

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 28.08.2015 • Zaakceptowano/Accepted: 13.12.2015

© Akademia Medycyny

Leki miejscowo znieczulające wczoraj i dziś *Local anaesthetics past and present*

**Michał Adamski¹, Grzegorz Kowalski², Bogumił Olczak¹,
Katarzyna Wieczorowska-Tobis²**

¹ Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski
im. Józefa Strusia, Poznań

² Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego, Poznań



Streszczenie

Historia leków miejscowo znieczulających sięga ostatnich stu pięćdziesięciu lat. Wraz z rozwojem cywilizacji, a co za tym idzie i medycyny, pojawiło się rosnące zainteresowanie środkami znieczulającym działającymi miejscowo o jak najmniejszym efekcie ogólnoustrojowym. Początek rozwoju nastąpił w 1860 roku po wyizolowaniu kokainy, po raz pierwszy zastosowanej w 1884 roku przez Carla Kollera. Następne lata doprowadziły do wyizolowania i zsyntetyzowania kolejnych leków miejscowo znieczulających, różniących się między sobą profilem działania. Pod względem chemicznym wszystkie leki miejscowo znieczulające są estrami lub amidami, co przekłada się na ich parametry działania i toksyczność. Występują w postaci roztworów do wstrzyknięć, żelów, maści, kremów, past, pudrów, plastrów, czopków, płynów, aerozoli, tabletek oraz kropeł. Stosowaniu tych leków mogą towarzyszyć działania niepożądane, głównie ze strony układu sercowo-naczyniowego i nerwowego. Powikłania tego typu są rzadkie, a ryzyko ich wystąpienia można zmniejszyć poprzez precyzyjne dawkowanie i umiejętne podawanie leków. Cały czas podejmowane są próby zsyntetyzowania idealnego leku miejscowo znieczulającego – długo działającego, o odwracalnym efekcie działania oraz o jak najmniejszej toksyczności. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 433-449.*

Słowa kluczowe: leki miejscowo znieczulające, anestezja regionalna, lidokaina, bupiwakaina, ropiwakaina, lewobupiwakaina

Abstract

The history of local anaesthetics dates back to the last hundred and fifty years. Together with the development of civilization and advances in medicine there was a growing interest in local anaesthetics having minimal systemic effect. The development began in 1860 after the isolation of the cocaine which was first used in 1884 by Carl Koller. The following years led to further isolation and synthetisation of more local anaesthetics which differ in profile of action. Chemically, all local anaesthetics are either esters or amides, which influence their operating parameters and toxicity. They come in the form of injection solutions, gels, ointments, creams, pastes, powders, patches, suppositories, liquids, aerosols, tablets and drops. The use of these drugs may be accompanied by side effects, mainly affecting the cardiovascular and nervous systems. Complications of this type are rare, and the risk of their occurrence can be reduced through precise dosage and skilful drugs administration. There are attempts to synthesize the ideal local anaesthetic – long-acting, with reversible effect of action and with the lowest possible toxicity. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 433-449.*

Keywords: local anaesthetics, regional anaesthesia, lidocaine, bupivacaine, ropivacaine, levobupivacaine

Wstęp

Od wieków ludzie poszukiwali możliwości opanowania bólu. Począwszy od zastosowania rytmu, muzyki, śpiewu, modlitw, poprzez stosowanie wywarów, wyciągów z różnych roślin czy grzybów. Wiedza ta była magią i siłą (i pewnie jest nią nadal) znaną jedynie wybrańcom. W starożytności donoszono o stosowaniu alkoholu, marihuany, opium, mandragory w celach medycznych - do opanowania bólu. Przez ostatnie dwa stulecia opium i jego pochodne stały się najbardziej rozpowszechnionym analgetykiem. Morfina została wyizolowana z opium przez Friedricha Sertürmera w 1805 r., jednak stała się szeroko stosowaną dopiero 50 lat później, w chwili wynalezienia igły i strzykawki [1]. Za rozwój technik znieczulenia odpowiedzialni byli głównie dentyści, a nie lekarze - ci skupiali się na leczeniu ludzi ze śmiertelnych w tym czasie chorób takich jak zapalenie płuc, błonica, gangrena, gruźlica, tężec, gorączka połogowa itp. Dentyści natomiast na co dzień spotykali się z bólem, stąd ich motywacja w poszukiwaniu środka do jego uśmierzania. Dwóch z nich po raz pierwszy zastosowało znieczulenie do wykonywanych przez siebie zabiegów. Byli to Horace Wells, który zastosował podtlenek azotu w 1844 r. i William Thomas Green Morton, który w 1846 r. wykorzystał eter [2].

Anestezja regionalna rozwinęła się wiele lat później. Pierwszym odkrytym lekiem miejscowo znieczulającym była kokaina. Liście koki (*Erythroxylum coca*), które ją zawierały, były wykorzystywane przez ludzi nawet 5000 lat temu - głównie w trakcie obrzędów religijnych, rytualnych oraz celem leczenia różnych dolegliwości, m.in. w urazach głowy. Kiedy hiszpańscy konkwistadorzy podbili Amerykę Południową (1492 r.), potrzebowali tubylców do pracy. Niewolnicy żuli liście *Erythroxylum coca*, by podolać ciężkiej pracy. Już wtedy odkryto, że podczas żucia tych liści usta i język stawały się zdrętwiałe [3].

Pierwsze wzmianki w literaturze na temat liści koki pojawiły się w XVI w., a ich efekt anestetyczny pierwszy opisał hiszpański jezuita Bernabe Cobo w 1653 r. Zauważył on, że ból zęba może być uśmierzony podczas żucia liści koki. Wyizolowanie z rośliny substancji czynnej odpowiedzialnej za efekt anestetyczny nie było prostym zadaniem. Udało się to dopiero w 1860 r. Albertowi Niemannowi, który substancję czynną nazwał kokainą. W 1880 r. rosyjski lekarz Basil Von Anrep zauważył, że wstrzyknięcie roztworu kokainy

pod skórę ramienia powoduje niewrażliwość tej okolicy na ukłucia, następnie wykonał to samo doświadczenie na języku i również stwierdził niewrażliwość na ukłucia. W podsumowaniu swojej pracy opublikowanej w tym samym roku zalecił kokainę jako środek znieczulający do zabiegów chirurgicznych [4].

Dopiero w 1884 r. Carl Koller, młody austriacki okulista, wykonał pierwszy w historii zabieg z zastosowaniem środka miejscowo znieczulającego - podał choremu na jaskrę kokainę dospójówkowo i przeprowadził bezbolesnie zabieg. Od tego momentu rozpoczął się szybki rozwój anestezji regionalnej. Dwa miesiące później William Steward Halsted i Richard John Hall zostali pionierami blokad nerwów obwodowych. Opisali oni znieczulenie kończyny górnej przez podanie roztworu kokainy do spłotu ramiennego, kończyny dolnej przez podanie kokainy w okolicę nerwu piszczelowego oraz znieczulenie nerwu podoczołowego i nerwu żuchwowego [2]. Sigmunt Freud w tym czasie również interesował się kokainą, jednak nie miał on bezpośredniego udziału w rozwój anestezji regionalnej [5]. W swojej pracy „Uber Coca” opisał on pochodzenie kokainy, charakterystykę rośliny *Erythroxylum coca*, jej cykl rozwojowy, kalendarz zbiorów oraz patofizjologiczne efekty jej działania na zwierzęta i ludzi. Pierwsze nasiętkowe znieczulenie kokainą wykonał Carl Ludwig Schleich, ochładzając następnie daną okolicę eterem w aerozolu celem spotęgowania siły działania leku. Przedstawił to postępowanie jako alternatywę dla wstrzyknięcia kokainy bezpośrednio do pni nerwowych [2]. James Leonard Corning, neurolog z Nowego Jorku, w 1885 r. zaobserwował, że założenie opaski uciskowej na kończynę górną powyżej stawu łokciowego powoduje wydłużenie czasu działania anestetyku zaaplikowanego dystalnie od opaski [6]. Heinrich Irenaeus Quincke w 1891 r. uzyskał po raz pierwszy dostęp do płynu mózgowo-rdzeniowego dzięki opracowaniu procedury punkcji lędźwiowej. W 1898 r. August Bier podał kokainę do płynu mózgowo-rdzeniowego w odcinku lędźwiowym, dając początek znieczuleniom podpajęczynówkowym [5]. Heinrich F. Braun w 1903 r. dodał adrenalinę do kokainy, wydłużając w ten sposób działanie leku miejscowo znieczulającego - tzw. „chemiczna opaska uciskowa”. W 1905 r. wydał podręcznik anestezjologii miejscowej [7]. Z uwagi na niepożądane działania kokainy (np. toksyczność, uzależnienie) poszukiwano bezpieczniejszego środka miejscowo znieczulającego. Próby stworzenia nowego anestetyku były nieskuteczne aż do 1904 r., kiedy Alfred Einhorn

zsyntetyzował prokainę (Novocaine). W 1908 r. Karl August Bier opisał metodę analgezji kończyny, którą nazwał „anestezją żylną”. Obecnie jest ona znana pod nazwą znieczulenia Biera lub jako znieczulenie odcinkowe dożylne [8]. W latach 1943-1946 Nils Lofgren i Bengt Lundquist zsyntetyzowali lidokainę. Wkrótce potem powstały amidowe leki miejscowo znieczulające: mepiwakaina (1956 r.) i bupiwakaina zsyntetyzowane przez Ekenstama i wsp. (1963 r.). W 1969 r. prilokaina została zsyntetyzowana przez Nilsa Lofgrena i Claesa Tegnera, a w 1972 r. Adams i wsp. otrzymali etidokainę [2]. Obecnie firmy farmaceutyczne prześcigają się w produkcji coraz bezpieczniejszych leków miejscowo znieczulających. Do najnowszych należą ropiwakaina zsyntetyzowana w 1996 r. i lewobupiwakaina (1999 r.).

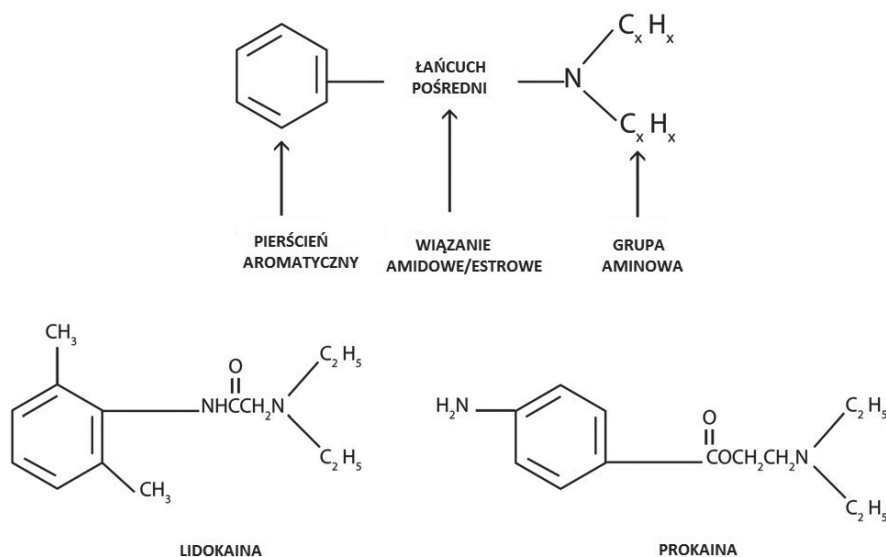
Budowa chemiczna

Leki miejscowo znieczulające (LMZ) składają się z lipofilnego (aromatycznego) pierścienia i hydrofilnej struktury (drugo- lub trzeciorzędowa amina) połączonych krótkim, alkilowym łańcuchem pośrednim zawierającym albo amidowe, albo estrowe wiązanie.

Rodzaj tego wiązania kwalifikuje leki miejscowo znieczulające pod względem chemicznym do grupy aminoestrów lub aminoamidów.

Podział leków miejscowo znieczulających [9]

- ze względu na strukturę chemiczną:
 - estrowe: benzokaina, cetakaina, kokaina, prokaina, chlorprokaina, tetrakaina;
 - amidowe: lidokaina, bupiwakaina, ropiwakaina, lewobupiwakaina, etidokaina, mepiwakaina, prilokaina
- ze względu na czas działania:
 - krótko działające: prokaina, chlorprokaina;
 - średnio długo działające: lidokaina, mepiwakaina, prilokaina;
 - długo działające: tetrakaina, bupiwakaina, ropiwakaina, etidokaina;
- ze względu na szybkość działania:
 - o szybkim początku działania: chlorprokaina, prilokaina, lidokaina, etidokaina, mepiwakaina;



Rycina 1. Schemat budowy leku miejscowo znieczulającego pokazujący grupę aromatyczną i aminową połączoną przy pomocy amidowego lub estrowego wiązania. To wiązanie decyduje o tym, do której grupy jest zaklasyfikowany lek – aminoester lub aminoamid. Powyżej widać przedstawicieli obu grup: lidokainę (aminoamid) i prokainę (aminoester) [11].

Figure 1. An outline of the structure of a local anaesthetic, showing the aromatic and amine group linked with an amide or ester bond. The bond determines which group the drug should be classified into, i.e. amino esters or amino amides. Below, you can see representatives of both groups: lidocaine (amino amide) and procaine (amino ester) [11].

- o wolnym początku działania: prokaina, tetrakaina, bupiwakaina, ropiwakaina, lewobupiwakaina.

