

## ANESTEZICE INTRAVENOASE

Daniela Ionescu

31

Anestezicele intravenoase constituie o grupă largă de substanțe care se administrează intravenos în cursul anesteziei – fapt care a generat numele grupei – chiar dacă în afara actului anestezic ele mai pot avea și alte căi de administrare (de exemplu intramuscular, intrarectal etc.). Aceste substanțe se folosesc în majoritatea covârșitoare a cazurilor pentru realizarea inducției anesteziei, dar ele se pot administra și pentru menținerea anesteziei în contextual anesteziei totale intravenoase (TIVA), așa cum se întâmplă în cazul propofolului. O altă importantă utilizare a acestor substanțe este obținerea sedării pentru manopere minim invazive diagnostice sau terapeutice sau sedarea în terapie intensivă.

O caracteristică farmacocinetică importantă a acestei grupe de substanțe este acțiunea rapidă generată pe de o parte de calea de administrare i.v., ceea ce presupune administrarea lor direct în compartimentul central din punct de vedere farmacocinetic, iar pe de altă parte de formulele chimice, chiar dacă acestea sunt variate așa cum va rezulta în cele ce urmează.

Agenții anestezici intravenoși includ opioidele, pe care cele mai multe tratate de referință în domeniu le abordează separat și agenții anestezici propriu-ziși care aparțin diverselor clase de substanțe. În principal aceste clase sunt barbituricele, benzodiazepinele și clasa "diverse", numită de unii autori agenți non-barbiturici, care include propofolul, etomidatul și ketamina.

Înainte de prezentarea principalelor caracteristici ale acestor substanțe considerăm oportun să prezentăm caracteristicile agentului i.v. ideal, cu atât mai mult cu cât diversitatea agenților i.v. se explică parțial și prin încercarea cercetătorilor și a companiilor de a sintetiza o substanță cu caracteristici cât mai apropiate de acest agent ideal.

## Caracteristicile agentului intravenos ideal

Caracteristicile agentului i.v. ideal au rămas aceleași în toate publicațiile de specialitate și sunt următoarele (1, 2):

1. Debut de acțiune rapid.
2. Să fie urmat de o trezire rapidă. Aceasta presupune o acțiune de scurtă durată, o eliminare rapidă simultană cu lipsa fenomenelor de cumulare la administrare repetată sau prelungită.
3. Să nu determine efecte secundare de tip psihomimetic (halucinații, coșmaruri etc.) la trezire.
4. Să nu determine efecte excitatorii (tuse, sughiț, mișcări involuntare) la inducție.
5. Să determine depresie respiratorie și cardiovasculară minime.
6. Să confere analgezie la concentrații subanestezice. În lipsa acestei calități este de dorit ca anestezicul să nu aibă efecte antanalgetice.
7. Să nu aibă proprietăți emetizante. Agentul ideal ar trebui să aibă chiar un efect antiemetic.
8. Să nu interacționeze cu blocantele neuromusculare atât în sensul prelungirii cât și al antagonizării efectului acestora.
9. Să nu aibă efecte toxice asupra altor organe ( ficat, rinichi, etc) și să aibă un potențial redus de a determina modificări biochimice și hematologice.
10. Să nu determine dureri la injectarea intravenoasă sau să fie urmate de efecte iritante asupra venelor.
11. Să nu determine complicații la injectarea accidentală intraarterială.
12. Să fie sigure în cazul pacienților cu porfirie.
13. Să nu elibereze histamină și să nu determine reacții alergice.
14. Să fie stabile în soluție timp îndelungat și să fie hidrosolubile.
15. Să fie compatibile cu alte substanțe la administrarea simultană.

Trebuie precizat că nici una dintre substanțele utilizate până în prezent nu îndeplinesc toate condițiile unui agent ideal. Tocmai din această cauză cercetările în domeniu s-au orientat și încă se orientează fie asupra ameliorării caracteristicilor agenților existenți (de ex. formularea propofolului într-o soluție hidrosolubilă) sau asupra găsirii unor noi agenți i.v. cu proprietăți superioare față de cei existenți pe piață în prezent (de ex. benzodiazepină cu metabolizare esterazică, cu lipsa cumulării și urmată de inducție și trezire rapide).

## Clasificarea agenților anestezici i.v.

Din punctul de vedere al structurii chimice agenții i.v. aparțin la 3 categorii de structuri: barbiturice, benzodiazepine și substanțe cu formule diverse, numite de unii și non-barbiturice. În cele ce urmează vom prezenta pe scurt principalii agenți i.v. folosiți în prezent pentru inducția anestezică: thiopentalul, propofolul, etomidatul și ketamina.

### Barbituricele Thiopentalul

#### *Proprietăți fizico-chimice*

Thiopentalul este analogul sulfurat al pentobarbitalului. Coeficientul său de partiție ulei/apă este de 4,7 iar  $pK_a$  este de 7,6. Ph-ul soluției disponibile comercial, aflată sub formă de pulbere este de 10,8, iar soluția de injectat i.v. va fi obligatoriu preparată cu o concentrație de 25 mg/ml. Această soluție nu va fi amestecată cu nici o altă substanță, având în vedere riscul de precipitare, și va putea fi păstrată 24 h.

