

ARTYKUŁ ORYGINALNY/ORIGINAL PAPER

Otrzymano/Submitted: 14.02.2011 • Poprawiono/Corrected: 14.03.2011 Zaakceptowano/Accepted: 15.03.2011

© Akademia Medycyny

Znieczulenie podpajęczynówkowe – ocena porównawcza dwóch preparatów bupiwakainy, czy to samo to znaczy identyczne, czy tylko podobne?***Spinal anaesthesia - a comparison of two forms of bupivacaine if the same thing that is identical or just similar?*****Barbara Lisowska¹, Tomasz Wiśniewski², Małgorzata Olszewska¹, Barbara Małyk³, Renata Ćwiek¹, Iwona Słowińska³, Paweł Małyk³**¹ Zakład Anestezjologii Instytut Reumatologii w Warszawie² Zakład Termodynamiki Politechnika Warszawska³ Klinika Reumoortopedii Instytut Reumatologii w Warszawie**Streszczenie**

Wstęp. Znieczulenie podpajęczynówkowe ma ustaloną pozycję w chirurgii ortopedycznej kończyn dolnych. Hiperbaryczna bupiwakaina należy do najczęściej stosowanych środków znieczulenia miejscowego do znieczulenia podpajęczynówkowego. W związku z wejściem na rynek polskiej bupiwakainy w postaci umożliwiającej jej zastosowanie do znieczulenia podpajęczynówkowego, powstało wiele sprzecznych opinii wymagających obiektywnej weryfikacji. Celem pracy była ocena porównawcza dwóch postaci bupiwakainy: *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy* i *Marcaïne Spinal 0,5% Heavy* - pod względem działania i występowania objawów ubocznych. **Material i metody.** W badaniu wzięło udział 179 pacjentów, u których wykonano planowe operacje ortopedyczne w znieczuleniu podpajęczynówkowym. W zależności od zastosowanej formy bupiwakainy pacjenci zostali zakwalifikowani do dwóch grup. Pacjentów zakwalifikowanych do poszczególnych grup objęto jednakową oceną wpływu podanych form LZM, do której zaliczono blokady: czuciowa (test klucica i zimna), ruchowa i współczulna (zastosowanie termowizji). Ponadto w bezpośrednim czasie po podaniu bupiwakainy do przestrzeni podpajęczynówkowej oceniano parametry krążeniowo-oddechowe i objawy uboczne w postaci nudności i wymiotów. Wymienione parametry analizowane były na podstawie wyników uzyskanych z ankiety. **Wyniki.** Nie stwierdzono znaczących różnic między grupami pacjentów w odniesieniu do blokady czuciowej, ruchowej i współczulnej. W odniesieniu do ocenianych parametrów krążeniowo-oddechowych i częstości występowania objawów ubocznych w postaci nudności i wymiotów również nie wykazano istotnych różnic między grupami. **Wniosek.** Obie postacie hiperbarycznej bupiwakainy wywołują podobne znieczulenie w odniesieniu do blokady czuciowej, ruchowej i współczulnej i obydwie stanowią dobry i odpowiedni lek do znieczulenia podpajęczynówkowego. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 28-39.*

Słowa kluczowe: hiperbaryczna bupiwakaina, blokada czuciowa, ruchowa, współczulna, znieczulenie podpajęczynówkowe

Summary

Introduction. Spinal anaesthesia is well established in lower limbs orthopedic surgery. Hyperbaric bupivacaine is the most commonly used drug for orthopedic surgery. The newly introduced form of bupivacaine for spinal

anaesthesia created many conflicting opinions that require objective verification. Thus the aim of this study was to compare the clinical effects of two commercial products of hyperbaric bupivacaine produced by two pharmaceutical firms. **Material and methods.** One hundred seventy-nine ASA grade I-II adult patients undergoing elective orthopedic surgery under spinal anaesthesia. The patients were divided into two groups depending on a choice of bupivacaine form. The level and duration of sensory block (pinprick, cold sensation), intensity and duration of motor block, time to mobilize and sympathetic block, by using thermovision, were recorded. We also assessed the cardiovascular, respiratory parameters and side effects (nausea and vomiting) just after spinal injection spinal. A standard protocol was followed after which an observer assessed the sensory and motor blocks. **Results.** There were no significant differences between the groups with regard to the blockades, cardiovascular parameters and the incidence of side effects. **Conclusion.** Both form of hyperbaric spinal bupivacaine provide similar anaesthesia for sensory, motor and sympathetic blocks. They are an appropriate choice for use in spinal anaesthesia. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 28-39.*

Keywords: hyperbaric bupivacaine, sensory, motor and sympathetic block, spinal anaesthesia

Wstęp

Znieczulenie podpajęczynówkowe polega na podaniu środka (leku) znieczulającego miejscowo (LZM) do przestrzeni podpajęczynówkowej. Efektem jego działania jest odwracalna blokada przewodnictwa bodźców w korzeniach nerwowych, co klinicznie ma przełożenie na obraz blokady czuciowej, ruchowej i współczulnej.

Zasięg blokady czuciowej określany jest dermatomami odpowiadającymi obszarowi skóry unerwionymi czuciowo przez nerwy segmentu rdzenia kręgowego. Blokada czuciowa oceniana jest na podstawie wrażliwości pacjenta na bodźce związane z różnicą temperatury (ciepło, zimno), czuciem dotyku i bólu.

Blokada ruchowa powstaje w wyniku zahamowania przewodnictwa w nerwach ruchowych.

Blokada współczulna jest związana z zahamowaniem przewodnictwa w przedzwojowych włóknach współczulnych.

W związku z wejściem na rynek polskiego preparatu bupiwakainy w postaci umożliwiającej jej zastosowanie do znieczulenia podpajęczynówkowego powstało wiele sprzecznych opinii wymagających obiektywnej weryfikacji, zwłaszcza że wątpliwości i zastrzeżenia dotyczące działania nowego preparatu bupiwakainy przedstawiali doświadczeni anestezjolodzy. Dlatego zdecydowano się przeprowadzić analizę porównawczą obu preparatów bupiwakainy. Badanie efektywności jej działania oparto na ocenie poszczególnych blokad opisujących znieczulenie podpajęczynówkowe.