Mechanizm działania

Każdy anestetyk po podaniu miejscowym dyfunduje zgodnie z gradientem stężeń - im wyższe jest miejscowe stężenie leku, tym lepsza jego dyfuzja. Wszystkie LMZ mają charakterystyczne właściwości fizykochemiczne, ale ten sam mechanizm działania [10]. Wnętrze komórki nerwowej jest elektrycznie ujemne względem jej powierzchni i otaczających je płynów. Jest to spoczynkowy potencjał błonowy, który wynosi -70 mV, a jego działanie uwarunkowane jest następującymi zjawiskami:

- 1) działaniem ATP – zależnej pompy sodowo-potasowej, której zadaniem jest stałe usuwanie jonów sodu na zewnątrz komórki, a jonów potasu do wnętrza komórki, co odbywa się wbrew gradientowi stężeń po obu stronach błony komórkowej;
- 2) nieprzepuszczalnością błony komórkowej dla ujemnie naładowanych białek i fosforanów, które znajdują się po wewnętrznej stronie błony, w akso-plazmie komórki nerwowej;
- 3) niewielką przepuszczalnością błony komórkowej w spoczynku dla jonów sodu, a stosunkowo dużą przepuszczalnością dla jonów potasu.

W odpowiedzi na bodziec błona komórkowa zmienia przewodnictwo jonowe. Dochodzi do napływu dodatnio naładowanych jonów sodu do wnętrza komórki, co powoduje zwiększenie wartości potencjału elektrycznego z wartości spoczynkowej -70 mV do tzw. wartości progowej -55 mV. Po osiągnięciu wartości progowej następuje szybka depolaryzacja błony komórkowej i wyzwolenie potencjału czynnościowego.

Kanały sodowe są kanałami napięciowo-zależnymi, oznacza to, że otwierają się w odpowiedzi na zmianę potencjału elektrycznego błony komórkowej. Napływ jonów sodu powodujący wzrost potencjału elektrycznego z -70 mV do -55 mV jest nazywany wolną depolaryzacją - kanały sodowe są otwarte w niewielkim stopniu i dlatego napływ sodu jest powolny. Po osiągnięciu potencjału progowego (-55 mV) kanały sodowe otwierają się szeroko, następuje ich szybki napływ do wnętrza komórki i obserwujemy szybką depolaryzację. Dzięki wywołaniu potencjału czynnościowego sygnał bólowy jest rozprzestrzeniany za pośrednictwem aksonów do mózgu.

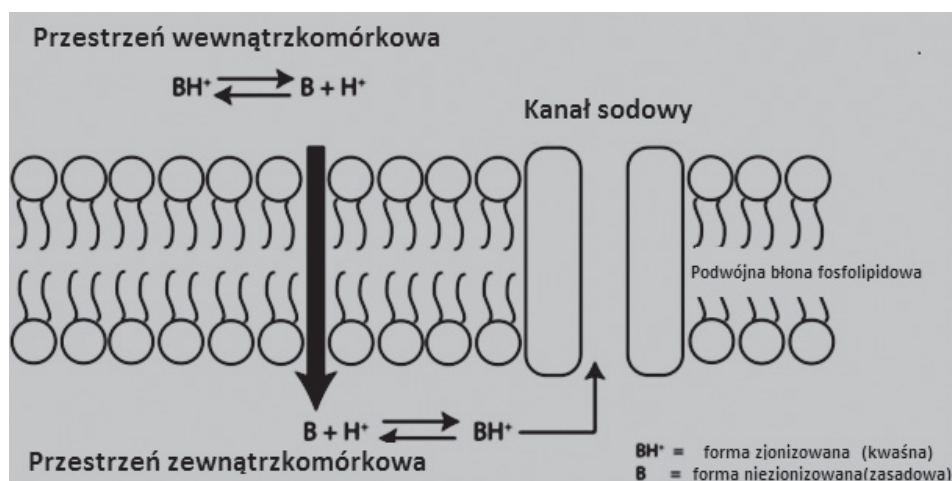
Leki miejscowo znieczulające podnoszą potencjał progowy, w związku z tym więcej jonów sodu musi przejść przez błonę komórkową, aby wywołać szybką depolaryzację. Jeśli nerw nie osiągnie potencjału progowego, nie może wystąpić depolaryzacja i nie powstanie potencjał czynnościowy. Klinicznie uzyskujemy blokadę przewodnictwa nerwowego w poddanych ich działaniu nerwach [11,12].

Ta „brama”, która otwiera i zamyka kanały sodowe, jest zlokalizowana po akso-plazmatycznej (wewnątrz-komórkowej) stronie błony komórki nerwowej, z tego powodu lek miejscowo znieczulający, zanim dotrze do miejsca docelowego, musi przejść najpierw przez błonę komórkową [12]. Blokada kanałów sodowych jest spowodowana przez zmianę konformacji i wytwarzanie dodatniego ładunku w porach kanału [10]. Lek miejscowo znieczulający, łącząc się z częścią wewnątrz-komórkową tych kanałów, stopniowo podnosi próg pobudliwości, a po osiągnięciu odpowiedniego stężenia odwracalnie znosi przewodzenie bodźców [11]. Różne leki miejscowo znieczulające mogą dotrzeć do punktu ich wiązania w aksonie na trzy różne sposoby. Pierwszy z nich to klasyczna droga hydrofilowa - lek przechodzi przez cytoplazmę (kompartament cytoplazmatyczny), drugi to droga hydrofobowa - lek przechodzi bezpośrednio przez błonę lipidową, trzeci natomiast to alternatywna droga hydrofilowa, gdzie lek dostaje się do miejsca wiązania w aksonie przez kanały z dużymi porami [11].

Głównym mechanizmem działania LMZ jest blokowanie bramkowanych napięciem kanałów sodowych, jednak niektóre z LMZ blokują również inne kanały. Ropiwakaina blokuje także sklonowane ludzkie sercowe kanały potasowe (hKv 1,5) [13,14]. Kilka LMZ - uwzględniając bupiwakainę i ropiwakainę - również blokuje kanały wapniowe typu L w błonach komórek kory mózgowej u szczurów [12]. Bupiwakaina, etidokaina i lidokaina dodatkowo blokują kanały wapniowe, co może odpowiadać za upośledzenie kurczliwości mięśnia sercowego w przypadku zatrucia tymi lekami [15].

Farmakodynamika

LMZ pod względem chemicznym są słabymi zasadami charakteryzującymi się słabą rozpuszczalnością i dużą niestabilnością w roztworze, dlatego produkowane są w połączeniu z chlorowodorem. W tej formie są dobrze rozpuszczalnymi w wodzie solami ($\text{LMZHCl} \rightarrow \text{LMZH}^+ + \text{Cl}^-$). Po wstrzyknięciu do



Rycina 2. Schemat pokazujący błonę komórkową i miejsce działania leków miejscowo znieczulających [11]. Lek miejscowo znieczulający musi najpierw przejść przez dwuwarstwową fosfolipidową błonę w swojej niejonizowanej formie i wtedy przyjąć proton, zanim zadziała na wewnętrznej stronie komórki nerwowej w miejscu kanału sodowego.

Figure 2. A diagram showing the cell membrane and the site of action of local anaesthetics [11]. A local anaesthetic must first permeate through the two-layered phospholipid membrane in its non-ionised form and then accept a proton, before it can act on the inner side of a nervous cell at the sodium channel.

zdrowej tkanki następuje dysocjacja leku, pozwalając nieprotonowej (niejonizowanej/zasadowej/hydrofobowej) cząsteczce dyfundować przez błonę komórkową komórki nerwowej. Następnie po przejściu przez błonę lipidową dochodzi do jonizacji (przyjęcie protonu) i już kationowa forma LMZ łączy się z porami kanału sodowego ($LMZH^+ \leftrightarrow LMZ + H$). LMZ w formie kationowej (zjonizowanej) nie przenika przez błonę komórkową, dlatego wszystko, co wpłynie na lokalne pH środowiska, wpływa również na zdolność przechodzenia LMZ przez błonę komórkową. Najbardziej oczywistym zagrożeniem w tym przypadku jest miejscowy stan zapalny, wtedy środowisko staje się kwaśne, LMZ stają się naładowane ładunkiem (przechodzą w postać zjonizowaną) i nie mogą przejść przez błonę komórkową.

W kwaśnym środowisku opóźniony będzie początek działania leku oraz zmniejszy się jego skuteczność. Klinicznie mamy do czynienia z brakiem efektu działania leku miejscowo znieczulającego [16].

LMZ cechuje amfoteryczność – są zdolne do zachowywania się podczas reakcji chemicznych czasem jak kwas, a czasem jak zasada, z równą łatwością oddając lub przyłączając protony. Mogą istnieć jako neutralne i naładowane cząsteczki, w zależności od pH roztworu i pKa leku (pKa = współczynnik dysocjacji

= pH roztworu, w którym lek występuje w równych stężeniach w formie zjonizowanej i niejonizowanej). Te naładowane cząsteczki są aktywne, molekularną postacią leku, który łączy się z kanałem sodowym, co powoduje blok przewodzenia (zachowują się tu jak kwasy – dostarczyciele jonu wodorowego). Natomiast neutralna, lipofilowa forma jest odpowiedzialna za dyfuzję i penetrację do tkanek (w tej postaci zachowuje się jak zasada – akceptor jonu wodorowego) [12,17]. Kation jest tworzony, kiedy do formy zasadowej zostanie przyłączony proton. Dzieje się tak, gdy pH środowiska jest mniejsze niż pKa anestetyku [12]. Im bardziej wartość pKa anestetyku zbliża się do pH środowiska tkankowego (7,35-7,45), tym większy będzie efekt znieczulenia. Zwykle współczynniki pKa anestetyków wynoszą 8,0-9,0 [11,18].

Inne czynniki, które należy wziąć pod uwagę w ocenie leku miejscowo znieczulającego, to współczynnik repartycji i zdolność wiązania się z białkami osocza. Współczynnik repartycji określa rozpuszczalność związku w lipidach. Im lepsza rozpuszczalność leku w lipidach (im wyższy współczynnik repartycji), tym większa jest jego zdolność do przenikania przez błonę lipidową komórki nerwowej oraz silniejszy i dłuższy efekt znieczulający, ale jednocześnie więk-

sza toksyczność. Współczynnik repartycji powinien być zatem możliwie mały. Współczynniki repartycji dla artykainy wynosi 17, dla mepiwakainy -19,3, dla lidokainy - 46,4. Aby anestetyk mógł przeniknąć do wnętrza włókna nerwowego, mimo niskiego współczynnika repartycji, powinien charakteryzować się dużą zdolnością wiązania z białkami, która umożliwi mu także tworzenie wiązań z białkowymi strukturami błony komórkowej. Artykaina wiąże się z białkami osocza w 94%, lidokaina w 77%, a mepiwakaina w 78% [11].

Włókna nerwowe mają różną podatność na LMZ. Różnice wynikają z innych średnic poszczególnych włókien nerwowych oraz odmiennej ich mielinizacji. W literaturze można znaleźć sprzeczne doniesienia na ten temat. Autorzy są zgodni co do tego, że włókna o małej średnicy są bardziej podatne na efekt działania LMZ, a duże włókna - z racji tego, że lek musi przeniknąć przez osłonkę zanim wywoła efekt - są mniej podatne na działanie tych leków. Natomiast co do wpływu stopnia mielinizacji włókien zdania są rozbieżne. Większość autorów uważa, że włókna zmielinizowane są łatwiejsze do zablokowania ze względu na wymaganą mniejszą ilość anestetyku w pobliżu błony komórkowej [19,20]. Hadżić dodaje również, że z tego powodu włókna C, które mają niewielką średnicę, ale są niezmielinizowane, są włóknami najbardziej opornymi na działanie środków miejscowo znieczulających, czyli według niego mielinizacja włókien jest decydującym czynnikiem wrażliwości na LMZ, ważniejszym od grubości włókna. Z kolei Wiench i wsp. [11] oraz Harmatz [16] uważają, że największą wrażliwość wykazują włókna bezmielinowe (włókna grupy C – przewodzące czucie bólu), w mniejszym stopniu włókna zawierające osłonkę mielinową (grupa B – należące do układu autonomicznego oraz grupa Aδ). Mocno zmielinizowane, grubsze włókna typu A (Aα – ruchowe) są mniej podatne na efekt blokujący LMZ. Jednak każde włókno nerwowe, które aby funkcjonować wymaga potencjału czynnościowego, może być potencjalnie zablokowane przez LMZ [16]. W praktyce stopniowy wzrost stężenia LMZ powoduje stopniowe przerywanie transmisji impulsów autonomicznych, czuciowych i ruchowych.

Stwierdzono, że wielokrotnie drażnione włókno nerwowe ma wyższy potencjał błonowy, co czyni go bardziej podatnym na działanie LMZ [11]. Nerw w spoczynku jest znacznie mniej wrażliwy na LHM niż nerw, który jest stale stymulowany [13]. Klinicznie

obserwujemy szybszy i pełniejszy efekt działania leków miejscowo znieczulających u chorych po urazie.

Wg Hadżića [19] początek blokady najszybciej występuje we włóknach B, następnie wg kolejności Aδ, Aγ, Aβ, Aα i na końcu C. Kolejność ustępowania blokady jest dokładnie odwrotna. Zazwyczaj czucie bólu zostaje zniesione najszybciej, następnie dochodzi do wyłączenia czucia zimna, ciepła, dotyku, ucisku głębokiego i na końcu do zablokowania włókien ruchowych. Obserwuje się jednak istotne różnice, zarówno między poszczególnymi pacjentami, jak i między odrębnymi nerwami. W dużych nerwach mieszanych włókna ruchowe mogą ulegać blokadzie szybciej niż włókna czuciowe, z uwagi na ich bardziej zewnętrzne usytuowanie [19].