#### *Mecanism de acțiune*

Ca și celelalte barbiturice, thiopentalul acționează asupra  $GABA_A$  receptorilor prin dublu mecanism: reduce disocierea GABA de pe receptori și mizează acțiunea GABA. În plus thiopentalul interacționează cu canalele de  $Na^+$  și împiedică transmisia impulsului la nivel ganglionar, fapt care pare să fie parțial responsabil efectul hipotensor.

#### *Farmacocinetică*

Cinetica sa este descrisă de modele bi și tri-compartimentale. Thiopentalul este o substanță liposolubilă, care circulă legată de proteinele plasmatică în proporție de 72-86%.  $T_{1/2}$  de distribuție este de 3-8 min,  $T_{1/2}$  de redistribuție este de 45-60 min, iar timpul de eliminare este de 5-12 h. Metabolizarea este în proporție de 99% hepatică prin oxidare, iar metaboliții sunt eliminați urinar (2).

#### *Efecte clinice*

##### SNC

Hipnoza apare în 30 secunde după o singură doză administrată din care creierul primește aprox 10% în cadrul procesului de distribuție multicompartimentală. Trezirea apare după 5-10 minute prin redistribuție și nu prin eliminare (care, s-a arătat anterior, durează mai mult). Thiopentalul deter-

mină depresia metabolismului cerebral până la 50% într-o manieră dependentă de doză și scade consumul de oxigen neuronal cu 55%. Asupra EEG thiopentalul determină aplatizarea undelor până la silențiu izoelectric în cazul administrării unor doze mai mari și a realizării stării de echilibru la aceste doze (1,2,11).

În concentrații subanestezice determină exagerarea răspunsului la durere. Sedarea cu thiopental în prezența durerii poate induce o agitație paradoxală și nu este recomandată.

În paralel cu depresia acitivității cerebrale are loc reducerea fluxului sanguin cerebral și a presiunii intracraniene fără a fi redusă presiunea de perfuzie cerebrală (presiunea intracraniană scade mai mult), efecte favorabile în cazul pacienților cu hipertensiune intracraniană (3).

Thiopentalul reduce și presiunea intraoculară și are efecte anticonvulsivante.

Efectele de protecție cerebrală ale thiopentalului sunt depășite de cele ale hipotermiei. Aceste efecte se produc în special în cazul ischemiei focale și nu în cel al ischemiei globale (2).

#### *Sistemul cardiovascular*

După o doză de thiopental tensiunea arterială scade cu 10-20% la pacienții normovolemici și sunt activate mecanismele compensatorii, cu creșterea frecvenței cardiace cu până la 25%. Scăderea tensională se produce prin mecanism vasodilatator și prin depresia centrului bulbar vasomotor, cu scăderea consecutivă a stimulării simpatică centrale. În ceea ce privește contractilitatea, părerile din literatură sunt împărțite. Există opinii calificate care susțin că aceasta nu este deprimată în prezența mecanismelor simpatică compensatorii, se pare, datorită stimulării reflexe de către sinusul carotidian a activității simpaticului periferic (2), iar pe de altă parte sunt autori care afirmă că thiopentalul are efect inotrop negativ chiar în prezența acestor mecanisme (4,5, 6,7). Pe preparatele izolate de miocard thiopentalul are însă efect inotrop negativ la doze clinice redus ca amplitudine.

Scăderea tensională este mai marcată la pacienții hipovolemici (unde poate deveni severă), în cazul administrării rapide în special la pacienții hipovolemici și la pacienții tratați cu -blocante sau antihipertensive centrale.

#### *Aparatul respirator*

Thiopentalul determină depresia respiratorie până la apnee prin mecanism central într-o manieră dependentă de doză. Apneea este mai frecventă la asocierea altor substanțe deprimante ale respirației (de ex opioizi). Reflexele laringiene și de tuse nu sunt deprimare decât în cazul unor doze mari de

thiopental, ceea ce creează riscul ca la practicarea IOT și a laringoscopiei în condiții de anestezie insuficientă să apară laringo- sau bronhospasmul.

#### *Alte efecte clinice*

La administrarea cu o durată de peste 2-7 zile barbituricele determină **inducția enzimelor hepatice**, fenomen care persistă până la 30 de zile după încetarea administrării acestora. Aceasta duce la un metabolism accelerat al anticoagulantelor orale, al antidepresivelor triciclice dar și al unor produși endogeni ca sărurile biliare și al vitaminei K. Este stimulată, de asemenea, și activitatea enzimelor mitocondriale printre care sintetaza acidului D-aminolevulinic, ceea ce duce la exacerbara porfiriei acute intermitente la pacienții diagnosticați sau susceptibili.

Thiopentalul **traversează bariera placentară**, dar concentrația acestuia în v. ombilicală este mult mai mică decât cea maternă, iar concentrația plasmatică fetală de thiopental care ajunge la nivel cerebral este mult mai redusă decât cea din vena ombilicală.

#### *Efecte secundare*

La **injectarea accidentală intraarterială** thiopentalul determină vasoconstricție puternică prin eliberarea locală de noradrenalină și formarea de cristale de thiopental care declanșează ulterior o reacție inflamatorie (arterită locală) care poate conduce la fenomene de tromboză. Combinația între spasm și tromboză pot cauza ischemia totală sau parțială și chiar gangrena teritoriului vascularizat de artera respectivă.

