

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 23.10.2022 • Zaakceptowano/Accepted: 27.12.2022

© Akademia Medycyny

Etomidat w praktyce klinicznej – zalety, wady, nowości

Etomidate in clinical practice – pros, cons, news

Paweł Radkowski^{1,2,3}, Marcin Nosek², Filip Ogończyk-Mąkowski², Katarzyna Podhorodecka¹

¹ Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie

² Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Lekarski, Collegium Medicum Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

³ Klinika-Hospital zum Heiligen Geist we Fritzlar, Niemcy



Streszczenie

Etomidat jest hipnotycznym lekiem stosowanym w praktyce klinicznej, budzącym od lat wiele kontrowersji. Od początku lat siedemdziesiątych do początku lat dwutysięcznych, etomidat, ze względu na swoje właściwości hemodynamiczne, był lekiem często stosowanym do indukcji znieczulenia, zwłaszcza pacjentów obciążonych kardiologicznie. Natomiast badanie z roku 2008 udowodniło, że etomidat powoduje obniżenie produkcji kortyzolu i w związku z tym jego użycie znacząco zmalało. W poniższym artykule przedstawiono wyniki najnowszych badań dotyczących etomidatu, a także przeanalizowano argumenty za i przeciw stosowania go w anestezjologii, intensywnej terapii i medycynie ratunkowej. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 215-221. doi: 10.53139/AIR.20221624*

Słowa kluczowe: etomidat, anestezjologia, intensywna terapia, medycyna ratunkowa, zalety, wady

Abstract

Etomidate is a hypnotic drug used in clinical practice that has been controversial for many years. From the early 1970s to the early 2000s, etomidate, due to its haemodynamic properties, was a drug frequently used to induce anaesthesia, especially in patients with cardiologic stress. A 2008 study proved that etomidate reduced cortisol production, and therefore its use has significantly decreased. The following article presents the results of the latest research on etomidate and examines the pros and cons of its use in anaesthesiology, intensive care and emergency medicine. *Anestezjologia i Ratownictwo 2022; 16: 215-221. doi: 10.53139/AIR.20221624*

Keywords: etomidate, anaesthesiology, intensive care, emergency medicine, pros, cons

Cel pracy

Celem poniższej pracy jest zebranie najnowszych danych na temat stosowania etomidatu w anestezjologii, intensywnej terapii i medycynie ratunkowej oraz rozważenie argumentów za i przeciw jego stosowaniu.

Zarys historyczny

Etomidat został opracowany jako środek przeciwwgrzybiczy w roku 1964 przez firmę Janssen Pharmaceuticals. Jego działanie anestetyczne zostało odkryte przypadkowo, podczas badań na zwierzętach. Do praktyki klinicznej został wprowadzony

w 1972 roku w Europie jako pierwszy dożylny niebarbituranowy środek anestetyczny [1]. Czas wprowadzenia innych środków usypiających do zastosowania klinicznego przedstawia Tabela I.

Przez kolejne lata etomidat był popularnym dożylnym środkiem znieczulającym, aż do roku 1983, kiedy to ukazało się badanie Ledinghama i Watta. Zastosowanie anestetyku powodowało około trzykrotny wzrost śmiertelności wśród pacjentów w stanie krytycznym po urazach wielonarządowych [2]. Dodatkowo kilka badań wykazało, że lek ten poprzez hamowanie 11 β -hydroksylazy cytochromu P450 powoduje supresję kory nadnerczy. Po tych doniesieniach stosowanie etomidatu zostało ograniczone do indukcji znieczulenia u pacjentów niestabilnych hemodynamicznie. W ciągu ostatniej dekady zainteresowanie etomidatem ponownie wzrosło [1]. Chociaż zagrożenia związane z przedłużonym wlewem są obecnie dobrze znane, toczy się debata na temat stosowania etomidatu w pojedynczej dawce do indukcji znieczulenia [2]. Kilka grup badawczych próbuje uzyskać substancję o zmodyfikowanej strukturze chemicznej, która zachowałaby podobny do etomidatu wpływ na układ krwionośny i jednocześnie nie hamowała czynności nadnerczy. Jednym z analogów etomidatu jest cyklopropylo-metoksykarbonylo metomidat (CPMM, znany jako ABP-700) [1].