Farmakokinetyka

Wchłanianie środków miejscowo znieczulających zależy od przepływu krwi w danej okolicy ciała [20]. Anestetyki wywołują *per se* nieznaczne rozszerzenie naczyń, z jednej strony ułatwia to dyfuzję leku, z drugiej jednak skraca czas jego działania. Obecność wazokonstryktorów (np. adrenaliny) powoduje zwężenie naczyń krwionośnych w miejscu podania LMZ, co zmniejszając absorpcję do krwi wydłuża ich czas działania. Dodanie adrenaliny ma wyraźny wpływ na krótko działające LMZ, a niewielki na długo działające. Dodanie adrenaliny do lidokainy wydłuża czas działania anestetyku co najmniej o 50%, podczas gdy adrenalina dodana do bupiwakainy tylko nieznacznie wydłuża czas jej działania [21-23]. Adrenalina i noradrenalina, działając na receptory α-adrenergiczne znajdujące się w ścianie tętniczek, opóźniają wchłanianie LMZ przez miejscowe obkurczenie łożyska naczyniowego, zmniejszając w ten sposób szybkość zwiększania stężenia LMZ w osoczu i zmniejszając ryzyko toksyczności układowej. Adrenalina ma czas półtrwania w osoczu < 1 minuty, jest szybko metabolizowana przez O-metylotransferazę katecholową (COMT) we krwi, płucach, wątrobie i innych narządach. Połączenie adrenaliny z LMZ nie powoduje wzrostu średniego ciśnienia krwi (MAP), z uwagi na to, że adrenalina działa również na receptory β2, natomiast połączenie noradrenaliny z LMZ powoduje wzrost MAP. Adrenalina w stosunku do noradrenaliny wywołuje czterokrotnie większy efekt na receptory α oraz dodatkowo działa na receptory β, dlatego też głównie ona jest stosowana wraz z LMZ [16].

Metabolizm

Metabolizm LMZ wpływa na ich czas trwania i toksyczność - im więcej wolnych LMZ w osoczu, tym większa toksyczność. Estrowe LMZ są w większości lekami krótko działającymi, metabolizowanymi przez hydrolizę za pomocą pseudocholinesterazy osoczowej. Aminoamidy ulegają wątrobowej biotransformacji przy udziale układu enzymatycznego cytochromu p450 i obejmują aromatyczną hydroksylację, N-dealkilację i hydrolizę amidową (sprzężanie hydroksylovanego związku macierzystego z kwasem glukuronowym) [12]. Osłabienie funkcji wątroby lub spadek wątrobowego przepływu krwi zmniejsza tempo przemiany materii, co predysponuje do zwiększonych stężeń LMZ we krwi i zwiększa ryzyko toksyczności układowej [20]. Zwiększone ryzyko ogólnoustrojowej toksyczności może również wystąpić, kiedy inne środki będą kompetycyjnie metabolizowane przez cytochrom P450. Ropiwakaina jest selektywnie N-dealkilowana i hydroksylowana w pozycji 4 przez CYP3A4 w ludzkich mikrosomach wątroby, natomiast 3-hydroksylacja jest katalizowana przez CYP1A2. CYP3A4 jest głównym izoenzymem cytochromu P450 odpowiadającym za metabolizm lidokainy (za jej N-dealkilację). CYP3A4 odgrywa ważną rolę w oksydacji wielu leków, takich jak nifedypina, alfentanil i midazolam. Te leki mogą konkutować z ropiwakainą o metabolizm. Metabolizm CYP3A4 jest indukowany przez barbiturany, karbamazepinę, rifampicynę, leki przeciwwirusowe i deksametazon - u pacjenta otrzymującego te leki metabolizm ropiwakainy będzie zwiększony, a jej efekt działania mniejszy [24]. Jednak w literaturze znajdujemy doniesienia opisujące wydłużenie czasu działania ropiwakainy z równoczesnym stosowaniem deksametazonu [25].

Ponad 50% amidowych LMZ jest związanych z α -1-glikoproteina (AAG). Zmiany w poziomie AAG w osoczu znacznie wpływają na metabolizm LMZ. Poziom AAG jest zależny od wielu czynników. Uraz, palenie papierosów, mocznica, czy operacja same w sobie mają wpływ na zwiększenie stężenia AAG w osoczu, natomiast doustne środki antykoncepcyjne go obniżają. Kiedy z jakichś powodów mamy do czynienia z obniżeniem poziomu AAG (środki antykoncepcyjne, ciąża), należy zmniejszyć dawkę LMZ, aby uniknąć ryzyka ogólnoustrojowej toksyczności [16].

Eliminacja

LMZ wydalone są głównie z moczem, zarówno w postaci zmetabolizowanej, jak i w niewielkiej części w formie niezmienionej [26]. Część metabolitów wydalana jest również przez płuca i z żółcią.

Interakcje (z innymi lekami)

Przed podaniem jakichkolwiek LMZ należy dokładnie sprawdzić jakie leki są przyjmowane przez pacjenta. Niektóre leki wpływają na metabolizm LMZ, powodując zwiększenie ich stężenia w osoczu, stwarzając ryzyko ogólnoustrojowej toksyczności nawet przy podawaniu standardowych dawek. Amidowe LMZ są metabolizowane przez cytochrom p450. Wszystkie leki, które hamują układ cytochromów p450 utrudniają metabolizm LMZ. Dodatkowo część z nich spowalnia przepływ wątrobowy, co dodatkowo zmniejsza klirens osoczowy LMZ. Stwierdzono, że bupiwakaina jest bardziej zależna od tych leków niż lidokaina. Inhibitory enzymatyczne, takie jak: ketokonazol, metronidazol, ciprofloksacyna, amiodaron, omeprazol czy sok grejpfrutowy, mogą zmniejszać osoczowy klirens bupiwakainy nawet do 35% i zwiększać ryzyko toksyczności. W tych przypadkach należy znacząco zmniejszyć dawkę leku [27,28]. Sama adrenalina, jako wazokonstryktor, odgrywa rolę w interakcji z lekami antydepresyjnymi, takimi jak: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), inhibitory monoaminooksydazy (MAO) i wychwyty serotoniny (SSRI), skutkując nadciśnieniem u przyjmujących je chorych. Za tę reakcję odpowiada najprawdopodobniej mechanizm „downregulation” receptora β -adrenergicznego (literatura nie potwierdziła) [16].

Toksyczność

Toksyczne reakcje na środki znieczulenia miejscowego występują rzadko. Najczęściej objawiają się jako zaburzenia funkcji ośrodkowego układu nerwowego i układu krążenia, początkowo pod postacią pobudzenia tych układów, następnie ich depresji [29,30].

Pierwsze objawy z OUN to: zdrętwienie ust, metaliczny posmak w ustach, parestezje języka, pobudzenie, niepokój, przymus mówienia (gadatliwość, słowotok), niewyraźna mowa, zawroty głowy, szum w uszach, zaburzenia widzenia, wymioty, drżenie, stany lękowe. Później, w fazie depresji, występują senność, zamro-

czenie, utrata przytomności i drgawki toniczno-kloniczne oraz depresja oddechowa w wyniku porażenia ośrodkowego [17]. Objawy te mogą wystąpić w trakcie wstrzykiwania LMZ lub w ciągu 20-30 minut po jego podaniu [29]. Działania toksyczne pojawiające się jeszcze w trakcie podawania leku świadczą o jego podaniu donaczyniowym, natomiast te występujące po 20-30 minutach świadczą o przedawkowaniu leku podanego w sposób typowy. W tym przypadku stężenie leku w osoczu może się utrzymywać nawet dłużej niż po podaniu dożylnym. Efekty te są prawdopodobnie spowodowane przez depresję centralnych korowych szlaków hamujących wywołanych przez LMZ, pozostawiając w ten sposób aktywne szlaki pobudzające [20]. Drgawki występują u 0,07-0,4% pacjentów. Ciało migdałowe jest uważane za najważniejsze miejsce aktywności w powstawaniu drgawek po LMZ [26].

Toksyczność ze strony układu krążenia wynika z dwójakiego mechanizmu: bezpośredniego wpływu LMZ na mięsień sercowy i z blokowania zwojów autonomicznych. Kurczliwość mięśnia sercowego jest znacznie osłabiona z powodu hamowania przewodzenia przez LMZ [16] (wpływ na fazę 4 depolaryzacji) [20,31]. Arytmie komorowe spowodowane przedawkowaniem LMZ są rzadkie, z wyjątkiem bupiwakainy, która może wywołać częstoskurcz komorowy i migotanie komór. Działania niepożądane ze strony układu krążenia zwykle występują przy bardzo wysokim stężeniu leku w osoczu i najczęściej pojawiają się już po objawach ze strony układu nerwowego [16], (np. działania niepożądane ze strony układu krążenia pojawiają się przy stężeniu LMZ we krwi 3 razy większym od tego, przy którym występują drgawki [20]). Wczesne objawy toksyczności ze strony układu krążenia to tachykardia i wzrost ciśnienia tętniczego, po których następuje hipotonia, która nie reaguje na resuscytację, prowadzi do zapaści i zgonu [32]. Blokowanie kanałów wapniowych w myokardium jest uważane za jeden z głównych mechanizmów depresyjnego wpływu LMZ na mięsień sercowy. W badaniach na szczurach odkryto, że bupiwakaina blokuje również translokazę karnitynoacylkarnitynową (CT), która jest błonowym przenośnikiem karnityny znajdującym się w wewnętrznej błonie mitochondrium. CT jest jedynym enzymem odpowiedzialnym za transport acylkarnityny przez błony mitochondrialne w łańcuchu transportu kwasów tłuszczowych w I fazie oddychania mitochondrialnego ważnego dla metabolizmu tlenowego [33]. To może być przyczyna, dla której zatrucie LMZ nie poddaje się

zaawansowanym technikom resuscytacji [24]. Typowe zmiany w EKG przy zatruciu to: wydłużenie odstępu P-R, poszerzenie QRS, arytmie komorowe.

Innym powikłaniem jest methemoglobinemia, która może być wywołana np. przez prilokainę i benzokainę. Ich hydroliza prowadzi do wytworzenia produktów o-toluidyny, które mogą wiązać się z hemoglobina i powodować methemoglobinemię. Methemoglobinemia powoduje kwasicę i leczy się ją 100% tlenem i dożylnym podaniem błękitu metylenowego, który działa jak akceptor elektronów i zmniejsza tworzenie się methemoglobiny [16].

Leczenie zatrucia LMZ

W przypadku zatrucia należy przerwać iniekcję leku, zastosować suplementację tlenu, monitorowanie SpO₂, HR, BP. Do niedawna benzodiazepiny były głównymi lekami w leczeniu działań ubocznych ze strony OUN, np. diazepam w dawce od 0,1-0,2 mg/kg podawany i/v. i/m lub p/r. [34]. Ostatnio wykazano, że 20% emulsja lipidowa odwraca toksyczne efekty LMZ - zarówno te neurologiczne, jak i kardiologiczne. W literaturze opisano kilka przypadków, w których wystąpiło zatrucie bupiwakainą, gdzie podanie wlewu 1-2 mg/kg 20% emulsji lipidowej zapobiegło zgonowi. Mechanizm działania emulsji lipidowej nie jest do końca poznany. Pod uwagę bierze się trzy mechanizmy działania. Pierwszy posiadający najwięcej dowodów to tzw. „efekt gąbki w zlewie” („lipid sink/sponge”), który polega na wiązaniu LMZ przez emulsję lipidową i obniżaniu jego wolnej frakcji w osoczu, naśladując w ten sposób działanie AAG. Drugi postulowany mechanizm polega na przełamaniu blokady enzymatycznej wywołanej przez LMZ oraz dostarczeniu energii komórkom mięśnia sercowego. Trzeci tłumaczy się aktywacją kanałów wapniowych w mięśniu sercowym, co prowadzi do uzyskania działania inotropowego dodatniego [16,34,35].

- Zasady pozwalające na zmniejszenie toksyczności LMZ [16]
 1. Używanie najniższych możliwych stężeń LMZ.
 2. Unikanie podawania donaczyniowego (stosowanie ultrasonografii do blokad regionalnych, częste aspiracje podczas podawania leku).
 3. Używanie adrenaliny jako markera podania donaczyniowego oraz po to, by zmniejszyć absorpcję LMZ do krwi.

4. Modyfikowanie dawek LMZ/EPI u tych pacjentów, u których występują czynniki ryzyka zwiększonej toksyczności.
5. Stosowanie odpowiedniej ilości środka, aby podać lek tylko w okolicę, którą chcemy znieczulić.

Uczulenia

Alergie na LZM są dość rzadkie. Mimo to prawdziwe IgE-zależne reakcje mogą się pojawić. Podstawą w zapobieganiu tego rodzaju zdarzeniom jest zebranie starannego wywiadu. Jeżeli podejrzewa się alergię, pacjent powinien być skierowany na badania do alergologa/immunologa. Za anafilaksję odpowiedzialne są najczęściej LMZ o budowie estrowej.

Środki konserwujące, takie jak siarczyny stosowane do stabilizowania wazokonstryktorów i metyloparaben, bakteriostatyczny środek o budowie podobnej do estrów, który można znaleźć w niektórych LMZ, mogą powodować reakcje alergiczne niezależne od IgE.

Powikłania

Powikłania występujące po zastosowaniu LMZ można podzielić na zależne od lekarza i od pacjenta. Przypadkowe, donaczyniowe podanie leku, nadmierna sedacja (prowadząca do hipowentylacji, kwasicy i hiperkarbii), nadmierna absorpcja LMZ (zależna od zaaplikowanego stężenia LMZ, wielkości powierzchni pokrywanej przez LMZ i rodzaju tej powierzchni) – to przykłady powikłań jatrogennych. Czynniki osobnicze, wpływające na wzrost ryzyka powikłań po podaniu LMZ, to np. wiek, choroby współtowarzyszące, ciąża, stopień zakwaszenia tkanek, ostry uraz.

Zasady dawkowania

Wytyczne dawkowania LMZ są niejasne i różnią się w różnych krajach. Producenci leków wydali wytyczne dotyczące dawkowania, które są bardziej oparte na badaniach empirycznych niż na podstawie medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM) [29,32,36].

Dzieci poniżej 4 miesiąca życia mają wyższe stężenie LMZ w osoczu niż dorośli po podaniu odpowiednich dawek. Ma to związek z niższym stężeniem AAG w osoczu w tej grupie wiekowej, co stanowi zagrożenie efektami toksycznymi przy niższych dawkach. Dzieci poniżej 4 miesiąca życia są dodatkowo bardziej wrażliwe na bupiwakainę. Noworodek i niemowlę powinni otrzymać o 15% mniejszą dawkę niż dorośli w przeliczeniu na kg m.c.

liwe na bupiwakainę. Noworodek i niemowlę powinni otrzymać o 15% mniejszą dawkę niż dorośli w przeliczeniu na kg m.c.