La apariția acestei complicații acul pe care s-a făcut administrarea thiopentalului se lasă pe loc și se administrează ser fiziologic și un vasodilatator. Blocul de nerv sau de plex nervos regional poate reduce spasmul arterial. Se mai poate asocia administrarea de anticoagulante. Această complicație are o gravitate crescută în cazul soluției de 5% motiv pentru care utilizarea clinică a acestei concentrații nu este încurajată. Similar reacția tromboflebitică venoasă este datorată tot depunerii cristalelor de thiopental și este extrem de rară la folosirea concentrațiilor de 2,5%.

**Necroza tisulară locală.** Această complicație poate apare la administrarea accidentală perivenoasă, situație în care se produce fie lezarea structurilor nervoase din vecinătate, fie necroza țesuturilor perivenoase. Similar administrării intraarteriale, gravitatea crește în cazul concentrației de 5%. La producerea acestei complicații, acul se va lăsa pe loc și se administrează hialuronidază.

**Bronhospasmul. Laringospasmul.** Bronhospasmul poate fi precipitat rar la pacienții astmatici datorită creșterii tonusului musculaturii bronșice de-

terminată de thiopental. Laringospasmul este declanșat de manopere precitate în anestezie superficială.

**Reacțiile alergice.** Thiopentalul poate declanșa atât reacții anafilactice cât și anafilactoide. Acestea apar de obicei la pacienții cu teren atopic. Dacă până în urmă cu câțiva ani incidența raportată a acestora era de 1/ 30000 de pacienți (2), este posibil ca aceasta să fie mai redusă în ultimii ani prin reducerea utilizării thiopentalului. Tratatamentul este același ca pentru toate reacțiile alergice, dar trebuie ținut cont de faptul că severitatea și mortalitatea acestora este raportată a fi neobișnuit de mare (2).

**Toleranța și dependența.** Thiopentalul poate atât toleranță acută cât și cronică. Toleranța acută apare la doze mari de inducție și este demonstrată de concentrația plasmatică de trezire care este mai mare la doze de inducție mai mari comparativ cu cea din cazul unor doze de inducție mai mici. Toleranța cronică apare prin inducție enzimatică și necesită o perioadă mai lungă de administrare a barbituricelor pentru ca fenomenul să se instaleze. Întreruperea bruscă a tratamentului îndelungat cu barbiturice poate duce la fenomene de sevraj, care în cazul unor afecțiuni pentru care tratamentul era indicat poate duce la decompensarea afecțiunii respective (de ex. epilepsia).

**Efectul imunosupresiv.** Thiopentalul exercită un efect imunosupresor tradus clinic prin creșterea incidenței infecțiilor nosocomiale la administrarea îndelungată în TI (2) pentru reducerea PIC. Acest efect se produce prin intermediul câtorva mecanisme dintre care inhibarea factorului de transcripție nucleară kB (8) și inhibarea funcțiilor neutrofilelor.

## Substanțele non-barbiturice

### Propofolul

#### *Proprietăți fizico-chimice*

Ca formulă chimică propofolul este diizopropilfenol, substanță cu liposolubilitate ridicată și hidrosolubilitate redusă. Acesta este motivul pentru care formularea propofolului se face în prezent cu ulei de soia (10%) , fosfatidă de ou purificată și glicerol. Acest amestec este însă un foarte bun mediu de cultură pentru bacterii ceea ce impune ca propofolul să nu fie păstrat neutilizat mai mult de 6 h, iar după deschiderea fiolelor substanța să fie aspirată în seringi și nu păstrată în fiole. În seringi sterilitatea propofolului pare să se păstreze până la 24 h.

#### *Mecanism de acțiune*

Propofolul acționează prin multiple mecanisme. Principala țintă sunt receptorii GABA<sub>A</sub> (2), scăzând rata de disociere a GABA de pe receptori. Cele-

alte mecanisme ale acțiunii propofolului sunt interacțiunea cu receptorii pentru glicină, inhibarea receptorilor NMDA și a canalelor ionice pentru Na<sup>+</sup> și K<sup>+</sup> (9). Propofolul mai determină creșterea concentrației dopaminei la nivelul sistemului limbic, fapt responsabil, cel puțin parțial de starea de bună dispoziție dată de propofol și de potențialul de a dezvolta dependență al acestuia (9).

### *Farmacocinetică*

După administrarea unei doze propofolul suferă fenomenul de redistribuție, descris de modelul tri-compartimental.  $T_{1/2}$  de eliminare este lung comparativ cu trezirea rapidă după propofol și este cuprins între 0,5-1,5 h. Trezirea se face prin redistribuție dinspre compartimentul effect site către cele periferice. Această cinetică a propofolului este descrisă de o serie de modele Pk/PD. Pentru adulți sunt disponibile medelele Marsh și Schnider, iar pentru copii Kataria și Pedfusor, toate aceste modele fiind încorporate în dispozitive de administrare TCI și disponibile ca soft-uri cu scop educațional.  $T_{1/2}$  dependent de context este de 25 min în cazul perfuziilor de 3 ore (10) ceea ce traduce trezirea rapidă după administrarea chiar îndelungată a propofolului și faptul că durata mare a perfuziei nu modifică trezirea.