Cel badań

Celem pracy była ocena porównawcza dwóch postaci bupiwakainy: *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy* (Polfa Warszawa) i *Marcaine Spinal 0,5% Heavy* (AstraZeneca) pod względem działania i występowania objawów ubocznych. Lek pod tymi dwoma nazwami występuje w tej samej postaci: substancji chlorowodoru bupiwakainy, którego stężenie w ampułce, niezależnie od firmy, wynosi tyle samo - 1 ml roztworu zawiera 5 mg chlorowodoru bupiwakainy (*Bupivacaini hydrochloridum*) w postaci bupiwakainy chlorowodoru jednowodnego. Założono, że otrzymane wyniki opisujące przebieg poszczególnych blokad przyczynią się do wyjaśnienia najczęściej przedstawianych zastrzeżeń dotyczących porównania Marcainy z Bupiwakainą, przy zastosowaniu której zauważono: częstsze przypadki braku wystąpienia blokady oraz blokadę o mniejszym natężeniu i krótszym czasie trwania. Na ogół nie precyzowano której blokady (czuciowej, ruchowej) dotyczą zastrzeżenia, co zresztą dla badających nie miało znaczenia, bo postanowiono ocenić obydwie.

Materiał i metody

Do wzięcia udziału w badaniu zostali poproszeni pacjenci poddani operacjom ortopedycznym w trybie planowym, u których do znieczulenia podpajęczynówkowego użyto *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy* lub *Marcaine Spinal 0,5% Heavy*.

U pacjentów wykonywane były operacje alloplastyczne stawów kolanowych (TPK) i biodrowych (TPB).

Do badań byli włączeni pacjenci z chorobą zwyrodnieniową stawów (ChZS: n = 102) i reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS: n = 77) (tabela 1). Na początku pacjentów objętych badaniem podzielono na 4 grupy, w zależności od rodzaju choroby i stosowanego leku. Wykonana analiza wyodrębnionych grup pozwoliła na ocenę wpływu rodzaju choroby na działanie leku. W następnej kolejności pacjenci podzieleni zostali na grupy, w zależności od firmy produkującej lek. Wszyscy zakwalifikowani pacjenci poddani byli jednakowym procedurom okołoperacyjnym.

Podczas wykonywania znieczulenia pacjenci pozostawali w pozycji bocznej, zawsze leżeli na stronie zgodnej z operowaną kończyną, a stół operacyjny był ustawiony w pozycji „O”. U wszystkich pacjentów w obu grupach znieczulenie wykonywane było na poziomie L3-L4.

Bezpośrednio po wykonaniu znieczulenia pacjenci przekładani byli na plecy i w takiej pozycji pozostawali przez następne 10 minut obserwacji przy ustawieniu stołu operacyjnego w pozycji „O”. Pacjenci objęci badaniem termowizyjnym również w tych samych pozycjach mieli wykonywane całe badanie.

Parametry krążeniowo-oddechowe (tętno, EKG, pośredni pomiar ciśnienia tętniczego, saturacja) były monitorowane przez cały czas pobytu pacjenta na sali operacyjnej.

Podczas znieczulenia i na sali pooperacyjnej pacjenci otrzymywali tlen przez maskę twarzową 4-6 l/min (natomiast pomiar saturacji uznawany w badaniach był wykonywany podczas wentylacji powietrzem).

U niektórych pacjentów LZM podawano w połączeniu z morfiną *Morphini Sulfas Spinal 0,1%* w dawce 0,2-0,4 mg; na decyzję o dołączeniu morfiny miały wpływ: rodzaj operacji (częściej do operacji kolan) i brak przeciwwskazań ze strony pacjenta, np.: uczulenie, skłonność do wymiotów, ryzyko trudnej intubacji, liczba pacjentów, u których zastosowano morfinę podpajęczynówkowo nie była oceniana, gdyż nie było to przedmiotem badania i nie miało wpływu na uzyskane wyniki, opisujące blokadę nerwową.

Pacjentów zakwalifikowanych do poszczególnych grup objęto jednakową oceną wpływu podanych form LZM, do której zaliczono: ich działanie, wpływ na układ krążenia i oddychania oraz częstości i natężenia objawów ubocznych.

Wymienione parametry analizowane były na podstawie wyników uzyskanych z ankiety.

Ocena działania leków obejmowała:

- skuteczność analizy blokad: czuciowej, ruchowej i współczulnej;
- czas podania leku, dawkę leku, rodzaj i rozmiar igły użytej do znieczulenia oraz poziom, na jakim podawany był lek.

- Blokada czuciowa:

- blokada czuciowa: początek i czas utrzymania, zasięg blokady, natężenie,
- blokada czuciowa: test klucia igłą, test oceny odczucia zimna, skala natężenia: 2 - całkowita blokada czuciowa, 1 - czucie osłabione, 0 - brak blokady.

- Blokada motoryczna:

- blokada motoryczna: skala Bromage'a: 3 - całkowita blokada ruchowa obu kończyn, 2 - zachowane ruchy stopą, 1 - zgięcie w stawie kolanowym, 0 - dowolne ruchy kończynami (brak blokady).

- Blokada współczulna:

- ocena zmian temperatury ciała związanych z rozszerzeniem naczyń i zwiększonym przepływem krwi - badanie termowizyjne,
- ocena parametrów krążeniowo-oddechowych (tętno, ciśnienie tętnicze, saturacja krwi tętniczej) monitorowanych w okresie okołoperacyjnym, w ostatecznej ocenie badania uwzględniono wyniki otrzymane w czasie 5 i 10 minut.

Natomiast zaburzenia ze strony OUN pod postacią objawów pobudzenia, nadmiernej senności, zaburzeń świadomości, z uwagi na zastosowaną premedykację i sedację w czasie operacji nie były oceniane.

- Czas:

pomiary wykonywano w następujących odstępach czasowych:

- 0 parametry wyjściowe, oceniane tuż przed znieczuleniem,
- w czasie liczącym od zakończenia podawania leku do przestrzeni podpajęczynówkowej: minuty: 5, 10
godziny: 3, 4, 5, 6, 8

- Kryterium wykluczenia:

- BMI > 40,
- uczulenie na bupiwakainę,
- brak zgody na badanie,
- ASA ≥ 3,

- jednoczesne stosowanie leków przeciwartymicznych z klasy IB,
- choroby nerek i wątroby.

Ocenę porównawczą przeprowadzono na podstawie wyników badanych parametrów w ustalonych odstępach czasowych zawartych w ankiecie przeprowadzonej dla każdego pacjenta oraz badania termowizyjnego wykonanego na wybranej grupie chorych.

Badanie termowizyjne

Badanie termowizyjne umożliwiające przedstawienie dynamiki i zakresu zmian temperatury obszarów ciała objętych znieczuleniem. Badanie to pozwala na uzyskanie obiektywnych danych opisujących skuteczność blokady współczulnej.

Do pomiaru zmian rozkładu temperatury na powierzchni kończyn dolnych powstałych w wyniku podania porównywalnych środków znieczulających miejscowo zastosowano termografię w podczerwieni, potocznie nazywaną termowizją.