Działanie etomidatu

Etomidat jest niebarbituranowym środkiem nasennym, pochodną imidazolu, działającą na receptor kwasu gamma-aminomasłowego A (GABAA) – główny neuroprzebieg hamujący mózgu [3]. Działanie etomidatu na receptory GABAA jest zależne od jego stężenia. W niskich stężeniach anestetyk umożliwia aktywację receptora GABAA przez niższe stężenia kwasu gamma-aminomasłowego. W wyższych stężeniach sam etomidat może bezpośrednio aktywować ten receptor [3]. W praktyce klinicznej jako środek indukcyjny naj-

częściej jest stosowany dożylnie w dawkach od 0,1 do 0,4 mg/kg masy ciała, w stężeniu 2 mg/ml. Początek działania pojawia się w ciągu 30-60 sekund od podania. Wówczas też osiąga swoje maksymalne stężenie we krwi. Koniec działania następuje po 3-10 minutach [3]. Ciągły wlew 0,06 mg/kg/min etomidatu powoduje utratę przytomności w ciągu 6 minut, czyli szybciej niż równoważne dawki innych środków znieczulających, takich jak propofol [1]. W 75% wiąże się z białkami, w osoczu wyłącznie z albuminą [1]. Objętość dystrybucji etomidatu wydaje się być zależna od masy ciała pacjenta i jest stosunkowo duża, prawdopodobnie ze względu na jego wysoką rozpuszczalność w tłuszczach [1]. Etomidat jest metabolizowany do nieaktywnego metabolitu – kwasu karboksylowego. Odpowiedzialne za to są głównie esterazy wątrobowe, chociaż uważa się, że esterazy osoczowe również odgrywają niewielką rolę w hydrolizie etomidatu [1]. Metabolity są wydalane z moczem i w niewielkiej części z żółcią. Mniej niż 2% etomidatu jest wydalane w postaci niezmiennionej. Okres półtrwania wynosi 2,9-5,5h, a jego klirens mieści się w zakresie od 9,9 ml/min/kg do 25,0 ml/min/kg. U pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na zmniejszone wiązanie z białkami i zmniejszony klirens, stosowane są mniejsze dawki etomidatu. Taki sam mechanizm dotyczy również pacjentów z niewydolnością nerek lub marskością wątroby [1]. Niewiele wiadomo na temat przechodzenia etomidatu przez łożysko. Badanie na ciężarnych owcach wykazało, że etomidat szybko przenika przez łożysko, ale pewien element bariery łożyskowej o nieznanym etiologii wydaje się ograniczać jego przenoszenie [1].

Zastosowanie etomidatu w anestezjologii ogólnej

Etomidat to szybko działający hipnotyk [3]. Aktualnie na polskim rynku dostępne są dwa preparaty etomidatu. Hypnomidate jest gotowym roztworem etomidatu w 35% glikolu propylenowym. W 1 ml pre-

Tabela I. Pierwsze kliniczne zastosowanie wybranych anestetyków dożylnych

Table I. First clinical application of selected intravenous anaesthetics

Anestetyk dożylny	Czas wprowadzenia do praktyki klinicznej	Miejsce w którym zastosowano po raz pierwszy
Tiopental	1934	Stany Zjednoczone
Metohexital	1960	Stany Zjednoczone
Ketamina	1964	Stany Zjednoczone
Etomidat	1972	Niemcy
Propofol	1986	Wielka Brytania