Cinetica propofolului nu este modificată de ciroza hepatică și nici de insuficiența renală (2,11). Aceasta este însă diferită la vârste diferite ceea ce a dus la descrierea modelelor Pk/PD descrise mai sus.

Metabolismul este predominant hepatic prin glicuronoconjugare, iar metaboliții inactivi sunt eliminați pe cale urinară. Există și un metabolism non-hepatic, mai probabil la nivel pulmonar (12). De fapt acest metabolism este urmat de eliminarea de fenol pe cale respiratorie, fenol care poate fi identificat și dozat instrumental cel puțin experimental.

### *Efecte clinice*

#### **SNC**

Hipnoza apare în 20-40 sec după o singură doză administrată, dar trebuie reținut că indiciul clinic al acesteia este în cazul propofolului, pierderea contactului verbal cu pacientul și nu pierderea reflexului ciliar ca în cazul celorlalte anestezice i.v.

La nivel cerebral, propofolul scade consumul de O<sub>2</sub> metabolic cu 25%, fluxul sanguin cerebral cu 50% și presiunea intracraniană cu până la 50% (11). Precauții vor trebui însă avute în vedere la administrarea propofolului la pacienți hipotensivi cu PIC crescută, când scăderea tensională exagerată poate scădea și presiunea de perfuzie cerebrală. În aceste cazuri este necesară corectarea hipotensiunii cu fluide și/sau vasoconstrictoare.

Asupra EEG propofolul determină efecte dozaj-dependente care presupun inițial creșterea activității  $\delta$  și apoi silențiu electric (13). La doze mai mici poate fi înregistrată o creștere a activității  $\beta$ , ceea ce presupune prudență în administrarea acestor doze la pacienții epileptici. Cu toate acestea propofolul este indicat în tratamentul statusului epileptic refractar la alte tratamente, în sedarea pacienților cu epilepsie (14) și în terapia electroconvulsivă (2).

Propofolul determină reducerea componentei precoce a potențialelor evocate somatosenzorial și auditiv, dar nu și a celor evocate auditiv, fapt demonstrat clinic de posibilitatea de memorare a unor mesaje ascultate intraanestezic în absența fenomenului de awareness.

Propofolul are un puternic efect protectiv cerebral determinat de interacțiunea cu receptorii NMDA, de formula sa chimică similară vit E și de efectul de scavenger al radicalilor liberi de  $O_2$ . Trezirea după propofol este rapidă fără efecte secundare psiho-motorii, ceea ce face din propofol agentul de elecție atât în neurochirurgie (unde efectele nervos centrale sunt cele care impugna indicația), dar și în anestezia în ambulator.

Presiunea intraoculară este semnificativ redusă de propofol, iar TIVA este indicată la pacienții cu leziuni intraoculare supuși chirurgiei laparoscopice (2).

#### Sistemul cardiovascular

Propofolul determină scăderea TA cu un procent cuprins între 15-20% care poate ajunge până la 40% la pacienții hipovolemici, hipertensivi, cu afectare ventriculară stângă sau la administrarea unei doze mari într-un ritm rapid. Efectul hipotensor se produce prin vasodilatație directă arterială și venoasă, printr-un ușor efect inotrop negativ și prin reducerea frecvenței cardiace (15). Mecanismele efectului vasodilatator constau în : blocarea influxului de  $Ca^{2+}$  la nivelul fibrelor muscular netede, inhibarea elberării de noradrenalină și hiperpolarizarea fibrelor muscular netede vasculare (16).

Modificările frecvenței cardiace sunt minime și constau în reducerea acesteia. Nu trebuie uitat că s-au raportat și cazuri de bradicardii severe și chiar asistolie după inducția cu propofol (17). Răspunsul frecvenței cardiace la administrarea atropinei este diminuat (18). Propofolul diminuează răspunsul presor la intubație (mai mult decât în cazul thiopentalului) și la plasarea măștii laringiene ceea ce, împreună cu efectul de deprimare a reflexelor laringiene, face din propofol agentul de elecție pentru plasarea măștii laringiene.

Pentru diminuarea efectului hipotensor este imperios necesară administrarea lentă a propofolului, eventual administrarea în prealabil a fluidelor, iar în cazul unei hipotensiuni severe a asocierii de vasoconstrictoare (fenilefrină, efedrină).



## Aparatul respirator

Propofolul determină depresie respiratorie într-o manieră dozaj-dependență, incidența apneei fiind mai mare decât în cazul thiopentalului. Inițial se produce scăderea volumului current și creșterea frecvenței respiratorii după care odată cu creșterea dozelor apare apnea. Propofolul poate determina un grad de bronhodilatație prin reducerea influxului de  $Ca^{2+}$ . Reflexele laringiene sunt deprimite iar laringospasmul este extrem de rar. S-au citat și rare cazuri de bronhospasm chiar la formularea cu ulei de soia și fosfatidă de ou (2). Răspunsul respirator la hipercapnie este diminuat prin efect asupra chemoreceptorilor centrali, nu și a celor periferici (2).

## Alte efecte clinice

**Funcția hepatică.** Propofolul nu afectează funcția hepatică. În cazul unor administrări prelungite cu scopul sedării în TI, în special la copii, propofolul determină leziune hepatocelulară asociată bradicardiei, acidozei lactice și rabdomolizei (2).

