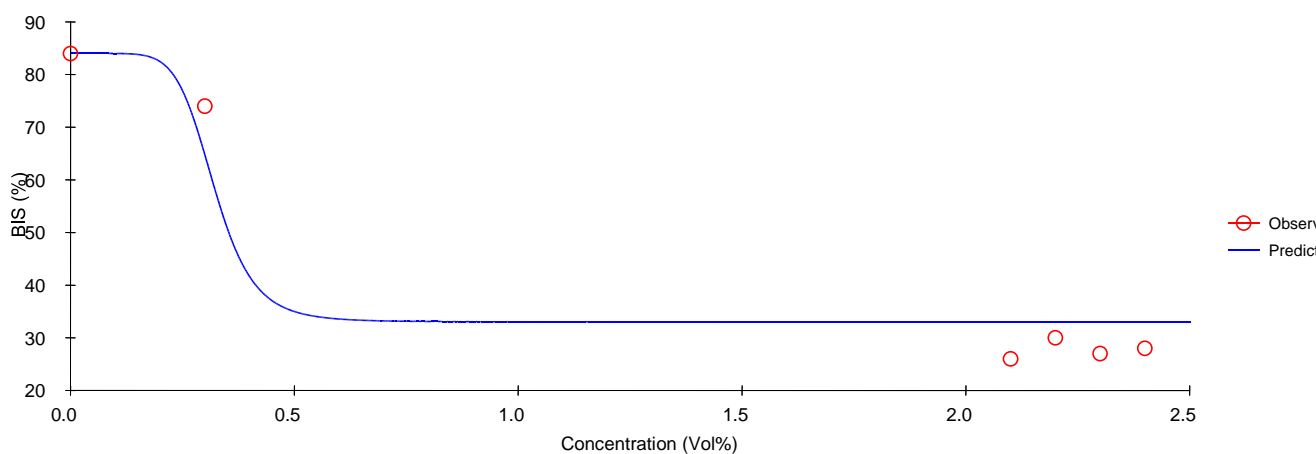
Rycina 4.42. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R9, zależność C_{KREW} - BIS.



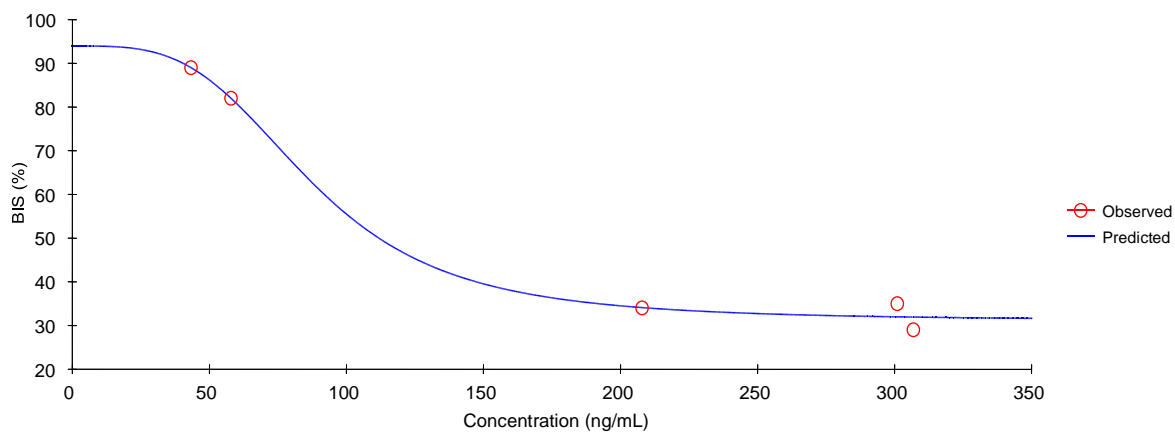
Rycina 4.43. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R10, zależność C_{EXP} - BIS.