paratu znajdują się 2 mg etomidatu. Etomidat-Lipuro zawiera w sobie etomidat zemulgowany w tłuszczu a jego stężenie jest takie samo jak w pierwszym preparacie. Oba preparaty stosowane są dożylnie a ich standardowe dawkowanie w indukcji znieczulenia wynosi 0,3mg/kg. W populacji pediatrycznej stosuje się dawki około 30% większe niż w populacji ogólnej. U dzieci etomidat stosowany jest do indukcji we wstrząsie hipowolemicznym, w przypadkach niewydolności krążenia oraz do krótkich zabiegów ambulatoryjnych. U dzieci, podobnie jak w populacji dorosłych, już pojedyncza dawka indukcyjna etomidatu hamuje oś nadnerczy. W związku z tym, stosowanie etomidatu w infuzji nie jest zalecane. W populacji geriatrycznej dawki etomidatu potrzebne do uzyskania efektu są niższe niż w populacji ogólnej. Choć ból podczas iniekcji jest częstym działaniem niepożądanym, stosowanie Etomidatu-Lipuro wiąże się z mniejszą częstością jego występowania niż w przypadku Hypnomidate. Natężenie bólu i częstość jego występowania dodatkowo wydają się być zależne od wielkości żyły, do której etomidat został podany. Ból pojawia się częściej przy iniekcji do mniejszego naczynia. Przypuszcza się, że mechanizmem stojącym za pojawianiem się bólu przy wstrzyknięciu jest aktywacja kanałów TRP (transient receptor potential channels). Alternatywnymi drogami podania, które zostały zbadane eksperymentalnie są drogi przezśluzówkowa i doodbytnicza i wymagają one dawek większych niż dożylna [1]. Reakcje alergiczne zgłaszane są rzadko, ponieważ etomidat nie powoduje uwalniania histaminy [3]. Nudności i wymioty pooperacyjne po zastosowaniu etomidatu w formie roztworu glikolu propylenowego są obecne nawet u 40% pacjentów. Nie jest pewne czy sam etomidat jest odpowiedzialny za ten efekt. Badania porównujące występowanie nudności i wymiotów po zastosowaniu emulsji lipidowej etomidatu oraz propofolu nie wykazały istotnej różnicy między nimi. Sugeruje to, że przyczyna emetogenności etomidatu leży nie w samym związku, a w preparacie [1]. Jednym z najbardziej wyraźnych skutków ubocznych etomidatu jest zależne od dawki występowanie ruchów mimowolnych lub mioklonii. Mogą to być łagodne, pojedyncze ruchy kończyny, ale także drżenia całego ciała. Ich występowanie może negatywnie wpłynąć na efekt przeprowadzanego zabiegu. Do działań niepożądanych tego typu dochodzi nawet u 80% pacjentów, u których zastosowano etomidat. Częstość ich występowania można zmniejszyć lub im zapobiegać poprzez zastosowanie leków takich jak opiaty (fentanyl, remifentanyl), benzodiazepiny, dek-

smedetomidyna, tiopental oraz magnez. Pochodzenie tych ruchów nie jest jeszcze zbadane jednak jest mało prawdopodobne, aby miały etiologię epileptogenną [1]. Innym dużo poważniejszym działaniem niepożądanym etomidatu jest jego supresyjny wpływ na nadnercza objawiający się zmniejszoną produkcją kortyzolu [3]. Efekt taki uzyskuje się już przy stężeniach etomidatu w osoczu <10 ng/ml. Niestety, są to stężenia o wiele niższe niż stosowane do uzyskania narkozy przed przeprowadzeniem operacji (>200 ng/ml) [3]. Mechanizmu supresji kory nadnerczy należy upatrywać w hamowaniu 11 β -hydroksylazy, enzymu odpowiedzialnego za przekształcanie 11 β -deoksykortyzolu w kortyzol. Niedobór tego hormonu może zagrażać życiu niektórych pacjentów [3]. Po podaniu pojedynczego bolusa supresja trwa około 6-8 godzin, a po wlewie ciągłym może być dłuższa niż 24h [1].