Pacjenci powyżej 70 roku życia również powinni otrzymać zmodyfikowaną dawkę leku. Mniejszy przepływ krwi do organów odpowiedzialnych za metabolizm LMZ prowadzi do zmniejszonego osoczowego klirensu LMZ. Utrata tkanki tłuszczowej i upośledzenie funkcji aksonów powodują, że ludzie starsi są bardziej wrażliwi na blokowanie działania nerwu. Zalecane jest zmniejszenie dawki leku o 20% u ludzi powyżej 70 r.ż.

Pacjenci z uszkodzonymi nerkami wymagają specjalnego traktowania. Lidokaina i bupiwakaina, mimo że są aminoamidami, mają odmienne profile u tych pacjentów. Lidokaina metabolizowana jest przez wątrobę, a klirens lidokainy nie zmienia się u pacjentów z niewydolnością nerek. Dawka leku nie wymaga zmiany. Bupiwakaina natomiast ma niższy klirens w osoczu w przypadku pacjentów z zaburzenia funkcjonowania nerek. U pacjentów z mocznicą bupiwakaina wykazuje gwałtowny wzrost stężenia w osoczu. Na szczęście jest to kompensowane zwiększonym poziomem AAG w tej populacji. Zwiększenie poziomu AAG może działać jak bufor, swoisty mechanizm bezpieczeństwa łagodzący skutki niewydolności nerek na metabolizm bupiwakainy. Zaleca się zmniejszenie dawki o 10-20%, jeśli jest stosowana bupiwakaina u pacjentów z uszkodzeniem nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby - jej niewydolność w sposób znaczący wpływa na metabolizm LMZ. Pacjenci ze schyłkową niewydolnością wątroby mają o 60% zmniejszony klirens osoczowy leku. Osoby z łagodnymi zaburzeniami (np. alkoholicy) mają niewielkie zmiany w klirensie osoczym środków miejscowo znieczulających. Zaleca się zmniejszenie dawki LMZ nawet o 50% do blokad regionalnych.

W odniesieniu do **pacjentów z dobrze kontrolowaną chorobą sercowo-naczyniową**, (np. z leczonym farmakologicznie nadciśnieniem tętniczym) nie jest konieczna zmiana dawkowania LMZ. U pacjentów z ciężką chorobą sercowo-naczyniową zalecane jest zmniejszenie dawki leku o 20% w przypadku blokad regionalnych. Adrenalina dodawana do LMZ celem wydłużenia czasu działania blokady u pacjentów z dobrze kontrolowaną chorobą serca jest bezpieczna i wymaga niewielkiej modyfikacji dawki. Podaje się od 10 do 5 µg na ml roztworu [16].

Leki miejscowo znieczulające [37-49]▪ **Estrowe LMZ**➤ **Benzokaina**

Środek o szybkim początku działania - 1 minuta, krótkim czasie działania - 15-20 minut. Jest bardzo słabo rozpuszczalna w wodzie i jest stosowana głównie w formie aerozolu i żelu. Aplikowana na błonę śluzową nosa, jamy ustnej, gardła, krtani czy tchawicy zapewnia analgezję do krótkich zabiegów [43].

W USA od 2006 r. zaprzestano jej stosowania, z uwagi na przypadki występowania methemoglobinemii, dopuszczono stosowanie na skórę.

W Polsce stosowana jako dodatek do aerozolu i tabletek do ssania stosowanych w bólu gardła, jako dodatek do pudrów płynnych, żelów i maści stosowanych na skórę celem łagodzenia objawów ospy wietrznej, półpaśca, oparzenia słonecznego, ukąszenia owadów, pokrzywki, wyprysku i podobnych stanów, w których występuje świąd, jako dodatek do płynu do płukania jamy ustnej przy jej stanach zapalnych, podczas bolesnego ząbkowania oraz jako dodatek do czopków doodbytniczych (leczenie żylaków odbytu).

Stosowanie:

- ♦ Nałożenie na chory obszar 3-4 razy/dobę lub częściej w razie potrzeby (nieuszkodzona skóra).
- ♦ Doodbytniczo 6 razy/dobę - max 7 dni.
- ♦ Dzieci w bolesnym ząbkowaniu. Nie stosuje się u dzieci < 1 r.ż.

W ciąży - brak odpowiednich badań.

Dawka maksymalna:

Zależna od drogi podania.

➤ **Kokaina**

Środek o szybkim początku działania: 1-5 min, krótkim czasie działania - od 20 do 60 min po podaniu miejscowym, 30-60 min po podaniu donosowym. Stosowana zwykle w postaci 10% roztworów, przez wiele lat używano jej do znieczulenia niewielkich ran szarpanych. TAC - 0,5% tetrakaina, adrenalina 1:2000 + 11,8% kokaina - już niestosowana z powodu działań niepożądanych - wywoływała drgawki, do NZK włącznie. Zastąpiono ją LET.- 4% lidokaina, adrenalina 1-2000, 0,5% kokaina. Najczęściej stosowano roztwory 4%.

Dawka maksymalna:

- 1 mg/kg masy ciała - dorośli i dzieci > 6 r.ż.

Dzieci < 6 r.ż. nie badano.

Niedostępna w Polsce.

➤ **Prokaina**

Środek o szybkim początku działania: 2-5 min i krótkim czasie działania: od 30 do 60 minut (można go wydłużyć do 1,5 h po dodaniu adrenaliny). Stosowany do znieczuleń nasiękowych i anestezji regionalnej. Częściej niż inne estry wywołuje reakcje nadwrażliwości.

Jest silnie związana z białkami osocza. Rozprowadzana głównie do dobrze ukrwionych organów, jak: wątroba, płuca, serce, mózg. Osoczowa pseudocholinesteraza szybko hydrolizuje prokainę do kwasu p-aminobenzoowego (PABA) i dietyloaminoetanolu. Metabolizm prokainy jest upośledzony u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek. Z uwagi na jej krótki czas półtrwania nie jest to klinicznie istotne. Prokaina ma stosunkowo niewielką toksyczność - współczynnik toksyczności - 0,7. Dawka maksymalna - 20 mg/kg. Używane są preparaty 0,5-2%.

W USA stosowana również do blokady podpajęczynówkowej - 10% oczyszczone roztwory w dawkach 0,5-2 ml - (50-200 mg) pomieszczone z 1 ml roztworu czynnika, w zależności od pożądanego poziomu znieczulenia.

W znieczuleniach nasiękowych w stomatologii (np. pacjenci z neuralgią popółpaścową, z bólami nowotworowymi i po oparzeniach - 350 - 600 mg przy zastosowaniu 0,25% i 0,5% roztworów).

W anestezji regionalnej - do 200 mg 0,5% roztworu lub 100 ml 1% roztworu (1 g). Dawka maksymalna zależy od drogi podania: podpajęczynówkowo - 200 mg 10% roztworu (2 ml). Dzieci - maksymalna dawka 15 mg/kg roztworu 0,5%.

➤ **Chlorprokaina**

Środek o szybkim początku (od 2,5 do 15 minut), lecz krótkim czasie działania (do 100 minut), o niewielkiej toksyczności. Stosowany do blokad podpajęczynówkowych przy zabiegach, których czas trwania nie przekracza 40 minut.

Dawkowanie:

- ♦ Od 4-5 ml 1% roztworu do przestrzeni podpajęczynówkowej.

Dawka maksymalna:

50 mg.

Nie stosowany u dzieci i w ciąży [42].

➤ **Tetrakaina**

Początek działania blokady zależy od miejsca podania: znieczulenia nasiękowe - 3-10 min, podpajęczynówkowo - 15 min, po podaniu do gałki ocznej - 15 sekund. Jest średniodługo działającym LMZ: po podaniu podpajęczynówkowym efekt utrzymuje się 1,5-3 h, w znieczuleniu nasiękowym przez 30-60 min, natomiast w powierzchniowym - do ok. 15 min. Lek uznawany za najbardziej toksyczny ze wszystkich LMZ. Współczynnik toksyczności: 5,0.

W USA stosowana zarówno do blokad podpajęczynówkowych, jak i w znieczuleniu nasiękowym. Do znieczulenia powierzchniowego przed badaniem krtani, tchawicy i przełyku, znosi odruchy z krtani i przełyku oraz zapewnia miejscową analgezję. Stosowana również w okulistyce. Dostępna bez recepty, jeśli stosowana w łagodzeniu bólu opryszczki wargowej.

Znieczulenie nasiękowe. TAC - 0,5% tetrakaina, adrenalina 1:2000 + 11,8% kokaina z uwagi na działania niepożądane zastąpiona LAT - 4% lidokaina, adrenalina 1:2000 i 0,5% tetrakaina, która ma podobną skuteczność, ale mniej działań niepożądanych [15].

Dawkowanie:

- ♦ Do blokad podpajęczynówkowych - 1-5 ml (3-15 mg) 0,3% roztworu. Stosowane są też roztwory 1% (0,5-2 ml) (5-20 mg) rozcieńczone z odpowiednią objętością 10% glukozy, w zależności od pożądanej wysokości bloku.
- ♦ Do znieczulenia powierzchniowego zaleca się 1% kremy lub 0,5% maści.
- ♦ Do znieczulenia nosa, gardła oraz do zanieśienia odruchów z krtani i tchawicy przed procedurami diagnostycznymi - bezpośrednia aplikacja 0,25% lub 0,5% roztworów przez inhalację, w formie sprayu lub w nebulizacji (tu 0,5% roztworu).

Żeby zmniejszyć absorpcję systemową zaleca się dodanie 0,06 ml 0,1% roztworu adrenaliny na każdy ml roztworu.

- ♦ Łagodzenie bólu w opryszczce wargowej - smarować zajęty obszar maksymalnie 3-4 x/d.
- ♦ W okulistyce - roztwory 0,5% - 1-2 kropli co 5-10 min.
- ♦ U ciężarnych celem wykonania bloku siodłowego - 1-2 ml (2-4 mg) roztworu 0,2%.

Dawkowanie dla dzieci nie zostało ustalone.

Dawki maksymalne:

- Do blokad podpajęczynówkowych - maksymalnie 20 mg.

- Miejscowo w maści lub kremie - maksymalnie 28 g/24 h (maks. 4 x/d).
- Miejscowo w maści lub kremie - można stosować u dzieci powyżej 2 r.ż. - maksymalna dawka u dzieci to 7 g/24 h.
- W okulistyce - maksymalnie 5 dawek (1-2 krople co 5-10 min).

■ **Amidowe LMZ**

➤ **Lidokaina**

Szeroko stosowany LMZ, ale również lek antyarytmiczny z grupy Ib, stosowany w zagrażających życiu arytmiiach komorowych. Jako LMZ jest dostępna w formie maści, żelu, plastrów, aerozolu oraz w formie do wstrzykiwań. Stosowana we wszystkich rodzajach znieczulenia: powierzchniowego błon śluzowych, nasiękowego, blokad nerwów obwodowych i splotów nerwowych, zewnątrzoponowego, podpajęczynówkowego, do znieczulenia odcinkowego dożylnego. Dożylnie podawana w niemiarowości serca i bólu neuropatycznym. Jest środkiem o szybkim początku działania i średniodługim czasie działania. Szybki początek działania wynika z jej niskiego pKa: 7,7 zbliżonego do pH. Szybkość rozpoczęcia działania różni się, w zależności od miejsca podania: *i.v.* - początek natychmiastowy, znieczulenie nasiękowe - 30-60 s, przy zastosowaniu powierzchniowym - 2-5 min, ale po podaniu do oka od 20 s - 5 min (średnio 60 s), *i.m.* 5-15 min.

Lidokaina posiada stosunkowo niskie powinowactwo do białek - współczynnik 64,3, co powoduje, że jest środkiem średniodługo działającym. Po podaniu dożylnym efekt działania utrzymuje się przez 10-20 min, przy stosowaniu nasiękowym - do 1h, *i.m.* - 60-90 min, *s.c.* - 1-3 h, żele stosowane na błonę śluzową - 30-60 min. Po usunięciu plastra zaaplikowanego na 15 min na błonę śluzową lidokaina działa jeszcze przez ok. 30-40 min (stomatologia). Po podaniu do gałki ocznej efekt znieczulenia utrzymuje się przez 5-30 min (średnio 15 min). Dodanie adrenaliny 5 µg/ml (1: 200 000) wydłuża działanie o 50%.

Dawkowanie:

Różni się w zależności od drogi podania.

W znieczuleniu powierzchniowym stosuje się roztwory od 1% do 7,5%.

- ♦ W urologii do znieczulenia cewki moczowej - żel 2% lidokaina - 15 ml u mężczyzn, 3-5 ml u kobiet.

- ♦ Dla znieczulenia tchawicy – 2-3 ml 4% lidokainy wstrzykuje się do dróg oddechowych w trakcie wdechu.
- ♦ Znieczulenie skóry i błon śluzowych oraz jamy ustnej: maści lub roztwory 2-5% nakładane co 3-4 h.
- ♦ Kremy doodbytnicze – smarować do 6 x na dobę.
- ♦ Żele do stosowania miejscowego – nakładać na skórę 3-4 x dziennie – unikać stosowania na duże powierzchnie, szczególnie na uszkodzoną skórę.
- ♦ Lepkie roztwory – do płukania ust i gardła 15 ml na dawkę.
- ♦ Zastosowanie do laryngoskopii, bronchoskopii i intubacji dotchawiczej: 4% lidokaina – spray do gardła 1-5 ml (40-200 mg) lub 0,6-3 mg/kg masy ciała.
- ♦ W stomatologii i do znieczulenia błony śluzowej – zastosuj plaster albo łatę na dziąsła lub błonę śluzową 15 min przed nakłuciem podniebienia.
- ♦ Ból neuropatyczny - popółpaścowy - do 3 plastrów na nieuszkodzoną skórę na najbardziej bolesne miejsca. Dobowa dawka dożylna: 5 mg/kg/d – np. neuropatia cukrzycowa - 4 plastry na najbardziej bolesne miejsca, na nieuszkodzoną skórę przez 18 h/dobę przez 3 tygodnie.
- ♦ W okulistyce – 4% lidokaina – do iniekcji zagałkowej – 3-5 ml (120-200 mg).