Technika ta, oparta na detekcji promienia podczerwonego emitowanego przez badany obiekt, pozwala na bezstykowy pomiar rozkładu temperatury na jego powierzchni. Kamera termowizyjna ThermaCAM SC2000, produkcji firmy FLIR Systems AB (USA/Szwecja) (zdjęcie 1). Czulość kamery wynosi $0,08^{\circ}\text{C}$ przy temperaturze badanych obiektów rzędu 30°C . Dokładność wyznaczenia przyrostów temperatury wynosi $0,1 \div 0,2^{\circ}\text{C}$.

Termogramy kończyn dolnych pacjentów były rejestrowane według następującego schematu:

- kilka minut po odkryciu kończyn – jako stan odniesienia (referencyjny),
- w momencie rozpoczęcia podawania leku,
- w momencie zakończenia podawania leku,
- w odstępach 5, 10, 15 i 20 minut od zakończenia podawania leku.

Podczas wykonywania badań temperatura w sali operacyjnej wynosiła od $23,0$ do $24,2^{\circ}\text{C}$.

Statystyka

Wszystkie poniższe porównania przeprowadzono przy pomocy nieparametrycznego testu U Manna-Whitneya, który nie wymaga normalności rozkładu badanych zmiennych i można go stosować do zmiennych dyskretnych (takich, które przyjmują tylko określone wartości).

Na wykonanie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Instytucie Reumatologii. Pacjenci podpisali indywidualną zgodę na badanie.

Wyniki i ich omówienie

W badaniu wzięło udział 179 pacjentów, których „losowo” zakwalifikowano do grup wyodrębnionych w zależności od nazwy leku związanej z firmą go produkującą.

Lekiem oznaczonym cyfrą 1 była: *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy*. Lekiem oznaczonym cyfrą 2 była: *Marcaine Spinal 0,5% Heavy*.

Ocena zależności działania leku od rodzaju choroby

Ponieważ w badanych grupach byli pacjenci z dwiema różnymi jednostkami chorobowymi (RZS, ChZS), na początku sprawdzono czy odmienność choroby ma wpływ na działanie leku. Wobec tego pacjentów objętych badaniem podzielono na 4 grupy, w zależności od rodzaju choroby i stosowanego leku (tabela 1). Lek 1 - *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy*, Lek 2 - *Marcaine Spinal 0,5% Heavy*.

Tabela 1. Podział pacjentów w zależności od rodzaju choroby i stosowanego leku

Grupa	Choroba	LMZ	Liczba pacjentów
1	ChZS	Lek 1	56
2	ChZS	Lek 2	46
3	RZS	Lek 1	33
4	RZS	Lek 2	44

Na podstawie otrzymanych wyników z analizy przeprowadzonej nieparametrycznym testem Manna-Whitneya nie wykazano różnic ($p > 0,05$) w zakresie i natężeniu ocenianych blokad: czuciowej i ruchowej w ustalonych odstępach czasu pomiędzy grupami pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (3 i 4) i z chorobą zwyrodnieniową stawów (1 i 2).

Różnice istotne statystycznie $p < 0,0005$ (Test U Manna-Whitneya) między grupami wykazano w odniesieniu do wieku: średnia wieku chorych na RZS i chorobę zwyrodnieniową wynosiła odpowiednio: $53,5$ ($SD = 15$) i $63,8$ ($SD = 9,7$) lat, średnia wieku wszystkich badanych wynosiła $59,4$ lat.

Otrzymane wyniki pozwoliły na przeprowadze-

nie kolejnych analiz porównawczych między dwoma grupami pacjentów:

- Grupa 1 (B, na rycinie i w tabelach oznaczana jako grupa: Lek 1) dla pacjentów (n = 89), u których zastosowano Lek 1 - *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy*;
- Grupa 2 (M, na rycinach i w tabelach oznaczana jako grupa: Lek 2) dla pacjentów (n = 90), u których zastosowano Lek 2 - *Marcaïne Spinal 0,5% Heavy*.

W tabeli 2. przedstawiono charakterystykę obu grup pacjentów.

Tabela 2. Dane ogólne dotyczące pacjentów i znieczulenia w poszczególnych grupach

Parametry	Grupa 1	Grupa 2
Liczba pacjentów	89	90
Średni wiek [lata]	59,7	59,0
Średnia podana dawka LZM [mg]	19,7	19,7
Średni czas podania LZM, [s]	64	70

Grupa 1 - pacjenci otrzymujący *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy*; Grupa 2 - pacjenci otrzymujący *Marcaïne Spinal 0,5% Heavy*

W obu grupach do wykonania znieczulenia używano igieł do znieczulenia podpajeczynówkowego w rozmiarze G25, G26 lub G27. Najczęściej stosowane były igły w rozmiarze G25 (80%), w pojedynczych przypadkach zastosowano igły G27. Nie wykazano różnic istotnie statystycznych między grupami w odniesieniu do rozmiaru igły ($p = 0,3604$).

W obu grupach pacjenci otrzymali lek w jednokowej dawce (średnia dawka 19,7 mg), której średni czas podania dla wszystkich pacjentów wynosił 67 sek.

Nie wykazano różnic istotnie statystycznych między grupami w odniesieniu do czasu podania leku ($p = 0,2750$).

Blokada czuciowa oceniana testem klucia

W tabeli 3. przedstawiono wyniki opisujące zakres blokady czuciowej po 5 minutach dla obu grup pacjentów. W odniesieniu do zakresu znieczulenia wykazano różnicę istotną statystycznie pomiędzy grupami $p = 0,0164$. Wynika to prawdopodobnie z dużego zróżnicowania zakresów znieczulenia, na który wpłynęły wyniki poszczególnych pacjentów. Nie zmienia to faktu,

że w obu grupach najczęściej osiąganym poziomem po 5 minutach był poziom Th 10 (43,8/37,8%).

Tabela 3. Poziom (zakres) blokady czuciowej ocenianej testem klucia u pacjentów z Grupy 1 i 2 po 5 min

GRUPA 1		
poziom	liczba	procent
L-1	7	7,9
L-4	1	1,1
Th-6	3	3,4
Th-8	9	10,1
Th-9	1	1,1
Th-10	39	43,8
Th-12	29	32,6
razem	89	100,0
GRUPA 2		
poziom	liczba	procent
L-1	18	20,0
L-2	2	2,2
L-3	3	3,3
Th-4	1	1,1
Th-5	3	3,3
Th-6	3	3,3
Th-7	1	1,1
Th-8	4	4,4
Th-10	34	37,8
Th-12	21	23,3
razem	90	100,0

Grupa 1 - pacjenci otrzymujący *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy*; Grupa 2 - pacjenci otrzymujący *Marcaïne Spinal 0,5% Heavy*

Tabela 4. Natężenie blokady czuciowej ocenianej testem klucia u pacjentów z Grupy 1 i 2 po 5 min

Grupa 1			Grupa 2		
wartość	liczba	procent	wartość	liczba	procent
1	36	40,4	1	36	40,0
2	53	59,6	2	54	60,0
razem	89	100,0	razem	90	100,0

Grupa 1 - pacjenci otrzymujący *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy*; Grupa 2 - pacjenci otrzymujący *Marcaïne Spinal 0,5% Heavy*

W tym samym czasie natężenie blokady czuciowej oceniane w skali punktowej w obu grupach przedstawiało się podobnie, zarówno w odniesieniu do blokady całkowitej (2 pkt.), która w obu grupach występowała częściej (59,6/60%), jak i opisywanego na 1 pkt osłabienia czucia (40,4/40) (tabela 4). Różnice między grupami nie są istotne statystycznie ($p = 0,959$).