**Coagularea.** Propofolul nu interferează cu coagularea, dar poate inhiba acea componentă a agregării plachetare mediată de mediatorii proinflamatori (inclusiv tromboxanul  $A_2$  și PAF)(19).

**Efecte antioxidante.** Propofolul posedă efecte antioxidante care se datorează pe de o parte formulei sale chimice similare vit E, dar și activității sale de scavenger de radicali liberi (2). Propofolul inhibă fagocitoza și diminuează creșterea mediatorilor pro-inflamatori declanșată de intervenția chirurgicală sau de alți factori.

Propofolul **nu declanșează hipertermia malignă și nici nu precipită criza de porfirie acută** intermitentă, motiv pentru care este agentul de elecție la pacienții diagnosticați sau susceptibili la aceste afecțiuni (2,11).

**Efectul antiemetic.** Este o proprietate unică a propofolului ca agent anestezic, care a făcut din propofol agentul de elecție pentru chirurgia în ambulator sau laparoscopică și pentru acele intervenții unde GVPO ar putea compromite rezultatul operației (neurochirurgie, chirurgie oftalmologică, etc). Mai mult propofolul se poate administra pentru combaterea grețurilor și vărsăturilor determinate de alte contexte clinice.

## Efecte secundare

**Reacții alergice.** Propofolul poate determina atât reacții anafilactice cât și anafilactoide, care sunt declanșate în special de gruparea fenol sau de radicalul diizopropil, ambele prezente spre exemplu în componența produselor cosmetice. Pe de altă parte substanțele folosite la formularea propofolului pot declanșa reacții alergice: astfel pacienții cu alergii la ou și la soia pot

prezenta astfel de reacții după administrarea propofolului. Din fericire însă reacțiile alergice la această substanță sunt rare.

**Sindromul infuziei de propofol.** A fost prezentat anterior și poate apare în special la copii, la perfuzii cu durată de peste 24 h și la doze mari de peste 75  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  (20). Debutul acestui sindrom se face cu apariția acidozei lactice la care se adaugă, dacă administrarea propofolului nu se oprește la timp și celelalte afecțiuni descrise anterior. Se pare că există o predispoziție genetică pentru dezvoltarea acidozei lactice, în contextual în care s-au descris peste 20 de fenotipuri de răspuns la propofol. Este necesar de asemenea și un context clinic care să altereze reacțiile chimice care stau la baza producerii acestui effect (de ex sepsa). Mecanismul constă în blocarea lanțului transportor de electroni de către acizii grași cu lanțuri lungi din molecula substanței (21).

**Dependența și potențialul de abuz.** Acestea sunt mai degrabă raportate în ultimii ani și sunt generate de proprietățile propofolului de a da bună dispoziție, vise frumoase (uneori erotice), de a stimula dispoziția creatoare fără efecte de mahmureală caracteristice altor anesteziice. Mecanismul acestor efecte este acela de a stimula producția și acumularea de dopamină la nivelul sistemului limbic.

**Proliferarea bacteriană.** Propofolul stimulează creșterea bacteriană (în special pentru *E. coli* și *Ps aeruginosa*) chiar dacă intralipidul pare să fie bacteriostatic. Măsurile de precauție pentru evitarea acestei contaminări au fost discutate anterior.

**Durerea la injectare.** Este efectul secundar minor cel mai frecvent raportat, pentru contracararea căruia au existat numeroase preocupări. Administrarea pe o venă mai largă, administrarea prelabilă sau simultană de lidocaină (2–3 ml) sau de opioid și alegerea formulei cu acizi grși cu lanțuri medii/scurte par să fie cele mai eficiente. Administrarea accidentală intraarterială este urmată de durere intensă, dar nu determină alterarea vascularizației.

## Etomidatul

### *Proprietăți fizico-chimice*

Ca structură chimică etomidatul este derivat de imidazol ceea ce îi conferă hidrosolubilitate la pH acid și liposolubilitate la pH fiziologic. Formularea sa se face în prezent cu o soluție lipidică de lipofundin pentru a evita reacțiile alergice și iritative la injectare.

### *Mecanism de acțiune*

Ținta principală de acțiune a etomidatului o constituie ca și în cazul celorlalte substanțe anesteziice i.v.  $\text{GABA}_A$  receptorii (2).

### *Farmacocinetică*

75% din etomidat circulă legat de albuminele serice, iar trezirea se face prin redistribuție.  $T_{1/2}$  de redistribuție este de 25 min.  $T_{1/2}$  de eliminare este de 5 ori mai scurt decât al thiopentalului și este de 2-5 h.  $T_{1/2}$  dependent de context este mai lung dar rămâne mai scurt decât al thiopentalului. Metabolizarea se face prin hidroliză esterazică atât în plasmă cât și de către enzimele microzomale hepatice (2).

### *Efecte clinice*

#### SNC

Etomidatul scade fluxul cerebral cu până la 45% , metabolismul cerebral și PIC (2).