W badaniu z 2022 roku sprawdzano wpływ podania 0,05 mg/kg ketaminy jako premedykacji przed podaniem etomidatu. Okazało się, że pacjenci, którzy otrzymali ww. dawkę ketaminy wymagali niższych dawek etomidatu. Dodatkowo, poziom kortyzolu w osoczu po zabiegu był wyższy u pacjentów otrzymujących ketaminę w premedykacji niż w grupie, która tej premedykacji nie dostawała. Niestety, badanie to nie rozstrzyga czy wyższe stężenie kortyzolu w osoczu wynika z mniejszych dawek etomidatu czy podania ketaminy i jej indywidualnych właściwości. Ketamina działa odwrotnie do etomidatu na oś nadnerczową, a więc podnosi stężenie kortyzolu [4]. Odnalezienie sposobu na zahamowanie supresyjnego działania etomidatu na nadnercza mogłoby sprawić, że lek ten ponownie byłby szeroko stosowany z uwagi na jego liczne zalety. W porównaniu z innymi anestetykami, takimi jak propofol i barbiturany, etomidat ma mniejszy wpływ na układ oddechowy. Po indukcji znieczulenia etomidatem w dawce 0,3 mg/kg następuje krótki okres hiperwentylacji. W kilku badaniach z udziałem pacjentów odnotowano krótki okres bezdechu o średnim czasie trwania 20 s. Bezdechy te powodują zmianę PaCO₂ na poziomie \pm 15% i nie mają znaczącego wpływu na PaO₂. Wydaje się, że występowanie bezdechu po podaniu etomidatu zależy od rodzaju premedykacji. W porównaniu z metoheksitalem etomidat powoduje mniej wyraźne osłabienie odpowiedzi oddechowej na CO₂ [1]. Etomidat nie zmniejsza napięcia współczulnego ani czynności miokardium przez co ma minimalny wpływ na pojemność minutową serca a także ciśnienie krwi [3]. Po indukcji znieczulenia w dawce 0,3 mg/kg zazwyczaj

nie powoduje znacznej hipotensji. Ma to związek z jego niewielkim wpływem na układ współczulny oraz odruchy autonomiczne np. odruch z baroreceptorów. Dodatkowo jest agonistą receptorów α_2 , w szczególności α_2B -adrenergicznych odpowiedzialnych za skurcz naczyń obwodowych pod wpływem hipotensji. U zdrowych pacjentów w wielu badaniach wykazano, że dawka etomidatu indukująca znieczulenie powoduje minimalne zmiany częstości akcji serca, średniego ciśnienia tętniczego i układowego oporu naczyniowego (< 10%), zachowując inne parametry hemodynamiczne, takie jak ośrodkowe ciśnienie żyłne, ciśnienie w tętnicy płucnej i wskaźnik sercowy (Tabela II). Zużycie tlenu przez miokardium nie zmienia się pod wpływem etomidatu, natomiast następuje wzrost krążenia wieńcowego o około 20%, a opór naczyń wieńcowych odpowiednio maleje. Równocześnie różnica w zawartości tlenu w tętnicach i żyłach maleje, pojawia się więc do pewnego stopnia „luksusowa perfuzja” miokardium. Tak korzystny profil sercowo-naczyniowy sprawia, że etomidat jest odpowiednim środkiem do indukcji znieczulenia dla pacjentów niestabilnych hemodynamicznie lub cierpiących na choroby serca. U pacjentów z wadą zastawkową serca lub chorobą wieńcową, dawki etomidatu podawane do indukcji znieczulenia mają minimalny wpływ na parametry hemodynamiczne [1]. Należy jednak pamiętać, że ze względu na zachowanie napięcia współczulnego i odruchów autonomicznych oraz brak działania przeciwbólowego, etomidat nie osłabia odpowiedzi na laryngoskopię i intubację dotchawiczą, które mogą prowadzić do wzrostu ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca [1]. Etomidat obniża ciśnienie wewnątrzczaszkowe, mózgowy przepływ krwi a także zmniejsza mózgową przemianę materii bez negatywnego wpływu na średnie ciśnienie tętnicze krwi i ciśnienie perfuzji mózgowej [5].