W znieczuleniu odcinkowym dożylnym (znieczulenie Biera) – 50-300 mg (kończyna górna 15-30 ml 0,5% roztworu, kończyna dolna – 40-60 ml 0,5% roztworu).

W znieczuleniu nasiękowym – 5-300 mg (do 60 ml 0,5% roztworu).

W znieczuleniu zewnątrzoponowym – dawka zależna od pożądanej liczby dermatomów do znieczulenia (2-3 ml na dermatom) – 200-300 mg (10-15 ml 2% roztworu) lub 225-300 mg (15-20 ml 1,5% roztworu). Do podtrzymania znieczulenia dawki powinny być powtarzane co 90 minut.

W znieczuleniu podpajęczynówkowym

- ♦ Do porodu – 50 mg – 1 ml 5% roztworu.
- ♦ Do cięcia cesarskiego i do porodu wymagającego manipulacji wewnątrzmacicznych – 75 mg (1,5 ml 5% roztworu).
- ♦ Do anestezji wewnątrzbrzuszej – 1,5-2 ml (75-100 mg) 5% roztworu.

Dawki maksymalne:

- Maksymalna dawka jednorazowa bez adrenaliny to 4,5 mg/kg (300 mg).

- W połączeniu z adrenaliną (5 µg/ml) max dawka – 7 mg/kg (500 mg). Należy odczekać 90 minut przed podaniem kolejnej dawki.
- Maksymalna dawka jednorazowa bez adrenaliny u dzieci to 4,5 mg/kg.
- Proszek podawany na skórę w formie wstrzyknięcia bezigłowego stosuje się u dzieci przed wkłuciem kaniuli dożylniej. Jedna dawka odpowiada 0,5 mg lidokainy i zapewnia znieczulenie skóry po 1-3 min. Stosuje się maksymalnie dwie dawki na różne miejsca.
- Kremy, żele, maści stosuje się na skórę u dorosłych i dzieci powyżej 12 r.ż. maksymalnie 3 do 4 razy na dobę nie przekraczając całkowitej dawki 4,5 mg/kg.
- W stomatologii i do znieczulania błony śluzowej u dzieci powyżej 3 r.ż., również używa się dawek maksymalnych – 4,5 mg/kg (300 mg jednorazowo) do 8 razy dziennie z przerwą minimum 3 h między dawkami.
- Nie stosuje się w bólu związanym z zębokowaniem, z uwagi na możliwość wystąpienia poważnych powikłań.
- U dzieci poniżej 3 r.ż. stosuje się lidokainę 1,25 ml 2% roztworu - 25 mg (lek z aplikatorem).
- Znieczulenie nasiękowe – maksymalne dawki u dzieci 3 mg/kg (roztwory 0,25-0,5%).
- Dla niemowląt zalecane są stężenia lidokainy 0,25%

➤ **Bupiwakaina**

Środek długo działający o szybkim początku działania od 1-10 min. Po podaniu do przestrzeni podpajęczynówkowej, po 5-8 minutach. Późniejszy początek działania w porównaniu z lidokainą wynika z większego pKa (8,1). Efekt działania utrzymuje się od 3-9 h. Adrenalina w niewielkim stopniu wydłuża czas działania. Podana do przestrzeni podpajęczynówkowej działa 120-180 minut, okoloenerwowo do blokad regionalnych 4-8 h. Długi czas działania bupiwakainy wynika z jej dużej zdolności wiązania się z białkami (współczynnik 95,6). Analgezja utrzymuje się dłużej niż anestezja - odracza to potrzebę podawania opioidów w okresie pooperacyjnym. Jest znacznie bardziej toksyczna od lidokainy (współczynnik toksyczności 2,5).

Dostępna w wielu postaciach: sterylne izotoniczne roztwory z lub bez środka konserwującego (metylopa-

raben), hiperbaryczne roztwory zawierające chlorowoderek bupiwakainy w dekstrozie. Wszystkie formy są dostępne w połączeniu z adrenaliną.

Efekt działania bupiwakainy na funkcje motoryczne zależy od jej stężenia.

Z uwagi na to, że jedyna dostępna w Polsce bupiwakaina podawana do znieczulenia podpajęczynówkowego jest hiperbaryczna w stosunku do płynu mózgowo-rdzeniowego, zakres znieczulenia zależy od poziomu, na jakim zostanie podany lek i od pozycji chorego. Nie stosuje się jej do odcinkowego dożylnego znieczulenia (IVRA).

Dawkowanie:

Stosuje się stężenia 0,0625-0,5%.

Znieczulenie nasiętkowe – 60 ml 0,25% roztworu (do 150 mg). Następną dawkę najwcześniej po 3 h. Nie wolno przekroczyć 400 mg na 24 h.

Znieczulenie zewnątrzoponowe

- ♦ Do zabiegu chirurgicznego lub cięcia cesarskiego – 10-20 ml 0,25%-0,5% (25-100 mg).
- ♦ Do porodu fizjologicznego – 6-12 ml roztwór 0,0625-0,125% (3,75-15 mg).

Blokada nerwów obwodowych – maksymalnie 150 mg jednorazowo.

Bupiwakaina hiperbaryczna stosowana do znieczulenia podpajęczynówkowego:

- zwykle 2-4 ml 0,5% roztworu (10-20 mg);
- do porodu siłami natury – 1,2 ml (6 mg);
- do cięcia cesarskiego – 2-3 ml (10-15 mg).

Bupiwakaina liposomalna – po podaniu pozaczyniowym wywołuje efekt przeciwbólowy nawet do 7 dni [20].

➤ Ropiwakaina

Środek o wolnym początku działania zależnym od miejsca podania. Początek działania po zastosowaniu zewnątrzoponowym obserwuje się po 10-25 min, po zastosowaniu do blokad nerwowych po 15-30 min, natomiast efekt znieczulenia nasiętkowego możemy zaobserwować już po 1-15 min. Jest środkiem o długim czasie działania - po podaniu do przestrzeni zewnątrzoponowej w stężeniu 0,5% utrzymuje się przez 2-4 h (jeśli się poda w stężeniu 0,75% od 3-5 h, a w 1% od 4-6 h, efekt działania blokad nerwowych od 5-8 h (5-8 h przy stężeniach 0,5%, ale 6-10 h, gdy stężenie 0,75%), natomiast po zastosowaniu do znieczulenia nasiętkowego utrzymuje się 2-6 h. Jest izobaryczna w stosunku do płynu mózgowo-rdzeniowego. Ropiwakaina jest

pochodną N-propyloвого homologu bupiwakainy. W przeciwieństwie do niej nie występuje w formie racematu, ale jest czystym S-enancjomerem, co warunkuje mniejszą kardiotoxycywność. W przeciwieństwie do pozostałych LMZ, dodanie adrenaliny nie wpływa na jej wchłanianie. Badania na zwierzętach wykazały, że kardiotoxycywność ropiwakainy jest mniejsza od bupiwakainy [29], chociaż oba LMZ są bardziej kardiotoxyczne od lidokainy.

Dodanie adrenaliny nie zmienia czasu początku działania i czasu trwania.

Działa silniej na włókna przewodzące ból (A δ , C) niż na włókna ruchowe (A β). Duże dawki powodują znieczulenie chirurgiczne, a małe - blokadę czuciową z ograniczoną blokadą ruchową.

Dawkowanie:

Blokada nerwów obwodowych – maksymalnie 300 mg jednorazowo i 675 mg na dobę.

Znieczulenie zewnątrzoponowe – do 250 mg jednorazowo (stężenia od 0,125% do 1%), maksymalnie 770 mg na dobę.

We wlewie ciągłym – 2 mg/ml $\rightarrow$ 6 ml/h zwiększając do 7-9 ml/h (14-18 mg), maksymalnie przez 72 h.

- ♦ Do porodu – 10-20 ml 0,0625-0,2% (20-40 mg) początkowo, następnie 6-15 ml/h 0,2% (12-28 mg) we wlewie ciągłym.
- ♦ Do cięcia cesarskiego w znieczuleniu zewnątrzoponowym - 20-30 ml 0,5% (100-150 mg) lub 15-20 ml 0,75% (113-150 mg).

Podpajęczynówkowo – roztwór 0,5% (izobaryczny!) – 2,5-3 ml (12,5-15 mg).

U dzieci poniżej 12 r.ż. stosuje się preparaty 0,2% (2 mg/ml).

➤ Lewobupiwakaina

Środek o wolnym początku działania: 5-20 min i długim czasie działania od 3-10 h (adrenalina w niewielkim stopniu wydłuża czas działania). Stosowana w znieczuleniach nasiętkowych, regionalnych i centralnych.

Doświadczenie z przeprowadzonych badań klinicznych wskazuje, że blokada czuciowa umożliwiająca przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego występuje po 10-15 minutach od podania zewnątrzoponowego, ustępuje natomiast w ciągu 6-9 godzin. Zalecana maksymalna dawka jednorazowa wynosi 150 mg (stężenia do 0,75%), a maksymalna dawka dobową to 400 mg. W leczeniu bólu pooperacyjnego nie należy przekraczać dawki 18,75 mg/godzinę we wlewie ciągłym.

Lewobupiwakaina jest enancjomerem S(-) bupiwakainy wykazującym mniejszą kardiotoxycytność niż bupiwakaina. Ma wyższy próg wywoływania działań niepożądanych ze strony OUN.

Dawkowanie:

Znieczulenie zewnątrzoponowe do porodu: jednorazowo do 10-20 ml 0,25% (25-50 mg).

Dawki maksymalne:

- Maksymalna dawka w znieczuleniu zewnątrzoponowym do cięcia cesarskiego to 150 mg jednorazowo (roztwór do 0,5%). Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania lewobupiwakainy przez okres dłuższy niż 24 godziny.

- Maksymalne dawki do stosowania u dzieci nie są dostępne nawet w najnowszym piśmiennictwie medycznym.

➤ **Etidokaina**

Długo i szybko działający LMZ wywołujący głęboką blokadę czuciową i ruchową. Była stosowana do znieczulenia nasiękowego, regionalnego i zewnątrzoponowego, głównie do zabiegów wymagających zwiótczenia. Nie zapewniała różnicowej blokady czuciowo-ruchowej, stąd nie stosowano jej w położnictwie. W 2001 r. wycofana w USA.

Po podaniu zewnątrzoponowym wykazywała bardzo szybki początek działania (od 2-8 minut) oraz bardzo długi czas działania (od 4,5-13 godzin).

Obecnie nie jest stosowana ani w Polsce, ani w USA.

➤ **Mepiwakaina**

Profil anestetyczny podobny do lidokainy. LMZ o średniodługim czasie działania. Stosowana do znieczulenia nasiękowego, blokad obwodowych i współczulnych, odcinkowego znieczulenia dożylnego oraz zewnątrzoponowo. Nie jest zalecana do znieczulenia podpajęczynówkowego. W porównaniu do lidokainy powoduje mniejszą wazodylatację, działa szybciej i dłużej. Początek działania w stomatologii - 0,5-4 min, po podaniu zewnątrzoponowym 7-15 min. Działanie utrzymuje się w stomatologii przez 10-17 min (miazga zęba), zewnątrzoponowo 115-150 min.

Zakres działania zależy od stężenia:

0,5% - znieczulenie drobnych powierzchownych nerwów czuciowych;

1% - blokuje przewodzenie w nerwach czuciowych i współczulnych;

1,5% - całkowite znieczulenie i częściowy blok prze-

wodzenia;

2% - całkowite zniesienie przewodnictwa nerwowego.

Dodatek adrenaliny jedynie nieznacznie wydłuża czas działania, jednak zmniejsza działania niepożądane.

Dawkowanie:

Znieczulenie zewnątrzoponowe – stosuje się 1-2% roztwory 5 mg/kg, a z adrenaliną 7,5 mg/kg.

Dawki maksymalne:

Maksymalne dawki dla dzieci to 5-6 mg/kg. Dla dzieci poniżej 3 r.ż. lub o wadze poniżej 13,6 kg należy używać roztworów mniejszych niż 2%.

Maksymalna dawka wg wzoru Clarka – maks. dawka (mg) = (mc [kg] x 400 mg)/70.

1,8 ml 3% roztworu (54 mg).

Maksymalna dawka – 9 ml 3% roztworu (270 mg).

Dzieci po 6 m.ż. - 7 mg/kg z dod. adrenaliny lub 5 mg/kg bez adrenaliny.

Nie stosuje się do znieczulenia powierzchniowego.

➤ **Prilokaina**

Profil anestetyczny podobny do lidokainy. Stosowana do znieczulenia podpajęczynówkowego, zewnątrzoponowego, do blokad nerwów obwodowych oraz nasiękowo. Dodanie adrenaliny wydłuża czas działania. Prilokaina jest znacznie mniej toksyczna niż lidokaina.

Dawkowanie:

Dawka bezpieczna to 4 mg/kg. Dawki powyżej 600 mg powodują methemoglobinemię.

Dawka maksymalna

- U zdrowych dorosłych wynosi 400 mg.

- Do znieczulenia podpajęczynówkowego stosuje się roztwór 2% w dawce od 2 do 4 ml.

- U dzieci powyżej 6 miesięcy życia dawkę oblicza się według masy ciała – 5 mg/kg.

Nie stosuje się u dzieci poniżej 6 miesięcy życia.

Podsumowanie

Historia współczesnych leków miejscowo znieczulających obejmuje okres ostatnich 150 lat. W tym czasie próbowano znaleźć bądź wyizolować wiele różnych środków/substancji, począwszy od kokainy zsyntetyzowanej w 1860 r. przez Alberta Niemanna, a skończywszy na lewobupiwakainie odkrytej w 1999 r. [1-8].

Budowa chemiczna LMZ, dokładniej wiązanie pomiędzy aromatycznym pierścieniem, a grupą ami-

nową, determinuje ich główny podział na obecnie stosowane aminoestry i rozpowszechnione aminoamidy [9].