Test klucia - 10 min

Po 10 min u pacjentów obu grup blokada najczęściej występowała na tym samym poziomie Th 10 (39,3/38,9) (tabela 5.), a jej natężenie wynosiło 2.

Różnice między grupami nie były istotne statystycznie ($p = 0,886$).

Tabela 5. Poziom (zakres) blokady czuciowej ocenianej testem klucia u pacjentów z Grupy 1 i 2 po 10 min

Grupa 1			Grupa 2		
poziom	liczba	procent	poziom	liczba	procent
L-1	1	1,1	Th-4	6	6,7
Th-4	2	2,2	Th-5	2	2,2
Th-5	1	1,1	Th-6	5	5,6
Th-6	3	3,4	Th-7	4	4,4
Th-7	5	5,6	Th-8	25	27,8
Th-8	36	40,4	Th-9	5	5,6
Th-10	35	39,3	Th-10	35	38,9
Th-12	6	6,7	Th-12	8	8,9
razem	89	100,0	razem	90	100,0

Grupa 1 - pacjenci otrzymujący *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy*; Grupa 2 - pacjenci otrzymujący *Marcaïne Spinal 0,5% Heavy*

Blokada czuciowa - test zimna

Tabela 6. Poziom (zakres) blokady czuciowej ocenianej testem zimna u pacjentów z Grupy 1 i 2 po 5 min

Grupa 1			Grupa 2		
poziom	liczba	procent	poziom	liczba	procent
L-1	7	7,9	L-1	8	8,9
L-4	1	1,1	L-2	2	2,2
Th-4	1	1,1	Th-4	1	1,1
Th-6	4	4,5	Th-5	3	3,3
Th-7	2	2,2	Th-6	5	5,6
Th-8	29	32,6	Th-7	4	4,4
Th-10	33	37,1	Th-8	13	14,4
Th-12	12	13,5	Th-10	36	40,0
razem	89	100,0	Th-12	18	20,0
			razem	90	100,0

Grupa 1 - pacjenci otrzymujący *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy*; Grupa 2 - pacjenci otrzymujący *Marcaïne Spinal 0,5% Heavy*

Po 5 min w obu grupach blokada czuciowa oceniana testem zimna najczęściej osiągała poziom Th 10 (37,1/40) (tabela 6). Nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami ($p = 0,491$).

U ponad 65% pacjentów była to pełna blokada

(2 pkt.), chociaż częściej występowała u pacjentów z grupy 1 (70,8%) (tabela 7).

Nie wykazano różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami ($p = 0,635$).

Tabela 7. Natężenie blokady czuciowej ocenianej testem zimna u pacjentów z Grupy 1 i 2 po 5 min

Grupa 1			Grupa 2		
wartość	liczba	procent	wartość	liczba	procent
1	26	29,2	1	30	33,3
2	63	70,8	2	60	66,7
razem	89	100,0	razem	90	100,0

Grupa 1 - pacjenci otrzymujący *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy*; Grupa 2 - pacjenci otrzymujący *Marcaïne Spinal 0,5% Heavy*

Po 10 min u pacjentów obu grup blokada czuciowa występowała najczęściej na poziomie Th 8 (40,4/38,9) i natężenie blokady było ocenione na 2 pkt. Należy jednak podkreślić, że na poziomie Th 6 znieczulenie występowało częściej w Grupie 1 (24,7%) niż w Grupie 2 (14,4%) (tabela 8).

Tabela 8. Poziom (zakres) blokady czuciowej ocenianej testem zimna u pacjentów z Grupy 1 i 2 po 10 min

Grupa 1			Grupa 2		
poziom	liczba	procent	poziom	liczba	procent
L-1	1	1,1	Th-4	8	8,9
Th-4	6	6,7	Th-5	2	2,2
Th-6	22	24,7	Th-6	13	14,4
Th-7	3	3,4	Th-7	6	6,7
Th-8	36	40,4	Th-8	35	38,9
Th-9	1	1,1	Th-9	1	1,1
Th-10	15	16,9	Th-10	22	24,4
Th-12	5	5,6	Th-12	3	3,3
razem	89	100,0	razem	90	100,0

Grupa 1 - pacjenci otrzymujący *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy*; Grupa 2 - pacjenci otrzymujący *Marcaïne Spinal 0,5% Heavy*

Blokada czuciowa – podsumowanie wyników uzyskanych z obu testów w przedstawionych i w kolejnych odstępach czasu

- Po 5 minutach u wszystkich pacjentów wystąpiły objawy blokady czuciowej.
- W obu grupach pacjentów najczęściej osiąganym poziomem blokady czuciowej było Th 10, u 60% była to blokada całkowita.

3. Po 10 min u wszystkich pacjentów pełna blokada czuciowa występowała na poziomie Th 10.
4. Po 3 godz. w obu grupach blokada najczęściej utrzymywała się na poziomie Th 10 lub Th 12. Grupa 1: Th 10 - 32,6%, Th 12 - 33,7%, grupa 2: Th 10 - 37,8%, Th12 - 34,4%. W obu grupach u ponad 40% pacjentów nadal stwierdzono pełną blokadę czuciową. W grupie 1 u większej liczby pacjentów stwierdzono całkowite ustąpienie blokady (9%) w porównaniu do grupy 2 (2,2%).
5. Po 4 godz. w obu grupach u około 40% pacjentów wystąpiło zakończenie blokady. W obu grupach blokada nadal pozostawała najczęściej na poziomie Th 12. Wykazano wcześniejsze ustępowanie blokady czuciowej u pacjentów z grupy 1; w tej grupie było więcej pacjentów, u których nastąpiło całkowite ustąpienie blokady w porównaniu do grupy 2 (46,1/41,1%) dla testu klucia. W grupie 1 wykazano mniejszy procent pacjentów, u których nadal występowała całkowita blokada w porównaniu do grupy 2 (test klucia: 3,4/10%, test zimna: 1,1/13,3%).
6. Po 5 godz. w obu grupach stwierdzono pełne zakończenie blokady czuciowej u ponad 87%.
7. Po 6 godz. stwierdzono ustąpienie blokady czuciowej u 100% pacjentów z grupy 1 i u 96,7% z grupy 2.
8. U wszystkich pacjentów z obu grup pełne ustąpienie blokady czuciowej stwierdzono po 8 godz.
9. W ocenianych przedziałach czasowych nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w odniesieniu do blokady czuciowej $p > 0,05$; wyjątek stanowi istotna różnica $p = 0,0164$ w odniesieniu do zakresu znieczulenia blokady czuciowej (test klucia) po 5 min, co zostało wyjaśnione w tekście.