După o doză de 0,3 mg/kg modificările EEG apar după 30-40 sec similar celorlalți agenți i.v. și constau inițial în apariția undelor cu amplitudine mică și frecvență mare, urmate de unde cu amplitudine mare și frecvență redusă și apoi a silențiului electric așa cum de altfel se produc și în cazul barbituricelor (2). Cu toate acestea frecvența spike-urilor excitatorii pe EEG este mai mare în cazul etomidatului decât în cazul barbituricelor, ceea ce impune prudență în folosirea etomidatului pentru inducție la pacienții cu epilepsie. Este posibilă chiar identificarea unor focare de activitate excitatorie în cursul administrării etomidatului la pacienții supuși chirurgiei stereotactice.

Ca și în cazul propofolului și în cazul etomidatului vor trebui în primul rând diferențiate mișcările involuntare și miocloniile produse prin dezinhibarea unor centri excitatori subcorticali sau spinali de o activitate proconvulsivantă a acestuia. Chiar în prezența unui potențial de facilitare a activității excitatorii corticale și etomidatul are proprietăți anticonvulsivante și a fost folosit în tratamentul statusului epileptic (2,22). Miocloniile și mișcările de tip excitator pot fi diminuate prin administrarea unor doze mici inițiale de etomidat sau prin premedicația cu benzodiazepine (1,22, 23).

#### Aparatul cardiovascular

Inducția cu etomidat se caracterizează prin stabilitate cardiovasculară, scăderea tensională fiind de până la 15%, în condiții obișnuite (2). Cu toate acestea sunt posibile scăderi tensionale mai mari la pacienții hipovolemici la care se administrează rapid doze de 0,4-0,5 mg/kg. Hipotensiunea se produce prin scăderea rezistenței vasculare periferice. La doze de inducție etomidatul determină depresia minimă a contractilității, motiv pentru care etomidatul este considerat de elecție la pacienții cu rezervă cardiacă limitată sau chiar minimă (2). Ca și în cazul celorlalți agenți administrarea de fluide și/sau vasoconstrictoare poate contracara acest efect. Frecvența cardiacă suferă modificări minime.

### Aparatul respirator

Depresia respiratorie produsă de etomidat este mult mai redusă decât în cazul altor agenți, iar apnea survine rar, în special la administrarea rapidă a unor doze mari de etomidat. Ca și în cazul altor agenți are loc reducerea volumului current, care este însă compensată de creșterea frecvenței respiratorii.

### Efecte secundare

**Supresia corticosuprarenalei.** Chiar și o singură doză de inducție deprimă activitatea corticosuprarenalei pe o durată cuprinsă între 4-8 ore (2), într-o manieră dependentă de doză. Acest lucru poate fi în detrimental pacienților cu șoc, hemoragii, etc. unde o secreție propmță și corespunzătoare de cortizon este de dorit. Această supresie este cea care împiedică folosirea etomidatului în doze repetate sau în perfuzie continuă în anestezie sau în secțiile de TI.

**Reacțiile alergice.** Incidența reacțiilor alergice la etomidat este foarte redusă.

**Grețurile și vărsăturile.** Incidența grețurilor și a vărsăturilor după etomidat este de până la 45% în cazul formulării cu propilenglicol și de până la 25% în cazul formulării cu intralipid (2), fapt care nu are o explicație foarte clară, cu excepția efectelor secundare și a osmolarității ridicate a soluției în cazul propilenglicolului care ar putea fi responsabilă cel puțin parțial de acest fenomen. Incidența crescută a grețurilor și vărsăturilor gace ca propofol să nu fie un agent adecvat pentru anestezia în ambulator și pentru acele tipuri de intervenții chirurgicale unde acest fenomen poate compromite rezultatele, excepție făcând situațiile în care prevalează riscul cardiac.

**Porfirie acută intermitentă.** Etomidatul declanșează criza de porfirie acută intermitentă și va fi evitat la pacienții diagnosticați sau susceptibili.

### Ketamina

#### *Proprietăți fizico-chimice*

Ca structură chimică ketamina este derivată de fenciclidină prezent sub formă de amestec racemic, stereoizomerul S(+) fiind disponibil pe piață și având calități de agent anestezic i.v. superioare amestecului racemic.

Substanța este hidrosolubilă, iar soluția are un pH cuprins între 3,5-4,5 și un pKa de 7,5.

#### *Mecanism de acțiune*

Ketamina este antagonist al receptorilor NMDA, aceștia constituind principal țintă de acțiune. Înafara acestora ketamina mai acționează și asupra

receptorilor monoaminergici (care par să implice căile descendente monoaminergice ale durerii), muscarinici, nicotinici și a celor pentru opioide ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ). În plus ketamina acționează și asupra canalelor pentru  $\text{Na}^+$  și  $\text{Ca}^{2+}$  (1, 25).

Ketamina are și o acțiune minimă asupra GABA receptorilor, acțiune descrisă în special în ultimii ani și care vine să contrazică ceea ce se știa până atunci referitor la lipsa interferenței cu receptorii GABA (26).

### *Farmacocinetică*

Ketamina suferă o redistribuție rapidă și traversează rapid bariera encefalică. În plasmă circulă legată în proporție redusă de proteinele plasmaticice (10-15%) ceea ce face ca fracțiunea nelegată activă să fie crescută. Metabolismul său este hepatic, prin hidroxilare și apoi demetilare rezultând norketamina farmacologic activă și cu acțiune prelungită (2).