Tabela II. Wpływ etomidatu na układ krążenia
Table II. The effect of etomidate on the circulatory system

Parametr układu krążenia	Wpływ etomidatu
Częstość akcji serca	Spadek 10%
Średnie ciśnienie tętnicze	Spadek 10%
Obwodowy opór naczyniowy	Spadek 10%

Nowości

W przeciągu ostatniej dekady zostało opracowanych kilka analogów etomidatu. Celem ich uży-

skania było zachowanie korzystnych cech etomidatu przy jednoczesnym wyeliminowaniu supresyjnego działania na korę nadnerczy. Jedną z nowych cząsteczek jest ABP-700 znajdująca się w badaniach klinicznych I fazy. Jest to roztwór CPMM o stężeniu 10 mg/ml, zawierający 10% sulfobutylowy eter beta-cyklodekstryny jako rozpuszczalnik. ABP-700 wykazuje szybszy początek działania niż etomidat, z utratą przytomności niemal natychmiast po podaniu dawki bolusa. Podczas badań klinicznych nie zaobserwowano, aby ABP-700 doprowadzała do zahamowania osi nadnerczy. Poziomy kortyzolu w osoczu były zbliżone do wartości placebo. Podobnie jak etomidat, ABP-700 utrzymuje stabilność układu krążenia. Badania na ochotnikach wykazały, że podanie go w wyższych dawkach wiąże się ze wzrostem skurczowego ciśnienia krwi, przy jednoczesnym utrzymaniu rozkurczowego ciśnienia krwi i przyspieszeniu akcji serca. ABP-700 wykazuje podobny do etomidatu wpływ na układ oddechowy. U ponad 350 ochotników, którzy otrzymali ABP-700, wystąpiły tylko krótkotrwałe epizody bezdechu i żaden nie był klinicznie istotny. Częstość wentylacji była wyższa u osób otrzymujących ABP-700 w porównaniu z grupami kontrolnymi otrzymującymi placebo i propofol. ABP-700 powodował występowanie zależnych od dawki ruchów mimowolnych lub mioklonii na poziomie podobnym do etomidatu. Ból przy wstrzyknięciu występował u 2 z 50 osób podczas podawania bolusa i u 4 z 25 osób podczas ciągłej infuzji ABP-700. Pooperacyjne nudności i wymioty wystąpiły u 2 z 50 osób, które otrzymały bolus ABP-700 oraz u 6 z 25 otrzymujących wlew ciągły [1].

W najnowszej pracy z 2022 roku opisano kolejny analog etomidatu – E161111. Według autorów analog ten był szybko metabolizowany, umożliwiał szybkie wyjście z sedacji oraz powodował jedynie niewielkie hamowanie funkcji kory nadnerczy. Niestety badanie to przeprowadzone było jedynie na modelu zwierzęcym. W związku z tym potrzebne są kolejne, większe badania na ludziach, aby potwierdzić przydatność wyżej wymienionych analogów [6].

Zastosowanie etomidatu na oddziałach intensywnej terapii

Etomidat używany jest w praktyce klinicznej przeszło 50 lat, jednak nadal budzi wiele kontrowersji. Badacze wciąż nie są zgodni, co do jego wpływu

na śmiertelność i rokowania pacjentów oddziałów intensywnej terapii. Stewart G. Albert i Sujata Situala w swojej metaanalizie z 2021 r. doszli do wniosków, iż etomidat nie zwiększa śmiertelności na OIT, jednak względna śmiertelność związana z etomidatem wzrosła progresywnie i korelowała ze stopniem ciężkości choroby klinicznej, w związku z czym proponują rozważenie suplementacji glikokortykosteroidami u osób krytycznie chorych i u pacjentów z ostrym pogorszeniem funkcji życiowych [7]. Ha Yeon Park i in. w badaniu z 2020 r. doszli z kolei do wniosku, iż etomidat nie jest dobrym lekiem nasennym w pierwszej dobie u pacjenta wentylowanego mechanicznie, ponieważ zastosowanie go wiąże się z zależnym od dawki zwiększeniem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i nie poprawia przeżycia pacjentów w pierwszych 48 godzinach [8].