Blokada ruchowa

Analiza blokady ruchowej nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w ocenianych przedziałach czasowych ($p > 0,005$).

W grupie 1 mniejszy procent pacjentów (38,2%) miał objawy pełnej blokady ruchowej w porównaniu do grupy 2 (43,3) po 5 min. W grupie 1 zwraca uwagę również znacznie mniejszy % pacjentów z blokadą ruchową ocenianą na 1 pkt (4,5) w porównaniu do grupy 2 (13,3) (tabela 9). Natomiast po 10 min u ponad 93% pacjentów z obu grup wykazano pełną blokadę (tabela 10). W tych przedziałach czasowych różnice między grupami nie były istotne statystycznie $p = 0,949$

(5 min), $p = 0,798$ (10 min).

Tabela 9. Blokada ruchowa u pacjentów w obu grupach po 5 min

Grupa 1			Grupa 2		
wartość	liczba	procent	wartość	liczba	procent
1	4	4,5	1	12	13,3
2	51	57,3	2	39	43,3
3	34	38,2	3	39	43,3
razem	89	100,0	razem	90	100,0

Grupa 1 - pacjenci otrzymujący *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy*; Grupa 2 - pacjenci otrzymujący *Marcaïne Spinal 0,5% Heavy*

Tabela 10. Blokada ruchowa u pacjentów w obu grupach po 10 min

Grupa 1			Grupa 2		
wartość	liczba	procent	wartość	liczba	procent
1			1	1	1,1
2	4	4,5	2	5	5,6
3	85	95,5	3	84	93,3
razem	89	100,0	razem	90	100,0

Grupa 1 - pacjenci otrzymujący *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy*; Grupa 2 - pacjenci otrzymujący *Marcaïne Spinal 0,5% Heavy*

Blokada ruchowa – podsumowanie wyników przedstawionych i w kolejnych odstępach czasu

Po 5 min w obu grupach podobny procent pacjentów (38,2,/43,3%) miał objawy pełnej blokady ruchowej.

Po 10 min u ponad 93% pacjentów z obu grup wykazano pełną blokadę.

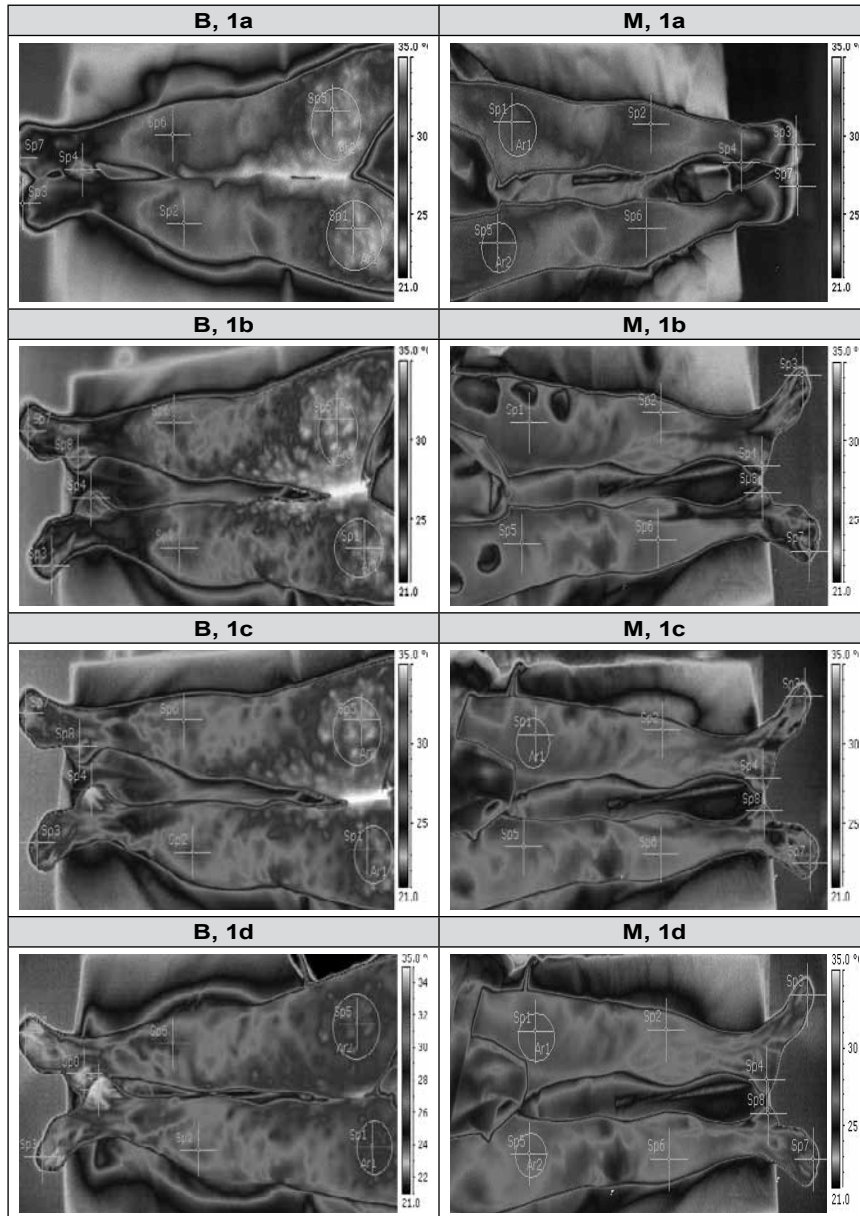
Po 3 godz. u większej liczby pacjentów z grupy 1 (12,%) nastąpiło pełne ustąpienie blokady w porównaniu do grupy 2 (2,2%). Wykazano wcześniejsze zakończenie blokady ruchowej u pacjentów w grupie 1 począwszy od 3 godz.

Po 4 godz. w grupie 1 u większej liczby pacjentów (53,9%) wystąpiło pełne ustąpienie blokady w porównaniu do grupy 2, w której pełne ustąpienie blokady wystąpiło u 44,4%.

W obu grupach u podobnego procenta pacjentów (4,5, 4,4%) nadal utrzymywała się pełna blokada.

Po 5 godz. u ponad 85% pacjentów (grupa 1 - 91%, grupa 2 - 85,6%) stwierdzono pełne ustąpienie blokady.