### *Efecte clinice*

#### SNC

Tradițional este cunoscut că ketamina crește fluxul cerebral și PIC. Cu toate acestea la pacienții ventilați mecanic (la care normocapnia este asigurată) ketamina nu determină creșterea PIC.

Asupra EEG ketamina are aproximativ același efect ca în cazul celorlalți agenți i.v. din punctual de vedere al succesiunii undelor EEG odată cu creșterea dozelor. Spre deosebire însă de celelalte substanțe ketamina nu deprimă uniform centrul nervoși. Ketamina deprimă neocortexul și anumite structuri subcorticale și stimulează sistemul limbic și hipocampusul, ceea ce se traduce clinic prin anestezia "disociativă" descrisă la ketamină.

Ketamina are un puternic efect neuroprotectiv care se exercită prin intermediul blocării receptorilor NMDA și care împiedică apoptoza celulară în special la vârste extreme, după leziuni ischemice, toxice sau inflamatorii (28).

Ketamina are un puternic efect analgetic la doze subanestezice.

#### Aparatul cardiovascular

Ketamina determină creșterea TA, a frecvenței cardiace, a debitului cardiac și a consumului de  $\text{O}_2$  miocardic. Aceste efecte sunt mediate de stimularea sistemului nervos simpatic. Asupra miocardului ketamina are efect inotrop negativ care însă nu se exprimă clinic din cauza predominanței stimulării simpatice (2). Acest efect poate deveni însă manifest din punct de vedere clinic în condițiile pacienților critici, cu epuizarea rezervelor de catecolamine.

Ketamina crește rezistența vasculară pulmonară și poate determina apariția aritmiilor.

Toate aceste efecte fac din ketamină un agent de evitat la pacienții cu afecțiuni cardiace.

#### Aparatul respirator

Ketamina nu deprimă semnificativ respirația. Frecvența respiratorie scade ușor imediat după administrare. Tonusul musculaturii căii aeriene superioare și reflexele căii aeriene sunt menținute, dar acest efect nu exclude riscul pneumoniei de aspirație (2).

Totodată ketamina stimulează secrețiile salivare și traheobronșice ceea ce impune administrarea prealabilă a unui agent antisialogog. Asupra musculaturii bronșice ketamina are efect bronhodilatator care o face indicată la pacienții astmatici și chiar pentru cuparea bronhospasmului rezistent la tratament.

#### Alte efecte

**Efectul imunomodulator.** Ketamina pare să inhibe efectul citokinelor proinflamatorii ca și eliberarea mediatorilor proinflamatori, efect parțial responsabil de neuroprotecție.

#### Efecte secundare

**Reacțiile alergice.** Ketamina nu eliberează histamină.

**Toleranța și dependența.** Ketamina determină apariția toleranței la administrare îndelungată (de ex. la pacienții arși). Administrarea repetată ca și efectele psihomimetice și halucinogene determină și riscul dezvoltării dependenței.

**Efectele psihomimetice.** Administrarea de ketamină poate fi urmată de așa-zisul delir de trezire caracterizat prin apariția coșmarurilor, a halucinațiilor care pot progresa până la delirium. Aceste fenomene se produc prin acțiunea diferențiată de stimulare/inhibare la diverse niveluri corticale, după cum s-a menționat anterior. Factorii favorizanți sunt reprezentați de sexul feminin, vârsta peste 14 ani și prezența viselor. Profilaxia acestui efect se face prin asocierea ketaminei cu benzodiazepine (29,30).

**S(+)** ketamina are potență anestezică de 2-4 ori mai mare decât amestecul racemic și este urmată de o incidență mai redusă a efectelor secundare psihomimetice. Durata acțiunii este de asemenea mai redusă. Celelalte efecte clinice sunt similare ketaminei.

Midazolamul este rar folosit ca unică substanță pentru inducția anesteziei. Cel mai grevent acesta este folosit în premedicație și rar în menținerea anesteziei, motiv pentru care nu a făcut obiectul prezentării de față.

În încheiere menționăm că nici una dintre substanțele utilizate pentru inducția anesteziei în prezent nu întrunește toate calitățile agentului anesthetic ideal, de aceea există în continuare preocupări fie pentru ameliorarea unore dintre caracteristicile agenților deja prezentați (cum au fost de exemplu reformulările în alte substanțe care să evite reacțiile iritative și anafilactice), fie pentru găsirea unor alte substanțe care să se situeze prin calitățile anestezice cât mai aproape de agentul ideal prezentat.