Mechanizm działania wszystkich LMZ jest taki sam i polega na blokowaniu kanałów sodowych w aksonie komórki nerwowej uniemożliwiając w ten sposób przewodzenie bólu. Najpierw lek po wstrzyknięciu w tkanki ulega dysocjacji, aby móc dyfundować przez błonę komórkową komórki nerwowej, następnie po przejściu przez błonę przyjmuje proton i łączy z miejscem docelowym kanału sodowego. Oprócz kanałów sodowych LMZ blokują też inne kanały jonowe, co jest zjawiskiem niepożądanym [10-18,20].

Po wykonaniu blokady obserwujemy w pierwszej kolejności zniesienie czucia bólu, następnie wyłączeniu ulega czucie zimna, ciepła, dotyku, ucisku głębokiego i na końcu wyłączane zostają włókna ruchowe. W praktyce klinicznej niejednokrotnie zdarza się, że mimo wyłączenia włókien ruchowych chory dalej odczuwa ból. Najczęściej należy wtedy poczekać aż dojdzie do zablokowania włókien czuciowych [19].

Czas działania leków miejscowo znieczulających jest różny. Jednym z najdłużej działających jest bupiwakaina, która wg literatury do blokad obwodowych i splotów nerwowych działa 4-8 h. Jednak z obserwacji własnych wynika, że zastosowana do blokady splotu ramiennego działa od 8-12 h, a zastosowana do blokady nerwu kulszowego od 15 do 24 godzin [37-43,50].

LMZ oprócz działania analgetycznego wywołują również wazodylatację, co pozytywnie wpływa na ukrwienie danej okolicy przyspieszając w ten sposób procesy lecznicze. Mimo to zaleca się podawanie wazokonstryktorów (najczęściej adrenaliny) łącznie z LMZ z uwagi na to, że są markerem podania donaczyniowego oraz w połączeniu z krótko działającymi LMZ znacząco wydłużają czas ich działania [21-23].

Metabolizm estrowych i amidowych leków miejscowo znieczulających jest różny. Estrowe LMZ są metabolizowane za pomocą pseudocholinesterazy osoczowej, natomiast aminoamidy ulegają wątrobowej biotransformacji przy udziale układu enzymatycznego cytochromu p450. Stąd wynika stosunkowo krótki czas działania aminoestrów i dłuższy aminoamidów. Sytuacje, w których cytochrom p450 jest uszkodzony (np. niewydolność wątroby) lub zaangażowany w metabolizm innych równolegle podawanych środków tzw. inhibitorów enzymatycznych mogą prowadzić do zwiększenia stężenia LMZ we krwi i wywołania objawów ogólnoustrojowej toksyczności nawet przy

zastosowaniu typowych dawek. Z kolei, gdy pacjent będzie otrzymywał induktory enzymatyczne cytochromu p450 możemy uzyskać zmniejszony efekt działania LMZ. W większości przypadków zalecane jest podawanie wazokonstryktorów w połączeniu z LMZ. Należy pamiętać o ewentualnych interakcjach pomiędzy adrenaliną a innymi lekami, głównie stosowanymi w leczeniu zaburzeń psychicznych, i przed podaniem LMZ dokładnie sprawdzić leki pobierane przez pacjenta [24,26-28].

Ważnym białkiem, o którym należy pamiętać podając leki miejscowo znieczulające jest alfa-1-glikoproteina(AAG). AAG wiąże się z LMZ zmniejszając ich stężenie w osoczu. Należy uwzględnić wahania poziomu AAG w zależności od czynników osobniczych i sytuacji klinicznej pacjenta [24,26].

LMZ wydalone są głównie z moczem, część również przez płuca i z żółcią. Upośledzenie któregoś z układów wydalniczych może powodować kumulowanie metabolitów i wywoływanie zatrucia [26].

Zatrucia LMZ manifestują się objawami ze strony ośrodkowego układu nerwowego i układu krążenia. Nawet z pozoru błahy objaw, taki jak mrowienie wokół ust lub metaliczny posmak w ustach może okazać się początkowym objawem śmiertelnie niebezpiecznego zatrucia. Należy pamiętać, że objawy ogólnoustrojowej toksyczności mogą pojawić się zarówno od razu po podaniu leku, jak i po 20-30 minutach od jego podania [29]. Na wózek ze sprzętem przeznaczonym do przeprowadzania blokad regionalnych powinna być naklejona informacja, gdzie znaleźć i jak dawkować emulsję lipidową, która jest głównym lekiem stosowanym w leczeniu zatrucia LMZ. Niektóre LMZ, np. prilokaina, mogą powodować methemoglobinemię, którą leczy się podawaniem 100% tlenu i dożylną podażą błękitu metylenowego [16,17,20,24,26,33].

Prawdziwe IgE-zależne alergie na LMZ zdarzają się niezmiernie rzadko. Jeśli już występują, to są to najczęściej reakcje na środki o budowie aminoestrów. Pacjent, u którego podejrzewa się reakcję alergiczną powinien być skierowany do alergologa lub immunologa. W razie uczulenia na aminoestry możliwe jest podanie leków z grupy aminoamidów.

Dzięki rozwojowi technologii - obecnie do blokad nerwów obwodowych i splotów nerwowych używa się aparatów USG i stymulatorów nerwów - uzyskano zwiększoną skuteczność udanych blokad oraz zmniejszono liczbę powikłań. Zaleca się stosowanie stymulatorów nerwów nawet w trakcie wykonywania

blokady pod kontrolą USG, niekoniecznie celem uzyskania stymulacji, ale celem jej wykluczenia tuż przed podaniem leku. Podanie leku donerwowo, zamiast okołonerwowo może spowodować trwałe uszkodzenie nerwu. Stymulacja uzyskana przy natężeniu 0,2 mA informuje nas o położeniu igły wewnątrz nerwu; należy wtedy delikatnie wycofać igłę i podać lek w momencie, kiedy stymulacja ustanie [19].

Poszukuje się idealnych leków miejscowo znieczulających, czyli takich, które działają szybko, długo oraz mają niewielką toksyczność ogólnoustrojową. Jednak zbyt długie działanie środka miejscowo znieczulającego też nie jest korzystne, z uwagi na to, że wyłącza on naturalną reakcję obronną organizmu na drażniące czy niebezpieczne bodźce. Brak czucia w danej okolicy może spowodować zranienie skóry przez nieświadome jej oparzenie lub zranienie. Obecnie syntetyzowane są coraz lepsze LMZ zbliżone swoimi właściwościami do leku idealnego. Ostatnio zsyntetyzowane pochodne bupiwakainy (ropiwakaina i lewobupiwakaina) mają podobną do niej długość działania, ale mniejszą kardiotoxycytność. Dalsze badania doprowadziły do wyprodukowania bupiwakainy liposomalnej (Exparel) [25], której czas działania może sięgać nawet kilku

dni [20]. W ostatnich latach prowadzone są również intensywne badania nad substancjami wpływającymi na receptor wanilinowy 1 (TRPV1), który odpowiada za odczuwanie bólu i temperatury. Substancje te są antagonistami (kapsazepina, czerwony ruten linopirydyna, LJO-328, SC0030, AMG517), które blokując receptor redukują ból, lub agonistami (kapsaicyna, resiniferatoksyna) – wtedy mechanizm działania polega na desensytyzacji receptora i zahamowaniu w ten sposób przewodzenia bólu [51].

W niedalekiej przyszłości możemy spodziewać się zsyntetyzowania jeszcze bezpieczniejszych i dłużej działających leków.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Michał Adamski

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia
ul. Szwajcarska; 61-001 Poznań

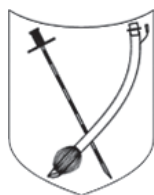
☎ (+48 61) 873 90 00

✉ michal_adamski@op.pl

Piśmiennictwo

1. Hamilton GR, Baskett TF. In the arms of Morpheus the development of morphine for postoperative pain relief. *Can J Anaesth*. 2000;4(4):367-74.
2. Calatayud J, Gonzalez A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *Anesthesiology*. 2003;98:1503-8.
3. Goldstein RA, DesLauriers C, Burda AM. Cocaine: history, social implications, and toxicity – a review. *Dis Mon*. 2009;55(1):6-38.
4. Von Anrep B. Ueber die physiologische Wirkung des Cocain. *E Plüger Arch Ges Physiol*. 1880;21:38-77.
5. dos Reis A Jr. Sigmund Freud (1856-1939) and Karl Koller (1857-1944) and the discovery of local anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2009;9(2):244-57.
6. Fink BR. Leaves and needles: the introduction of surgical local anesthesia. *Anesthesiology*. 1985;63:77-83.
7. Röse W. Heinrich Braun a pioneer in anesthesiology in Germany. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1993;28(7):459-66.
8. Brill S, Middleton W, Brill G, Fisher A. Bier's block: 100 years old and still going strong! *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(1):117-22.
9. Miller's Anesthesia. Eight Edition 2015;36:1028-54.
10. Lirk P, Picardi S, Hollmann MW. Local anaesthetics: 10 essentials. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(11):575-85.
11. Wiench R, Kalamaz I, Kędzia A, Gilowskie Ł, Płocica I, Krzemiński T. Chlorowodorek artykainy – aktualny stan wiedzy. *Dent Med Probl*. 2004;41(1):99-106.
12. Culp WC Jr, Culp WC. Practical application of local anesthetics. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(2):111-8.
13. Castle NA. Bupivacaine inhibits the transient outward K⁺ current but not the inward rectifier in rat ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990;255(3):1038-46.
14. Valenzuela C, Delpon E, Tamkun MM, Tamargo J, Snyders DJ. Stereoselective block of a human cardiac potassium channel (Kv1.5) by bupivacaine enantiomers. *Biophys J*. 1995;69(2):418-27.
15. Lynch C III. Depression of myocardial contractility in vitro by bupivacaine, etidocaine, and lidocaine. *Anesth Analg* 1986;65(6):551-9.

16. Harmatz A. Local Anesthetics: Uses and Toxicities. *Surg Clin N Am*. 2009;89:587-98.
17. Bourne E, Wright C, Royse C. A review of local anesthetic cardiotoxicity and treatment with lipid emulsion. *Local Reg Anesth*. 2010;3:11-9.
18. Monika Balcerkiewicz, Małwina Domżańska. Porównanie toksyczności i skuteczności terapeutycznej bupi-, lewobupi- i ropiwakainy. *Farm Pol*. 2010;66(2):106-11.
19. Hadżić A. Blokady nerwów obwodowych i anatomiczne podstawy anestezji regionalnej z wykorzystaniem ultrasonografii. Wyd. pol. Drobniak L (red.). Warszawa: MediPage; 2013. str. 2:27-38.
20. Tong Y, Kaye A, Urman R. Liposomal bupivacaine and clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28:15-27.
21. Aguirre J, Del Moral A, Cobo I, Borgeat A, Blumenthal S. The role of continuous peripheral nerve blocks. *Anesthesiol Res Pract*. 2012;2012:560879.
22. Zink W, Bohl JR, Hacke N, Sinner B, Martin E, Graf BM. The long term myotoxic effects of bupivacaine and ropivacaine after continuous peripheral nerve blocks. *Anesth Analg*. 2005;101(2):548-54.
23. Moore DC, Mather LE, Bridenbaugh LD, Balfour RI, Lysons DF, Horton WG. Arterial and venous plasma levels of bupivacaine following peripheral nerve blocks. *Anesth Analg*. 1976;55(6):763-8.
24. Oda Y, Furuichi K, Tanaka K, Hiroi T, Imaoka S, Asada A, et al. Metabolism of a new local anesthetic, ropivacaine by human hepatic cytochrome P450. *Anesthesiology*. 1995;82:214-20.
25. Desmet M, Braems H, Reynvoet M, Plasschaert S, Van Cauwelaert J, Pottel H, et al. I.V. and perineural dexamethasone are equivalent in the analgesic duration of a single-shot interscalene block with ropivacaine for shoulder surgery: a prospective, randomised, placebo-controlled study. *Br J Anaesth*. 2013;111(3):445-52.
26. Babst C, Gilling B. Bupivacaine: A Review. *Anesth Prog*. 1978;25(3):87-91.
27. Rosenberg PH, Veering BT, Urmei WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29(6):564-75; discussion 524.
28. Phillips JF, Yates AB, Deshazo RD. Approach to patients with suspected hypersensitivity to local anesthetics. *Am J Med Sci*. 2007;334(3):190-6.
29. Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med*. 2002;27:556-61.
30. Munson ES, Tucker WK, Ausinsch B, Malgodi MH. Etidocaine, bupivacaine and lidocaine seizure thresholds in monkeys. *Anesthesiology*. 1975;42(4):471-8.
31. Ganzberg S, Kramer K. The use of local anesthetic agents in medicine. *Dent Clin N Am*. 2010;54:601-10.
32. Martinez MA, Ballesteros S, Segur LJ, Garcia M. Reporting a fatality during tumescent liposuction. *Forensic Sci Int*. 2008;178:11-6.
33. Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouer TR, Zuechner MB, Edelman G, Hoppel CL. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology*. 2000;92(2):523-8.
34. Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 1985; 62:396-405.
35. Klimaszyk D, Kluzik A. Dożylne emulsje tłuszczowe w stanach zagrożenia życia. *Anest Ratow*. 2012;6:53-7.
36. D'Eramo EM, Bookless SJ, Howard LB. Adverse events with outpatient anesthesia in Massachusetts. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:793-800.
37. Ramon Y, Barak Y, Ullmann Y, Hoffer E, Yarhi D, Bentur Y. Pharmacokinetics of high-dose diluted lidocaine in local anesthesia for facelift procedures. *Ther Drug Monit*. 2007;29:644-7.
38. Medycyna praktyczna – EMPENDIUM. <http://www.mp.pl/empendium/>.
39. Pharmindex. <http://www.pharmindex.pl/>.
40. The electronic Medicines Compendium (eMC). <https://www.medicines.org.uk/emc/>.
41. Portal farmaceutyczno-medyczny <http://www.pfm.pl/>.
42. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL Ampres).
43. Gold standard Drug Monograph (Elsevier). <http://www.goldstandard.com/>
44. Leone S, Di Cianni S, Casati A, Fanelli G. Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed* 2008;79:92-105.
45. Zink W, Graf BM. The toxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21:645-50.
46. Stewart J, Kellett N, Castro D. The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2003;97:412-6.
47. Groban L. Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28:3-11.
48. Graf BM. The cardiotoxicity of local anesthetics: the place of ropivacaine. *Curr Top Med Chem*. 2001;1:207-14.
49. Strona Ministerstwa Zdrowia – Leki dostępne w Polsce <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>
50. Rubin JP, Xie Z, Davidson C, Rosow CE, Chang Y, May JW Jr. Rapid absorption of tumescent lidocaine above the clavicles: a prospective clinical study. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115:1744-51.
51. Ren F, Zhang H, Qi Z, Gao M, Wang H, Li X. Blockade of transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 promote regeneration after sciatic nerve injury. *Neural Regen Res*. 2015;10(8):1324-31.