Po 6 godz. stwierdzono ustąpienie blokady ruchowej u 100% pacjentów z grupy 1 i u 96,7% z grupy 2. Blokada ruchowa w niepełnej postaci utrzymywała się dłużej u pacjentów w grupie 2.



Rycina 1. Termogramy dwóch pacjentów, z których jeden otrzymał *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy* (B) a drugi *Marcaine Spinal 0,5% Heavy* (M). Badanie wykonano w ustalonych odstępach czasowych oznaczonych w następujący sposób: a – stan odniesienia, 1b - 5 min, 1c - 10 min, 1d - 15 min. Dane ogólne pacjentów: pacjent (B), który otrzymał *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy*: BMI 24,2, czas podania LZM 58 s., pacjent (M), który otrzymał *Marcaine Spinal 0,5% Heavy*: BMI 23,9, czas podania LZM 54 s.

Z boku każdego rysunku podano paletę barw zależną od temperatury (patrz: kolorowa Rycina 1. – na III stronie okładki).

W tym przykładzie początek blokady współczulnej nieznacznie wcześniej występuje u pacjenta, u którego zastosowano *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy*. Różnice między pacjentami dotyczące zmian temperatury nie są istotne statystycznie.

U wszystkich pacjentów z obu grup pełne ustąpienie blokady ruchowej stwierdzono w 8 godz.

W ocenianych przedziałach czasowych różnice między grupami w odniesieniu do blokady ruchowej nie są istotne statystycznie $p > 0,05$.

Blokada współczulna

Blokadę współczulną oceniono przy udziale badania termowizyjnego. Badanie termowizyjne wykonano w grupie 20 pacjentów. Na rycinie 1 przedstawiono przykłady obrazów termowizyjnych u dwóch pacjentów. Wyniki badań pozostałych pacjentów zostaną przedstawione w innym artykule.

Parametry krążeniowo-oddechowe

W obu grupach średnie wartości tętna wynosiły > 65 uderzeń/min (tabela 11). Wyższe średnie wartości tętna po 5 i 10 min stwierdzono u pacjentów w grupie 1. Analiza wartości minimalnych nie wykazała epizodu bradykardii (zwolnienie tętna < 45 uderzeń/min) w żadnej grupie. Różnice między grupami w odniesieniu do wartości tętna nie są istotne statystycznie ($p > 0,05$) z wyjątkiem wartości w czasie 5 min ($p = 0,031$), kiedy średnie tętno w grupie 1 jest wyższe niż w grupie 2.

Tabela 11. Średnie wartości wyników opisujących parametry krążeniowo-oddechowe i odchylenie standardowe – SD w wybranych odstępach czasu

Parametr/ czas	Grupa 1		Grupa 2	
	średnia	SD	średnia	SD
tętno 0	77,6	11,9	75,6	12,8
tętno 5 min.	79,2	14,7	75,7	14,6
tętno 10 min	76,7	13,7	74,0	13,7
MAP 0	92,9	13,0	89,4	13,0
MAP 5 min	80,2	13,9	79,8	13,9
MAP 10 min	75,2	12,9	77,8	10,0
SaO ₂ O	97,7	1,8	97,9	1,9
SaO ₂ 5 min	97,3	1,9	97,1	2,0
SaO ₂ 10 min	97,8	2,0	97,0	2,2

Grupa 1 - pacjenci otrzymujący *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy*; Grupa 2 - pacjenci otrzymujący *Marcaïne Spinal 0,5% Heavy*

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w wartościach średniego ciśnienia tętniczego między grupami $p > 0,05$. Wartości SD odnoszące się do uzyskanych wartości tętna i ciśnienia tętniczego są

wysokie, co ma związek z ich dużym zróżnicowaniem między wartościami minimalnymi a maksymalnymi opisującymi te parametry.

Podobnie nie wykazano różnic istotnych statystycznie w wartościach saturacji, dla których niskie SD potwierdza niewielkie zróżnicowanie w wartościach opisujących wyniki.

Objawy niepożądane

Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w częstości występowania objawów ubocznych w postaci nudności i wymiotów.

Do sformułowania ostatecznych wniosków wzięto pod uwagę występowanie objawów ubocznych w postaci nudności i wymiotów tylko w czasie 5 i 10 minut, ponieważ w późniejszym okresie obecność powyższych objawów mogła mieć związek z innymi, niezależnymi bezpośrednio od działania LZM, przyczynami. Dla przykładu - częstym powodem nudności i wymiotów w okresie pooperacyjnym była zastosowana podpajęczynówkowo morfina, co potwierdziły przeprowadzone i opisane wcześniej badania.

Dyskusja

Przedstawione wyniki badań nie potwierdziły zastrzeżeń o istotnych różnicach między badanymi postaciami bupiwakainy pod względem skuteczności działania, wpływu na parametry krążeniowo-oddechowe i występowanie objawów niepożądanych.

Należy podkreślić, że otrzymane wyniki nie potwierdzają jednego z częstszych zarzutów w odniesieniu do *Bupivacaine*, czyli braku wystąpienia blokady. U wszystkich objętych badaniem pacjentów wystąpiły objawy znieczulenia: blokada czuciowa, ruchowa i współczulna. Ponadto blokada czuciowa i ruchowa o zakresie i natężeniu umożliwiającym rozpoczęcie operacji wystąpiła po 10 minutach, niezależnie od zastosowanej postaci LZM.

Tak więc przyczyn niepowodzeń w skuteczności znieczulenia (brak blokady) należy dopatrywać się gdzie indziej, co zresztą znajduje potwierdzenie w pracach innych autorów [1].

Kolejnym zastrzeżeniem do *Bupivacaine WZF Spinal 0,5% Heavy*, przedstawionym podczas rozmów z anestezjologami, był zróżnicowany czas działania i słabsze natężenie blokady. W tym miejscu należy stwierdzić, że powyższe uwagi częściowo pokrywają

się z otrzymanymi wynikami. Istotnie *Bupivacaine* działała krócej, ale jak wykazano w badaniu, różnicowanie w czasie działania dostrzega się dopiero w 3 i 4 godzinie (zależy od blokady). W praktyce nie ma to większego znaczenia klinicznego i nie wydaje się, aby mogło mieć wpływ na przebieg wykonywanej operacji.

Warto jednak spróbować pokusić się na odpowiedź na zawarte w tytule pytania. W obu preparatach występuje jednakowa ilość czynnej substancji w postaci *Bupivacaini hydrochloridum*. Dlatego należałoby się spodziewać, że działanie obu preparatów pozostanie nie do odróżnienia. Przedstawione wyniki badań wykazują podobieństwo działania obu preparatów, zwłaszcza w bezpośrednim czasie po ich podaniu. Jednak uzyskane dane nie potwierdzają, aby działanie obu preparatów było takie samo, identyczne czy nie do odróżnienia. Należy przypuszczać, że na ten fakt złożyło się wiele przyczyn mających nieznaczną, ale zauważalny wpływ na farmakodynamikę i kinetykę bupiwakainy. Dla przykładu mogą to być dodatkowe substancje wchodzące w skład preparatu a pozostające tajemnicą producenta.