#### BIBLIOGRAFIE

1. Ionescu D. Agenții anestezici intravenoși. În Ionescu D. Anestezia totală intravenoasă, AcademicPres, Cluj-Napoca, 2007, p.51-136.
2. Stoelting RK, Hillier S. Barbiturates. Nonbarbiturate intravenous anesthetic agents. În Stoelting RK, Hillier S Pharmacology Et physiology in anesthetic practice (4th ed), Lippincott Williams Et Wilkins, Philadelphia, 2006, p.127-139, 155-178.
3. Pierce EC, Lambertsen CJ, Deutsch S, Chase PE, Linde HW, Dripps RD, Price HL. Cerebral circulation and metabolism during thiopental anesthesia and hyperventilation in man. *J Clin Invest* 1962; 41(8): 1664-1671.
4. Gelissen HP, Epema AH, Henning RH, Krijnen HJ, Hennis PJ, den Hertog A. Inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. *Anesthesiology* 1996; 84(2):397-403.
5. Mather LE, Duke CC, Ladd LA, Copeland SE, Gallagher G, Chang DHT. Direct Cardiac Effects of Coronary Site-directed Thiopental and Its Enantiomers: A Comparison to Propofol in Conscious Sheep. *Anesthesiology* 2004;101(2): 354-364.
6. Upton RN, Huang YF, Grant C, Gray EC, Ludbrook GL. Myocardial pharmacokinetics of thiopental in sheep after short-term administration: Relationship to thiopental-induced reductions in myocardial contractility. *J Pharm Sci* 1996; 85:863-7.
7. Huang YF, Upton RN, Gray EC, Grant C, Zheng D, Ludbrook GL. The effects of short intravenous infusions of thiopentone on myocardial function, blood flow and oxygen consumption in sheep. *Anaesth Intensive Care* 1997; 25:627-33.
8. Loop T, Liu Y, Humar M, et al. Thiopental inhibits the activation of nuclear factor kB. *Anesthesiology* 2202; 96 :1202-1213.
9. Rehberg B, Duch DS. Suppression of central nervous SNVSstem channels bz propofol. *Anesthesiology* 1999; 91: 512-520.
- 9a. Pain L, Gobaille S, Schleaf C, Aunis D, Oberling P. In vivo dopamine measurements in the nucleus accumbens after nonanesthetic and anesthetic doses of propofol in rats. *Anesth Analg* 2002; 95:915-919.
10. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76:334-341.
11. White PF. Propofol. In White PF. Textbook of intravenous anesthesia. William Et Wilkins, Baltimore, 1997:111-152
12. Veroli P, O Kelly B, Bertrand F, et al. Extrahepatic metabolism of propofol in man during anhepatic phase of orthoptic liver transplantation. *Br J Anaesth*1992; 68:183-186.
13. Wang B, Bai Q, Jiao X, Wang E, White PF. Effect of sedative and hypnotic doses of propofol on the EEG activity of patients with or without a history of seizure disorders. *J Neurosurg Anesthesiol* 1997 Oct;9(4):335-40.
14. Meyer S, Shamdeen MG, Kegel B, Mencke T, Gottschling S, Gortner L, Grundmann U. Effect of propofol on seizure-like phenomena and electroencephalographic activity in children with epilepSNVS vs children with learning difficulties. *Anaesthesia* 2006; 61(11): 1040-1047.
15. Robinson BJ, Ebert TJ, O Brien TJ, et al. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilatation in humans: SNVSmpathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiology* 1997;86: 64-72.
16. Zamazaki M, Nagakawa T, Hatakezama N, Shibuya N, Stekiel TA. The effects of propofol on neural and endothelial control of in situ rat mesenteric vascular smooth muscle transmembrane potentials. *Anesth Analg* 2002; 94: 892-897.

17. Tramer MR, Moore RA, Mc Quai HJ. Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. *Br J Anaesth* 1997;78: 642-651.
18. Horiguchi T, Nishikawa T. Heart rate response to intravenous atropine during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 95:389-392.
19. Fourcade O, Simon M-F, Litt L, et al. Propofol inhibits platelet aggregation induced by proinflammatory lipid mediators. *Anesth Analg* 2004; 99: 393-398.
20. Badr AE, Mychaskiw GH, Eichhorn JH. Metabolic acidosis associated with a new formulation of propofol. *Anesthesiology* 2001; 94: 536-538.
21. Wolf A, Weir P, Setage P, et al. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001; 357: 606-607.
22. Doenicke AW, Ostwald P. Etomidate. In White PF. *Textbook of intravenous anesthesia*, William & Wilkins, Baltimore 1997: 93-108.
23. Doenicke AW, Roizen MF, Kugler J, et al. Reducing myoclonus after etomidate. *Anesthesiology* 1999; 90: 113-119.
24. Wells JKD. Comparison of ICI 35868, etomidate and methohexitone for day-case anesthesia. *Br J Anaesth* 1985;57:732-735.
25. Wagner LE, Gingrich KJ, Kulli GC, et al. Ketamine blockade of voltage-gated sodium channels. Evidence for a shared receptor site with local anesthetics. *Anesthesiology* 2001; 95:1406-1413.
26. Hevers W, Hadley SH, Lüddens H, Amin J. Ketamine, but not phencyclidine, selectively modulates cerebellar GABA(A) receptors containing alpha6 and delta subunits. *J Neurosci* 2008; 28 (20):5383-93.
27. Shibuta S, Varathan S, Mashimo T. Ketamine and thiopental sodium: individual and combined neuroprotective effects on cortical cultures exposed to NMDA or nitric oxide. *Br J Anaesth* 2006; 97 (4): 517-24.
28. Engelhard K, Werner C, Eberspacher E, et al. The effect of the alpha2-agonist dexmedetomidine and the NMDA antagonist S(+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg*, 2003;96:524-531.
29. Schuttler J, Zsigmond EK, White PF. Ketamine and its isomers. In White PF. *Textbook of intravenous anesthesia*. William & Wilkins, Baltimore, 1997, p.171-187.
30. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine: its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56:119-136.