Ciekawym tematem jest również powiązanie etomidatu z występowaniem szpitalnego zapalenia płuc i zakażeń szpitalnych ogólnie. Drayton A Hammond i in. w swoim badaniu dotyczącym rozwoju zapalenia płuc u krytycznie chorych pacjentów nieurazowych wykazali, że etomidat nie jest związany z różnicą w rozwoju szpitalnego zapalenia płuc u tych pacjentów [9]. Również Daniel Colon Hidalgo i in. w swojej pracy badającej powiązanie stosowania etomidatu do Rapid Sequence Intubation i zakażeń szpitalnych wykazali, iż stosowanie etomidatu nie wiązało się ze zwiększoną częstością występowania wtórnej infekcji [10]. Z kolei Björn Weiss i in. w badaniu dotyczącym etomidatu i propofolu w indukcji znieczulenia ogólnego w kardiochirurgii doszli do wniosku, że pojedyncza dawka etomidatu nie jest statystycznie związana z większym występowaniem sepsy po operacji kardiochirurgicznej, ale wiąże się z większą częstością występowania szpitalnego zapalenia płuc u tych pacjentów [11]. Zauważono również wyraźną tendencję do częstszego występowania sepsy.

Jednoznacznie powiązaniu etomidatu z wyższą śmiertelnością oraz innymi niepożądanymi zdarzeniami klinicznymi zaprzeczają Laura C. McPhee i in. w swojej analizie dużej elektronicznej bazy danych OIOM [12].

Nie można jednak nie docenić właściwości hemodynamicznych etomidatu, który wypada znacząco lepiej niż najczęściej używany propofol. W badaniu oceniającym praktyki intubacji u krytycznie chorych pacjentów z 29 krajów wykazano, że propofol był istotnie związany z niestabilnością hemodynamiczną

u 63,7% pacjentów, w porównaniu z etomidatem, gdzie tylko 49,5% pacjentów rozwinęło niestabilność hemodynamiczną [13]. W związku z tym, zdecydowanie częściej mamy okazję zobaczyć go w użyciu u pacjentów kardiologicznych i kardiochirurgicznych, zarówno u dorosłych jak i u dzieci. Potwierdza to m.in. praca Ivie D Esangbedo i in., w której to zauważono, że klinicyści u pacjentów pediatrycznych OIT z istotną dysfunkcją skurczową chętniej wybierają etomidat niż midazolam [14].

Zastosowanie etomidatu w medycynie ratunkowej

Rapid Sequence Induction (RSI) jest to powszechnie stosowany protokół szybkiej indukcji zalecany u pacjentów, u których zakładamy, że pacjent ma pełny żołądek. Klasyczny protokół RSI zakładał połączenie etomidatu i sukcyńlocholiny. Etomidat jest często stosowany w medycynie ratunkowej, ponieważ działa najbardziej stabilnie na układ krążenia w porównaniu z propofolem i tiopentalem. Jest lekiem dobrze nadającym się do stosowania u pacjentów ze wzmożonym ciśnieniem śródczaszkowym [15]. Według doświadczenia autora, jednak coraz częściej w krajach niemieckojęzycznych zastępuje się etomidat ketaminą S, połączony ewentualnie z małą dawką propofolu. Przyczyniło się do tego odkrycie, że nawet pojedyncza dawka etomidatu powoduje supresję kory nadnerczy. Należy też pamiętać, że etomidat jest słabym lekiem hipnotycznym, często wymagający zwiększenia dawki a w czasie jego podania mogą wystąpić mioklonie, imitujące napad padaczki. W badaniu z 2013 roku oceniającym odpowiedź hemodynamiczną na laryngoskopię i intubację tchawicy u poszkodowanych pacjentów urazowych stwierdzono, że protokół przedszpitalny RSI z użyciem etomidatu i sukcyńlocholiny nie był skuteczny w osłabieniu odpowiedzi hemodynamicznych na intubację tchawicy [16]. W użyciu przedszpitalnym i na oddziałach ratunkowych, etomidat użyty do RSI indukcji znieczulenia ogólnego w porównaniu z ketaminą zmniejszała ryzyko poindukcyjnej hipotensji bez wpływu na skuteczność intubacji [17]. Badanie to przeprowadzono na grupie 12 tysięcy pacjentów. W najnowszym badaniu z 2022 roku stwierdzono że zarówno ketamina jak i etomidat mają relatywnie niską liczbę incydentów hipotensji w trakcie transportu lotniczego [18].