Osobnego omówienia wymagają cechy związane z pacjentem, które mogły przyczynić się do różnicowania farmakokinetyki leku opisującej procesy, jakim podlegają leki w organizmie, z uwzględnieniem takich elementów, jak: wchłanianie, dystrybucja i eliminacja leku - mające wpływ na stężenie leku w tkankach i jego docelowe działanie [2,3].

Wchłanianie anestetyków lokalnych z miejsca podania uzależnione jest od wielu czynników, wśród których należy wymienić lipofilność i wiązanie z białkami.

W osoczu bupiwakaina ulega związaniu z kwaśną α 1-glikoproteiną (AGP) oraz albuminą.

Kwaśna α 1-glikoproteina wykazuje bardzo silne powinowactwo i małą pojemność wiązania, przez to może związać niewielkie ilości leku. Natomiast albumina ma dużą pojemność i wiąże znaczne ilości leku, jednakże powstałe połączenie lek-albumina jest nietrwałe. Frakcja leku związana z albuminami stanowi zatem depot anestetyku, z którego stopniowo uwalnia się aktywny lek zastępując ulegającą eliminacji wolną frakcję [4].

Kwaśna α 1-glikoproteina AGP należy do tzw. pozytywnych białek ostrej fazy - potwierdzono jej powiązanie z obecnością stanu zapalnego. Wszyscy operowani pacjenci z RZS mieli zaawansowane zmiany destrukcyjne w stawach, co z pewnością znalazło

przełożenie na aktywność choroby i duże prawdopodobieństwo przewlekłe podwyższonego stężenia AGP, które koreluje również ze współczynnikiem aktywności choroby DAS u pacjentów z RZS [5]. Podobnie inni autorzy potwierdzili powiązanie między obniżonym poziomem albumin i wzrostem aktywności RZS [6]. U badanych chorych nie oceniano stężenia AGP, co nie było przedmiotem pracy. Podobnie nie analizowano stężenia albumin u badanych pacjentów, nie mniej jednak wyniki rutynowej przedoperacyjnej oceny stężenia albumin wykazały ich obniżony poziom u pacjentów z RZS, co mogło mieć wpływ na działanie bupiwakainy. Przedstawione przez innych autorów badania wykazały, że w RZS zmienione zapalnie komórki błony maziowej gromadzą i metabolizują albuminy a ponadto z bupiwakainą - o połączenie z albuminami - może konkurować metotreksat, należący do leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD) i inhibitory pompy protonowej w 95% związane z białkami osocza [7,8].

Często stosowany u pacjentów z RZS metotreksat jest odstawiany na czas operacji, jednak możliwość jego współzawodnictwa z bupiwakainą u chorych leczonych przewlekłe wydaje się mieć istotne znaczenie.

Kolejne zmiany mogące mieć wpływ na różnicowane działanie badanych preparatów dotyczą ich metabolizmu. Wprawdzie z udziału w badaniu zdyskwalifikowano pacjentów z nieprawidłowymi parametrami nerkowymi i wątrobowymi, ale należy pamiętać, że była to grupa pacjentów z przewlekłym stanem zapalnym, z których większość przyjmowała przewlekłe NLPZ. W metabolizmie NLPZ biorą udział izoenzymy cytochromu P-450 [9]. Izoenzymy CYP2C9, CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 uczestniczą w biotransformacji wielu innych związków, w tym również bupiwakainy.

Bupiwakaina ulega dwufazowej (szybkiej i wolnej) absorpcji z miejsca podania do krążenia ogólnego. Z uwagi na niską dawkę, jaka jest podawana do przestrzeni podpajęczynówkowej, bupiwakaina osiąga we krwi niskie stężenie, które jest nieoznaczalne w ciągu 3-6 godzin [4]. Biotransformacja bupiwakainy ma miejsce w wątrobie z udziałem cytochromu P450 i jego izoenzymów. W tym procesie znaczny udział przypisywany jest izoenzymowi CYP3A4, który katalizuje N-dealkilację bupiwakainy do jej głównego, mniej toksycznego, metabolitu - 2,6-pipekoliksyliidyny (PPX). W metabolizmie biorą również udział izoenzymy CYP2C19 i CYP2D6, natomiast badania nie potwierdzają udziału CYP1A2 i CYP2E1 [10]. Do inhibitorów

CYP3A należą m.in. azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteazy HIV, antybiotyki makrolidowe [11,12]. U żadnego z badanych pacjentów nie prowadzono terapii wymienionymi lekami. Kolejnymi przykładami kompetencyjnej zależności metabolizmu, jaka może występować między bupiwakainą a innymi lekami są często stosowane, również u badanych pacjentów, statyny (atorwastatyna, simwastatyna) mające silne powinowactwo do izoenzymu CYP3A4 i inhibitory pompy protonowej IPP (lanzoprazol, pantoprazol) będące inhibitorami izoenzymów z układu cytochromu P 450 [13-16].

Z pewnością nie należy się spodziewać, że genetyczne uwarunkowania mogą być częstą przyczyną modulującą działanie bupiwakainy, nie mniej jednak wyniki badań dotyczące opioidów wskazują na taką możliwość [17,18]. Polimorfizm genów kodujących białka CYP3A ma znaczenie dla aktywności izoenzymu i w efekcie jest kolejnym elementem predysponującym do zmian w metabolizmie i indywidualnej odpowiedzi na działanie leku.

Otrzymane wyniki badań nie potwierdziły różnic w przebiegu znieczulenia w zależności od rodzaju choroby, co bynajmniej nie podważa słuszności przedstawionych powyżej przykładów. Występujące w procesach farmakokinetycznych różnice mogą wpływać na zróżnicowanie odpowiedzi ustroju na lek, co czyni ją podobną, a nie identyczną.

Zastosowana w badaniu dawka leku może istotnie budzić zastrzeżenia. Jednak zastosowanie maksymalnej, lub do niej zbliżonej, dawki pozwalało na zwiększenie obiektywizacji wyników i większą przewidywalność efektów znieczulenia u pacjentów z RZS. Chociaż należy przyznać, że tak ustalona dawka rzeczywiście uniemożliwiała precyzyjne jej dopasowanie do konkretnego pacjenta.

Wbrew wcześniejszym założeniom, w końcowej ocenie wpływu oby preparatów bupiwakainy na parametry krążeniowo-oddechowe i objawy niepożądane uwzględniono tylko wyniki otrzymane w trzech punktach czasowych (0, 5, 10 min), gdyż uznano, że na pozostałe wyniki miało wpływ wiele innych parametrów niezwiązanych z działaniem LZM.