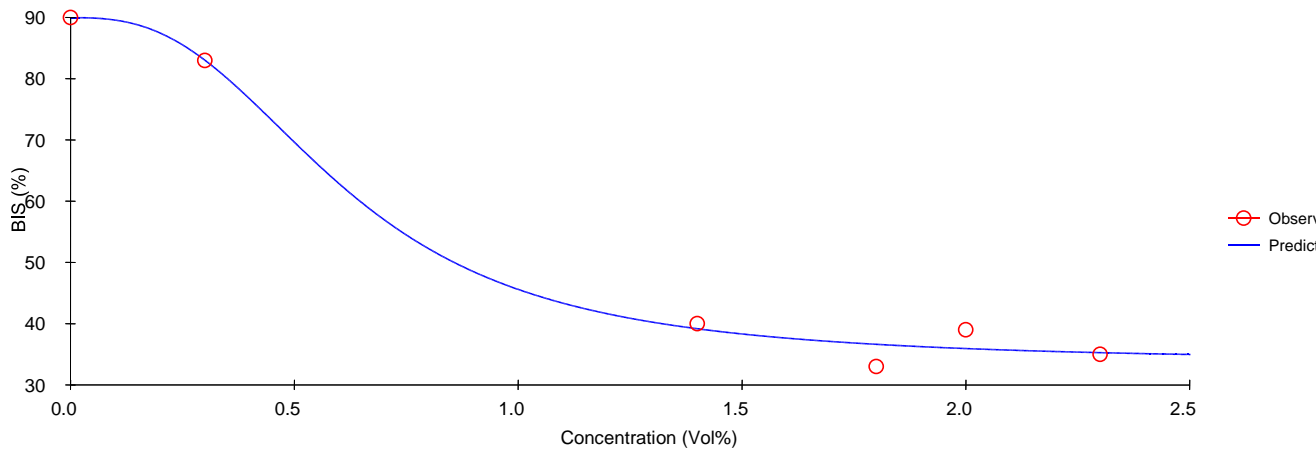
Rycina 4.44. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R10, zależność C_{KREW} - BIS.



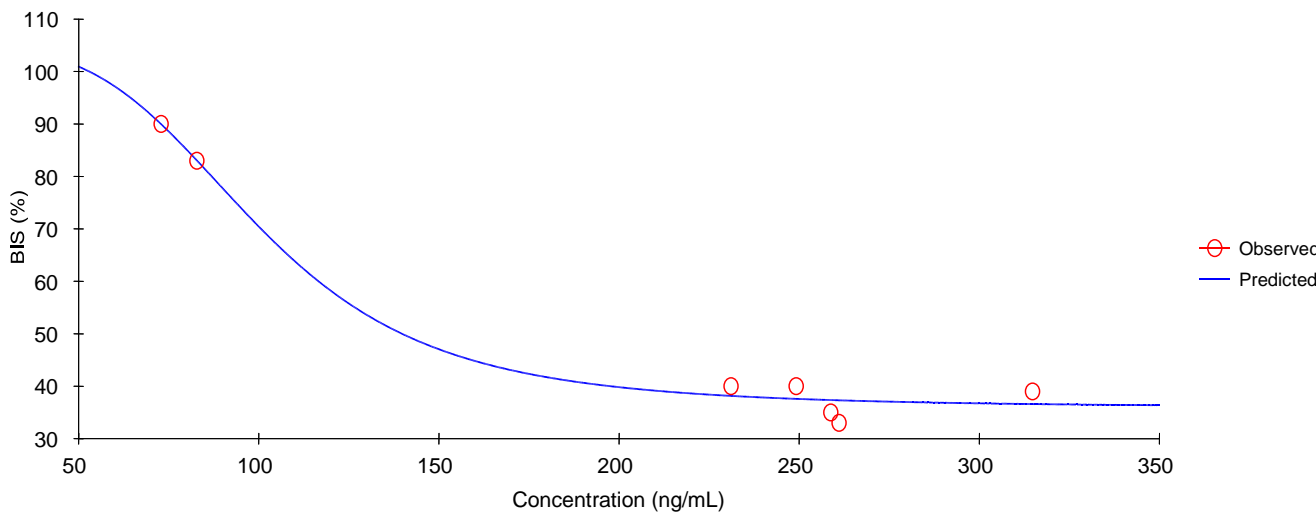
Rycina 4.45. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R11, zależność C_{EXP} - BIS.



Rycina 4.46. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R11, zależność C_{KREW} - BIS.



Rycina 4.47. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R13, zależność C_{EXP} - BIS.



Rycina 4.48. Inhibycyjny model E_{\max} sewofluranu wyznaczony dla pacjentki R13, zależność C_{KREW} - BIS.