FUNDACJA NA RZECZ BEZPIECZNEGO ZNIECZULENIA KONFERENCJA JACHRANKA



FUNDACJA NA RZECZ BEZPIECZNEGO ZNIECZULENIA

adres do korespondencji:

**Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
SPSK CMKP im. prof. W. Orłowskiego**

00-416 Warszawa, ul. Czerniakowska 231

telefony: (48) 22 625 02 53; (48) 22 58 41 220

fax: (48) 22 58 41 342

e-mail: kl.anestezjologii@szpital-orlowskiego.pl

e-mail: klinika@bezpieczneznieczulenie.pl

Drogie Koleżanki i Koledzy,

mam ogromny zaszczyt zaprosić Państwa na **XXVI Konferencję „Anestezjologia i Intensywna Terapia II dekady”**, poświęconą anestezjologii, intensywnej terapii i leczeniu bólu, która już po raz szósty odbędzie się w Jachrance koło Warszawy w dniach 11-13 maja 2016 roku.

Tematyka tegorocznej 26 konferencji będzie dotyczyła: optymalnej płynoterapii w różnych stanach klinicznych, znieczulenia w położnictwie i ginekologii, powikłań w anestezjologii, diagnostyki i terapii sepsy, żywienia w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT), bólu, sedacji i delirium w OIT oraz daremnej terapii w OIT. Wykłady poszerzone zostaną o dodatkowy warsztat, który będzie kontynuacją sesji pt. "Żywienie w OIT", a będzie dotyczył on oceny stopnia odżywienia chorych w OIT przy pomocy badania kalorymetrycznego. Warsztaty te poprowadzi dr hab. n. med. Jacek Sobocki. Planujemy kontynuację warsztatów dotyczących wentylacji respiratorem - jak sobie radzić przy łóżku pacjenta? (warsztaty te poprowadzi grupa specjalistów pod przewodnictwem inżyniera Jarosław Traczyka). Zajęcia te cieszyły się ogromnym Państwa zainteresowaniem w ubiegłorocznej konferencji. Niezmiennym powodzeniem od lat cieszą się warsztaty bronchofiberoskopowe. Prof. dr hab. n. med. Michał Pirożyński obiecał ich kontynuowanie. USG to technika obrazowania, którą jako ostatnia grupa zawodowa zajęli się anestezjolodzy. USG służy nam do obrazowania struktur nerwów obwodowych (ta część warsztatów będzie prowadzona przez grupę ekspertów pod przewodnictwem Dr. Pawła Krzeczko). USG to również technika, mająca coraz większe znaczenie w Oddziale Intensywnej Terapii (ta część warsztatów będzie prowadzona przez grupę ekspertów pod przewodnictwem Dr. n. med. Pawła Andruszkiewicza). Po raz kolejny w Jachrance odbędą się warsztaty obejmujące zagadnienia trudnych dróg oddechowych przygotowane przez Prof. dr. hab. n. med. Tomasza Gaszyńskiego. Tematyka trudnej intubacji będzie poruszona również w sesji pt. "Powikłania w anestezjologii". Swój udział w konferencji zadeklarowali wybitni polscy specjaliści. Wykład inauguracyjny wygłosi tradycyjnie Prof. dr hab. n. med. Leon Drobnik, wielki nasz przyjaciel, na którego udział i wiedzę zawsze możemy liczyć.

Zachęcam Państwa do zapoznania się ze szczegółowym programem tegorocznej konferencji. Chciałabym abyście potraktowali ten program nie tylko jako formę zaproszenia, ale również jako zapowiedź bardzo owocnego spotkania, które mam nadzieję, spełni pod każdym względem Państwa oczekiwania. Liczę, że organizowana przez nas konferencja będzie miała nie tylko wymiar naukowy, ale również stworzy okazję do miłych spotkań towarzyskich.

Dr n. med. Małgorzata Malec-Milewska

Jachranka 11-13.05.2016

W dniach 11-13 maja 2016 r. odbędzie się w Jachrance k/Zegrza w hotelu Warszawianka,
XXVI Konferencja „Anestezjologia i Intensywna Terapia II dekady”.

PLAN SZCZEGÓŁOWY

Obiad 13:30-15:00

11.05.2016 r. – Środa (15:00 - 19:30)

Wykład inauguracyjny: Rodzina krytycznie chorego a zespół leczący – Prof. dr hab. n. med. Leon Drobnik (30 min)

Sesja I - środa 15:30 - 17:00

Znieczulenie w położnictwie i ginekologii – Przewodniczący sesji: Prof. dr hab. n. med. Michał Gaca

Znieczulenie porodu - Prof. dr hab. n. med. Michał Gaca (30 min)

Specyfika znieczulenia w ginekologii i położnictwie - Dr n.med. Elżbieta Nowacka (30 min)

Właściwości fizykochemiczne leków znieczulenia miejscowego podawanych dokanałowo - Dr Radosław Chutowski (15 min)

Popunkcyjne bóle głowy. - Dr Bartłomiej Wódarski (15 min)

Przerwa (30 min) 17:00-17:30

Sesja II - środa 17:30 - 19:30

SEPSA - diagnostyka i terapia w 2016 roku – Przewodniczący sesji: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kübler

Czy istnieją objawy charakterystyczne dla sepsy? - Dr n. med. Urszula Zielińska-Borkowska (20 min)

Farmakokinetyka i farmakodynamika leków u pacjentów septycznych. - Dr n. med. Jarosław Woron (30 min)

Wstrząs septyczny u dzieci - Dr hab. n. med. Alicja Bartkowska-Śniatkowska (30 min)

Wstrząs septyczny - co wiemy w roku 2016? - Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kübler (40 min)

12.05.2016 r. – Czwartek (9:30 – 19:30)

Sesja III - czwartek 9:30 - 11:00

Żywnienie w Oddziale Intensywnej Terapii – Przewodniczący sesji: Dr hab. n. med. Jacek Sobocki i Dr hab. n. med. Stanisław Kłęk

Żywnienie dojelitowe u chorego z wlewem katecholamin – Dr Kinga Szczepanek (30 min)

Emulsja tłuszczowa w OIT – Dr hab. n. med. Stanisław Kłęk (30 min)

Kalorymetria w OIT – Dr hab. n. med. Jacek Sobocki (30 min)

Przerwa (30 min) 11:00-11:30

Sesja IV (cz. I) - 11:30 - 13:30

Optymalna płynoterapia w różnych stanach klinicznych (płynoterapia dobra czy zła?) –

Przewodniczący sesji: Prof. dr hab. n. med. Grażyna Durek

Praktyczne rozważanie nad płynoterapią okołoperacyjną – Prof. dr hab. n. med. Waldemar Machała (40 min)

Protokół ERAS – Dr Bartosz Horosz (20 min)

Skutki niewłaściwej płynoterapii – Dr hab. n. med. Wojciech Dąbrowski (30 min)

Płynoterapia w OIT ze szczególnym uwzględnieniem chorych septycznych. - Prof. dr hab. n. med. Grażyna Durek (30 min)

Obiad 13:30-15:00

Sesja IV (cz. II) - 15:00 - 16:30

Krwotok położniczy – Dr n.med. Elżbieta Nowacka (30 min)

Zapobieganie koagulopatiom powrotocznym. – Prof. dr hab. n. med. Michał Gaca (30 min)

Ostre krwotoki urazowe - Jak postępować? – Prof. dr hab. n. med. Waldemar Machała (30 min)

Przerwa (30 min) 16:30-17:00

Sesja V - 17:00 - 19:30

Ból, sedacja, delirium w OIT – Przewodniczący sesji: Prof. dr hab. n. med. Jerzy Wordliczek

Ból w OIT – Prof. dr hab. n. med. Jerzy Wordliczek (30 min)

Patologia narządowa indukowana bólem – Dr n. med. Edyta Kotlińska-Hasiec (15 min)

Interakcje leków sedacyjnych – Dr n. med. Jarosław Woron (30 min)

Delirium jako problem w intensywnej terapii i anestezjologii – Dr hab. n. med. Wojciech Dąbrowski (30 min)

Analgesedacja u dzieci – Dr hab. n. med. Alicja Bartkowska-Śniatkowska (30 min)

Dexmedetomidyna w OIT – Dr n.med. Małgorzata Malec-Milewska (15 min)

13.05.2016 r. – Piątek (9:30 - 13:30)

Sesja VI - 9:30 - 11:00

Powikłania w anestezjologii – Przewodniczący sesji: Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Rybicki i Prof. dr hab. n. med. Hanna Misiótek

Sytuacje kliniczne mające wpływ na zwiększenie ryzyka znieczulenia ogólnego – Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Rybicki (30 min)

Powikłania w znieczuleniu przewodowym – Prof. dr hab. n. med. Hanna Misiótek (30 min)

Trudna intubacja – Prof. dr hab. n. med. Tomasz Gaszyński (30 min)

Przerwa (30 min) 11:00 – 11:30

Sesja VII - 11:30 - 13:30

Daremna terapia - Czy można przerwać? – Przewodniczący sesji: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kübler

Wytoczne postępowania wobec braku skuteczności podtrzymywania funkcji narządów – Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kübler (30 min)

Agonia, czy uporczywa terapia? – Prof. dr hab. n. med. Leon Drobnik (30 min)

Ankieta - Analiza – Dr n. med. Urszula Zielińska-Borkowska (15 min)

Czy pacjent ma prawo do uporczywej terapii? – Dr n. praw. Radosław Tymiński, radca prawny (30 min)

Obiad 13:30-15:00

Patron medialny:



WARSZTATY:

Bronchofiberoskopia w OIT: czy naprawę potrafisz?:

Prof. dr hab. n. med. Michał Pirożyński, Dr Kamil Radzikowski, Piotr Werżanowski

4 warsztaty dla 15 osób (60 miejsc)

Czwartek: 9:00-11:00, 11:30-13:30; 15:00-17:00

Piątek: 9:00-11:00

Trudne drogi oddechowe - sprzęt i metody:

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Gaszyński, Dr Bartosz Horosz, Dr Anna Rupniewska- Ładyko

4 warsztaty dla 15 osób (60 miejsc)

Czwartek: 10:30-12:30, 15:00-17:00, 17:00-19:00

Piątek: 9:00-11:00

USG w OIT: Dr n. med. Paweł Andruszkiewicz, Dr Radosław Chutkowski, Dr Paweł Krzeczko, Dr Tomasz Rosiński

2 warsztaty dla 20 osób (40 miejsc)

Czwartek: 9:00-12:00, 15:00-18:00

PHILIPS



USG w anestezji regionalnej: Dr Radosław Chutkowski, Dr Paweł Krzeczko, Dr Tomasz Rosiński, Dr Edyta Wikińska

1 warsztat dla 20 osób

Piątek: 9:00-12:00

Warsztaty wentylacyjne - jak sobie radzić przy łóżku pacjenta:

Mgr inż. Mariusz Chiliński, Mgr inż. Michał Marach, Mgr inż. Jarosław Traczyk

4 warsztaty dla 15 osób (60 miejsc)

Czwartek: 9:00-11:30, 11:30-14:00; 15:30-18:00

Piątek: 9:00-11:30

Kalorymetria w OIT: Dr hab. n. med. Jacek Sobocki

2 warsztaty dla 12 osób (24 miejsc)

Czwartek: 12:00-14:00, 15:00-17:00

Informacje: <http://www.bezpiecznienieczulenie.pl/>

Formularz zgłoszeniowy: <http://www.bezpiecznienieczulenie.pl/formularz-zgloszeniowy>

Regulamin ogłaszania prac w kwartalniku *Anestezjologia i Ratownictwo*

Kwartalnik *Anestezjologia i Ratownictwo* publikuje prace dotyczące zagadnień anestezjologii i ratownictwa, a także szeroko rozumianego pogranicza, związanego również z innymi dyscyplinami naukowymi, w których uwzględniono aspekty diagnostyki, terapii oraz profilaktyki chorób.