Z takich samych powodów nie uwzględniono w końcowej ocenie parametrów dotyczących diurezy, płynoterapii i drenażu z rany pooperacyjnej. Podobnie postąpiono w przypadku oceny bólu pooperacyjnego skalą VAS, uznano, że ten parametr nie ma znaczenia w przeprowadzonej analizie porównawczej.

Ponieważ uzyskane wyniki wszystkich ocenianych parametrów były niezależne od oceny subiektywnej anestezjologa, nie było powodu, aby w wyborze leku zastosować podwójną ślełą próbę. Lekarze wykonujący znieczulenie stosowali lek wybrany losowo przez pielęgniarkę. Do wyboru leku nie zastosowano metody „podwójnej ślepej próby”, ponieważ uznano pełną niezależność uzyskanych wyników wszystkich ocenianych parametrów od oceny subiektywnej badacza. Pacjent nie był informowany, który z badanych preparatów otrzymał.

Fakt, że *Bupivakaine* przechowywana jest w fiolkach nieopakowanych sterylnie (nie mylić ze sterylnością leku!), nie wydawał się być szczególną niedogodnością, chociaż ten zarzut też był przedstawiany przez niektórych anestezjologów.

Wnioski

1. U wszystkich objętych badaniem pacjentów wystąpiły objawy znieczulenia: blokada czuciowa, ruchowa i współczulna.
2. Nie stwierdzono znaczących różnic między grupami pacjentów w odniesieniu do początku blokady czuciowej pod względem zakresu i natężenia.
3. Nie stwierdzono różnic między grupami pacjentów w odniesieniu do początku blokady ruchowej, po 10 min u ponad 93% pacjentów z obu grup wykazano pełną blokadę umożliwiającą wykonanie planowanej operacji.
4. Nie stwierdzono, aby stosowany różnych firm LZM miał wpływ na różnice w średnim przyroście temperatury powierzchni objętej znieczuleniem.
5. W obu grupach po 10 minutach objawy blokady współczulnej przeważały po stronie operowanej. W obu grupach wykazano największą dynamikę zmian na stopach.
6. W odniesieniu do ocenianych parametrów krążeniowo-oddechowych nie wykazano istotnych różnic między grupami.
7. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w częstości występowania objawów ubocznych w postaci nudności i wymiotów.

Wniosek podsumowujący

Oba preparaty hiperbarycznej bupiwakainy wywołują porównywalne znieczulenie w odniesieniu

do blokady czuciowej, ruchowej i współczulnej, obydwa stanowią dobry i odpowiedni lek do znieczulenia podpajęczynówkowego.

Adres do korespondencji:
Barbara Lisowska
Instytut Reumatologii w Warszawie
Klinika Reumoortopedii
ul. Spartańska 1; 02-637 Warszawa
Tel.: (+48 22) 627 39 86
E-mail: redakcja@akademiamedycyny.pl

Piśmiennictwo

1. Łapoć M, Mayzner-Zawadzka E. Przyczyny niepowodzeń znieczulenia podpajęczynówkowego. *Anest Inten Terap* 2004;36:203-5.
2. Szalek E, Smuszkiewicz P, Grześkowiak E. Farmakokinetyka leków stosowanych w anestezjologii. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2007;1:156-64.
3. Covino BG. Pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects of local anesthetics. *Ann Chir Gynaecol* 1984;73:118-22.
4. Balcerkiewicz M. Farmakokinetyczna ocena wybranych, modelowych postaci leku z bupiwakainą i ropiwakainą. Praca Doktorska. Promotor pracy doktorskiej: Prof. UM dr hab. Edmund Grześkowiak. Poznań; 2008.
5. Olewicz-Gawlik A, Hrycaj P. Białka ostrej fazy w chorobach reumatycznych – czy tylko markery? *Reumatologia* 2007;45:321-4.
6. Fukuda W, Omoto A, Oku S, Tanaka T, Tsubouchi Y, Kohno M, et al. Contribution of rheumatoid arthritis disease activity and disability to rheumatoid cachexia. *Mod Rheumatol* 2010;20:439-43.
7. Wunder A, Müller-Ladner U, Stelzer EH, Funk J, Neumann E, Stehle G, et al. Albumin-based drug delivery as novel therapeutic approach for rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2003;170:4793-801.
8. Fiehn C. Methotrexate transport mechanisms: the basis for targeted drug delivery and β -folate-receptor-specific treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(5 Suppl 61):S40-5.
9. Czuba E, Klimowicz A, Bielecka-Grzela S, Kacalak-Rzepka A. Wpływ wybranych izoenzymów cytochromu P-450 na niesteroidowe leki przeciwzapalne. *Post Dermatol Alergol* 2009;XXVI:529-32.
10. Gantenbein M, Attolini Ł, Bruguerolle B, Villard PH, Puyou F, Durand A, et al. Oxidative metabolism of bupivacaine into pipecolonylidine in humans is mainly catalyzed by CYP3A. *Drug Metab Dispos* 2000;28:383-5.
11. Greenblatt DJ, Zhao Y, Venkatakrishnan K, Duan SX, Harmatz JS, Parent SJ, et al. Mechanism of cytochrome P450-3A inhibition by ketoconazole. *J Pharm Pharmacol* 2011;63:214-21.
12. Sagir A, Schmitt M, Dilger K, Häussinger D. Inhibition of cytochrome P450 3A: relevant drug interactions in gastroenterology. *Digestion* 2003;68:41-8.
13. Trenk D, Hochholzer W, Frundi D, Stratz C, Valina CM, Bestehorn HP, et al. Impact of cytochrome P450 3A4-metabolized statins on the antiplatelet effect of a 600-mg loading dose clopidogrel and on clinical outcome in patients undergoing elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2008;99:174-81.
14. Neubauer H, Günesdogan B, Hanefeld C, Spiecker M, Mügge A. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function – a flow cytometry study. *Eur Heart J* 2003;24:1744-9.
15. Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos* 2004;32:821-7.
16. Barylski M. Czy zastosowanie inhibitorów pompy protonowej z klopidogrelem jest bezpieczne i co robić w praktyce? *Anestezjologia i Ratownictwo* 2010;4:121-3.
17. Zhang W, Chang YZ, Kan QC, Zhang LR, Li ZS, Lu H, et al. CYP3A4*1G genetic polymorphism influences CYP3A activity and response to fentanyl in Chinese gynecologic patients. CYP3A4 cytochromu P450. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:61-6.
18. Klees TM, Sheffels P, Thummel KE, Kharasch ED. Pharmacogenetic determinants of human liver microsomal alfentanil metabolism and the role of cytochrome P450 3A5. *Anesthesiology* 2005;102:550-6.