Tabela III. Wady i zalety etomidatu [15,20,21]

Table III. Etomidate – pros and cons [15,20,21]

Zalety	Wady
Najsłabsze działanie na układ krążenia spośród wszystkich anestetyków dożylnych	Hamowanie produkcji kortyzolu
Mało interakcji lekowych	Bolesność przy podaniu (nie występuje przy Etomidat-Lipuro)
Brak szczególnych przeciwwskazań do stosowania	Niedostateczne tłumienie odruchów, przez co może dochodzić do nagłych wzrostów ciśnienia przy intubacji
Szybkie działanie (30-60 sekund)	Wywołuje nudności i wymioty
Zmniejszenie mózgowego przepływu krwi i metabolizmu oraz ciśnienia śródczaszkowego	Brak działania przeciwbólowego
Niewielki wpływ na układ oddechowy	Wywołuje mioklonie i może wywoływać drgawki
Nie powoduje wyrzutu histaminy	Potencjalne zwiększenie ryzyka powikłań sepsy (brak jednoznacznych danych)
Nie zmniejsza przepływu nerkowego	Konieczność zastosowania alternatywnych anestetyków dożylnych (midazolam, propofol, ketamina)

Interakcje etomidatu z innymi lekami

Rapid Sequence Induction (RSI) jest to powszechnie stosowany protokół szybkiej indukcji zalecany u pacjentów, u których zakładamy, że pacjent ma pełny żołądek. Klasyczny protokół RSI zakładał połączenie etomidatu i sukcylinylocholiny. Etomidat jest często stosowany w medycynie ratunkowej, ponieważ działa najbardziej stabilnie na układ krążenia w porównaniu z propofolem i tiopentalem. Jest lekiem dobrze nadającym się do stosowania u pacjentów ze wzmożonym ciśnieniem śródczaszkowym [15]. Według doświadczenia autora, jednak coraz częściej w krajach niemieckojęzycznych zastępuje się etomidat ketaminą S, połączony ewentualnie z małą dawką propofolu. Przyczyniło się do tego odkrycie, że nawet pojedyncza dawka etomidatu powoduje supresję kory nadnerczy. Należy też pamiętać że etomidat jest słabym lekiem hipnotycznym, często wymagający zwiększenia dawki, a w czasie jego podania mogą wystąpić mioklonie, imitujące napad padaczki. W badaniu z 2013 roku oceniającym odpowiedź hemodynamiczną na laryngoskopię i intubację tchawicy u poszkodowanych pacjentów urazowych stwierdzono, że protokół przedszpitalny RSI z użyciem etomidatu i sukcylinylocholiny nie był skuteczny w osłabieniu odpowiedzi hemodynamicznych na intubację tchawicy [16]. W użyciu przedszpitalnym i na oddziałach ratunkowych, etomidat użyty do RSI znieczulenia ogólnego w porównaniu z ketaminą zmniejszyła ryzyko poindukcyjnej hipotensji bez wpływu na skuteczność intubacji [17]. Badanie to przeprowadzono na grupie 12 tysięcy pacjentów. W najnowszym badaniu z 2022 roku

stwierdzono, że zarówno ketamina jak i etomidat mają relatywnie niską liczbę incydentów hipotensji w trakcie transportu lotniczego [18].