Prace należy nadsyłać drogą elektroniczną na adres:

redakcja@akademiamedycyny.pl

Przepisy redakcyjne:

1. Do druku przyjmowane są prace w języku polskim lub angielskim.
2. Prace o charakterze doświadczalnym muszą być w zgodzie z wymogami Konferencji Helsińskiej. Autorzy muszą uzyskać pisemną zgodę osób badanych, po wcześniejszym poinformowaniu ich o przebiegu badań i o ewentualnych szkodliwościach z nich wynikających. Prace, których przedmiotem jest człowiek, mogą być wykonywane i publikowane tylko za zgodą Komisji Bioetycznej i nie mogą ujawniać ich danych osobowych bez załączenia ich pisemnej zgody.
3. Nadesłanie pracy do druku jest jednoznaczne ze stwierdzeniem, że praca nie została zgłoszona do innego czasopisma.
4. Manuskrypty niekompletne lub przygotowane w stylu niezgodnym z zasadami podanymi niżej redakcja odsyła Autorom bez oceny merytorycznej. Artykuły przygotowane zgodnie z wymogami poniżej zostają zarejestrowane i przekazane do oceny niezależnym recenzentom. Akceptacja pracy do druku odbywa się na podstawie pozytywnych opinii recenzentów.
5. Data złożenia pracy w Redakcji, jak również data jej przyjęcia do druku, są umieszczone na początku drukowanej pracy.
6. Prace są recenzowane poufnie i anonimowo (podwójna ślepa próba) przez niezależnych Recenzentów z grona ekspertów w danej dziedzinie.
7. Redakcja zapoznaje Autorów z tekstem recenzji, bez ujawnienia nazwisk recenzentów.
8. Recenzent może uznać pracę za:
 - nadającą się do druku bez dokonania poprawek,
 - nadającą się do druku po dokonaniu poprawek według wskazówek Recenzenta, bez konieczności ponownej recenzji,
 - nadającą się do druku po dokonaniu poprawek według wskazówek Recenzenta i po ponownej recenzji pracy,
 - nienadającą się do druku.
9. Prace wymagające korekty zostaną niezwłocznie przesłane Autorom wraz z uwagami Recenzenta i Redakcji.
10. W przypadku zakwalifikowania pracy do druku Autorzy zostaną o tym fakcie poinformowani e-mailowo lub telefonicznie.
11. Korekty, w formie elektronicznej, należy zwrócić w terminie do 7 od daty wysłania z Redakcji. W wyjątkowych wypadkach Redakcja może przedłużyć termin zwrotu korekty po wcześniejszym uzgodnieniu tego faktu z jej przedstawicielem.
12. Prace niezakwalifikowane do druku zostaną przez Redakcję zniszczone.
13. Redakcja Naukowa zastrzega sobie prawo do dokonywania koniecznych poprawek i skrótów bez porozumienia z Autorami.
14. Prace zgłaszane do druku należy przesyłać w formie elektronicznej (e-mail).
15. Objętość prac oryginalnych nie może przekraczać 10 stron, 12 stron dla poglądowych i 8 stron dla prac kazuistycznych. Na jednej stronie nie można umieścić więcej niż 1800 znaków wraz ze spacjami.
16. Wersja elektroniczna pracy powinna być dostarczona e-mailem. Materiał ilustracyjny należy przygotować w formacie TIFF dla materiałów zdjęciowych i skanowanych, a dla grafiki wektorowej w programach Corel Draw do wersji 10 lub Adobe Ilustrator do wersji 10, dla wykresów i diagramów MS Excel lub Word.
17. Tekst oraz materiał ilustracyjny powinny być zapisane w oddzielnych plikach np. nazwa-tekst.doc, nazwa-tabela.doc.
18. Obowiązkowy układ pracy:
Strona tytułowa:
 - tytuł artykułu w języku polskim i angielskim,
 - imiona i nazwiska Autorów,

- pełna nazwa instytucji,
- słowa kluczowe w języku polskim/angielskim (do 6 słów),
- pełny adres korespondencyjny jednego z Autorów,
- streszczenie pracy w języku polskim (200-250 słów w przypadku prac oryginalnych oraz 100-150 w przypadku prac poglądowych i opisów przypadków klinicznych; struktura jak w tekście głównym),
- streszczenie pracy w języku angielskim (200-250 słów w przypadku prac oryginalnych oraz 100-150 w przypadku prac poglądowych oraz opisów przypadków klinicznych; struktura jak w tekście głównym),
- należy wyszczególnić wszystkie źródła finansowania wykonanej pracy naukowej.

Układ tekstu głównego (w przyjętym układzie dla prac oryginalnych):

- Wstęp,
- Cel pracy,
- Materiał i metody,
- Wyniki,
- Omówienie,
- Wnioski,
- Podziękowania,
- Spis piśmiennictwa.

19. Ryciny, tabele, wykresy i fotografie do włączenia w tekst należy nadsyłać oddzielnie, poza tekstem, w którym muszą być zacytowane. Wszystkie powinny być ponumerowane zgodnie z kolejnością występowania w pracy i opisane w języku polskim i angielskim (tabele - numeracja cyframi rzymskimi; ryciny, wykresy i fotografie – numeracja cyframi arabskimi).
20. Spis piśmiennictwa powinien ograniczyć się do niezbędnych pozycji cytowanych w pracy, w przypadku prac oryginalnych do 20, a poglądowych do 40 pozycji. Piśmiennictwo należy przytoczyć w kolejności cytowań w tekście. Każdą publikację podaje się w tekście za pomocą cyfry arabskiej w nawiasie kwadratowym. Cytowanie w spisie piśmiennictwa powinno mieć następujący układ:
 - dla czasopisma: nazwiska autorów z inicjałami imion, oddzielone przecinkami, zakończone kropką (jeśli liczba autorów cytowanej pracy przekracza sześć osób, to pozostałych należy zaznaczyć skrótem: „i wsp.”), tytuł artykułu, kropka, nazwa czasopisma przytoczona w skrócie wg Index Medicum, kropka, spacja, rok, średnik, tom, dwukropek, pierwsza i ostatnia strona – np.: 1. Jakobsson U, Hallberg IR. Loneliness, fear and quality of life among elderly in Sweden: a tender perspective. *Aging Clin Exp Res.* 2005;17(6):494-501.
 - dla tytułu rozdziału z książki: nazwiska autorów z inicjałami imion, oddzielone przecinkami, zakończone kropką, tytuł rozdziału, kropka, W: nazwiska redaktorów (red.), kropka, tytuł książki, kropka, miejscowość, dwukropek, spacja, wydawca, średnik, spacja, rok wydania, kropka lub – w przypadku wybranych stron - dwukropek, spacja, pierwsza i ostatnia strona – np.: Wojszel ZB, Bień B. Wielkie problemy geriatryczne – rola zespołu terapeutycznego w opiece nad pacjentem. W: Kędziora-Kornatowska K, Muszałik M (red.). *Kompendium pielęgnowania pacjentów w starszym wieku. Podręcznik dla studentów i absolwentów kierunku pielęgniarstwo.* Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2007. str. 97-114.
- Dopuszcza się również cytowania ze źródeł elektronicznych.
21. Praca powinna być zredagowana możliwie krótko, bez zarzutu pod względem stylistycznym, zgodnie z obowiązującą pisownią.
22. Należy używać międzynarodowych (zgodnie z zasadami polszczyzny) nazw leków. Dopuszcza się podawanie nazw handlowych w nawiasach.
23. Skróty powinny być wyjaśnione w tekście w miejscu, w którym się pojawiają po raz pierwszy.
24. Wraz z pracą należy złożyć Deklarację Konflikty Interesów oraz List Przewodni z oświadczeniem Autorów, że praca nie została i nie zostanie złożona do druku w innym czasopiśmie oraz że nie zachodzą zjawiska: „guest authorship” i „ghostwriting”.
25. Pierwszy autor/autor do korespondencji otrzymują bezpłatnie 1 egzemplarz czasopisma z wydrukowanym artykułem.
26. Nie przewiduje się honorariów autorskich
27. Prawa autorskie: Maszynopis zakwalifikowany do druku w kwartalniku staje się własnością Wydawnictwa Akademia Medycyny. Wydawca nabywa na zasadzie wyłączności ogół praw autorskich do wydrukowanych prac (w tym prawo do wydawania drukiem, na nośnikach elektronicznych i innych oraz w Internecie). Bez zgody wydawcy dopuszcza się jedynie drukowanie streszczeń.
28. Redakcja *Anestezjologii i Ratownictwa* posiada własną stronę internetową, na której zamieszczane są streszczenia drukowanych prac, jak również istotne wiadomości.

Submission Manuscript Guidelines:

The quarterly journal *Anestezjologia i Ratownictwo / Anaesthesiology and Rescue Medicine* publishes articles which cover key issues and current trends in geriatric medicine, as well as it also presents the broadest disciplines that focus on any aspect of the diagnosis, therapy and the prevention of the ageing related diseases.

Please submit your papers electronically at:

redakcja@akademiamedycyny.pl

Instructions for authors

1. Only papers written in Polish or English are accepted.
2. In scientific investigations involving human subjects, experiments should be performed in accordance with the ethical standards formulated in the Helsinki Declaration. Informed consent for the research must be obtained from all participants and all clinical investigations. For papers involving human subjects, adequate documentation should be provided to certify that appropriate ethical safeguards and protocols have been followed according to the responsible Bioethical Committee on human experimentation (institutional or regional). Names should not be published in written descriptions, photographs, sonograms, CT scans, etc., nor should pedigrees, unless information is essential for scientific purposes and a patient (or a parent, or a guardian) has given their written informed consent for publication.
3. Manuscripts are received with the explicit understanding that they are not under simultaneous consideration by any other publication. Submission of an article implies that the work described has not been published previously.
4. Manuscripts that are incomplete or whose style does not follow the below guidelines shall be returned to the Authors without being evaluated. Articles following the below guidelines shall be registered and sent to independent reviewers to be evaluated. A paper shall be accepted for publication based on reviewers' positive opinions.
5. The dates of submitting and acceptance for publication are labeled at the end of each manuscript.
6. Submitted manuscripts are anonymously reviewed by two impartial experts to determine their originality ("double-blind review"), scientific merit, and significance to the field.
7. Reviewers shall remain anonymous, but their comments will be available to authors.
8. There are several types of decision possible:
 - accept the manuscript as submitted,
 - accept it with revision,
 - accept it and invite the authors to revise the manuscript before a final decision is reached,
 - accept it with encouragement to resubmit it after extensive revision,
 - outright rejection.
9. Page proofs with reviewer's remarks will be sent to corresponding author for examination and corrections.
10. Information about accepting the manuscript for publication will be sent to the corresponding author.
11. Corrected proofs should be returned to the Editor within seven days of posting by the Editor. Authors are responsible for obtaining the Editor's permission for any changes in the time for returning proofs.
12. When submitted manuscripts are not accepted for publication, they will be destroyed according to the Editorial office's schedule.
13. The Editors reserve the right to make corrections in style and nomenclature without Authors' permission.
14. Authors should return the final, revised manuscript by e-mail: redakcja@akademiamedycyny.pl
15. Manuscripts of original papers should not exceed 10 pages, review articles – 12 pages, case reports – 8 pages. One page is generally limited to 1800 characters including spacing.
16. The electronic version of the text should be submitted as MS Word 98 or above. All illustration and scan files should be in the TIFF format. For vector graphics, the digital formats of Adobe Illustrator for version 10 and Corel Draw for version 10 are accepted; for graphs and diagrams - MS Excel or MS Word.
17. The text and figures must be uploaded as separate files. Files should be named with the corresponding Author's surname and "text.doc", "fig. 1.doc", "fig. 2.doc" name and extension formats, etc.
18. The paper should be laid out as follows:

Provide the following data on the title page (in the order given):

 - the article's title,
 - Authors' names,

- institutional affiliations, the name of department(s) and institution(s) to which the work should be attributed,
- keywords (maximum of 6 keywords),
- full postal address of the corresponding Author,
- an abstract in English (maximum length of 200-250 words in case of original works and 100-150 in case of review articles or clinical cases, an abstract should state briefly the purpose of the research, principal results and major conclusions.

Arrangement of the article (for original papers):

- Introduction,
 - Purpose of the work,
 - Material and methods,
 - Results,
 - Discussion,
 - Conclusions,
 - Acknowledgements,
 - References,
 - Source(s) of support in the form of grants, equipment, drugs, or all of these.
19. Tables, illustrations, vector graphics and photographs should be prepared and submitted on separate pages. All figures should be numbered in the order of their citation in the text and legends should be in Polish and English (tables - Roman numerals; illustrations, vector graphics and photographs - Arabic numerals).
 20. References should exceed in number, and should in general be limited according the paper type: for original papers – up to 20, for review articles – up to 40 items. They must be numbered in their order of appearance in the text. References should be identified in the text, tables, and legends by Arabic numerals in square brackets. It is allowed to use the following style for the references list: surname and initials of all authors separated by a comma, followed by a full stop, then the article title (or the book title), a full stop, the name of the journal should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus, the year, a semicolon, the volume number, a colon, the first and the last page (for books: the city, a colon, the publisher, a semicolon, the year, a colon, pages). When there are more than six authors, only the first six authors are listed, followed by “et al.”, i.e.: 1. Jakobsson U, Hallberg IR. Loneliness, Fear and quality of life among the elderly in Sweden: a tender perspective. *Aging Clin Exp Res.* 2005;17(6):494-501. 2. Wojszel ZB, Bień B. Wielkie problemy geriatryczne – rola zespołu terapeutycznego w opiece nad pacjentem. In: Kędziora-Kornatowska K, Muszałik M (ed.). *Kompendium pielęgnowania pacjentów w starszym wieku. Podręcznik dla studentów i absolwentów kierunku pielęgniarstwo.* Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2007. p.: 97-114.
Quoting from electronic sources is accepted.
 21. A paper ought to be brief and observe general style and spelling rules.
 22. International generic rather than trade names of drugs should be used. Trade or manufacturers’ names should only be used in brackets.
 23. All abbreviations should be spelt out in full the first time they are used.
 24. A paper submitted for publication should be accompanied by a Declaration of ‘Conflict of Interest’ and a ‘Cover Letter’ with a statement by the Author(s) confirming that the paper has not been and will not be published elsewhere and that there is no instance of misconduct (“ghostwriting” and “guest authorship”).
 25. First Author/corresponding Author shall receive 1 copy of the issue in which the article shall be published. They shall be sent to the author(s) free of charge.
 26. No remuneration shall be paid for publication.
 27. Copyrights. Submission of an article for publication implies a transfer of the copyright from the Author to the publisher upon acceptance. Accepted papers shall become permanent property of the Wydawnictwo Akademia Medycyny and may not be reproduced without the written consent from the publisher. The publisher reserves the copyright (including printing, electronic version such as CDs, the Internet and others). Only abstracts can be published elsewhere without written permission from the publisher.
 28. A website shall be launched by the *Anaesthesiology and Rescue Medicine*, which shall feature abstracts of printed papers as well as other relevant information.