Podsumowanie

Stosowanie etomidatu niesie za sobą zarówno korzyści jak i niebezpieczeństwa. Klinicyści muszą rozważyć wszelkie za i przeciw, i decydować się na ten lek w sytuacjach, kiedy w ich ocenie korzyści przeważają nad ewentualnymi działaniami niepożądanymi. Zbór zalet i wad etomidatu przedstawia Tabela III.

Wnioski

1. Od momentu ukazania się prac potwierdzających supresyjne działanie etomidatu na korę nadnerczy znacznie ograniczono jego zastosowanie w praktyce klinicznej.
2. Wyniki aktualnych badań dotyczących rokowania po zastosowaniu etomidatu na oddziałach intensywnej terapii są niejednoznaczne i nadal kontrowersyjne.
3. Pomimo ryzyka supresji kory nadnerczy, etomidat wciąż jest stosowany u pacjentów z dużym ryzykiem kardiologicznym, zwłaszcza podczas zabiegów kardiochirurgicznych.
4. Etomidat jest słabym lekiem hipnotycznym, często wymagającym zwiększenia dawki. Należy pamiętać o miokloniach imitujących napad padaczki oraz nudnościach i wymiotach występujących po jego podaniu.

5. Obecnie w trakcie badań klinicznych jest nowy analog etomidatu ABP-700. Wykazuje on mniejsze działanie supresyjne na korę nadnerczy zachowując przy tym zalety etomidatu.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Paweł Radkowski

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Specjalistycznego Szpitala Wojewódzkiego w Olsztynie
Żołnierska 18, 10-561 Olsztyn

☎ (+48) 882 815 714

✉ pawelradkowski@wp.pl

Piśmiennictwo/References

- Valk, B.I., Struys, M.M.R.F. Etomidate and its Analogs: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2021;60:1253-69.
- Dalia AA, Raines DE. Etomidate and Adrenocortical Suppression: Should We Take the Concerns to Heart? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(4):1086-8.
- Devlin RJ, Kalil D. Etomidate as an Induction Agent in Sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(3):e1-e9. doi: 10.1016/j.cnc.2018.05.004. Epub 2018 Jul 13. Erratum in: *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(4):xiii.
- Elhamamsy, M.M., Aldemerdash, A.M., Zahran, F.B. et al. Effects of adding low-dose ketamine to etomidate on serum cortisol levels in critically ill cardiac patients: a randomized clinical trial. *BMC Anesthesiol* 2022;22:114.
- Bramwell KJ, Haizlip J, Pribble C, VanDerHeyden TC, Witte M. The effect of etomidate on intracranial pressure and systemic blood pressure in pediatric patients with severe traumatic brain injury. *Pediatr Emerg Care*. 2006;22(2):90-3.
- Wang B, Gong D, Kang Y, Liu J, Yang J, Zhang WS. E161111 is an ultra-short-acting etomidate analogue with stable haemodynamics that elicits only slight adrenocortical suppression in rats. *Peer J*. 2022;10:e13492. doi: 10.7717/peerj.13492. PMID: 35646481; PMCID: PMC9138173.
- Albert SG, Sitaula S. Etomidate, Adrenal Insufficiency and Mortality Associated With Severity of Illness: A Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*. 2021;36(10):1124-9.
- Park HY, Lee Y, Lim CY, Kim M, Park J, Lee T. Effects of etomidate use in ICU patients on ventilator therapy: a study of 12,526 patients in an open database from a single center. *Korean J Anesthesiol*. 2021;74(4):300-7. doi: 10.4097/kja.20509. Epub 2020 Nov 25.
- Hammond DA, Vines CE, McPhee AL, Bhandari NR, Jones KM, Meena N, Painter JT. Effect of Etomidate on Pneumonia Development in Critically Ill, Nontrauma Patients. *J Intensive Care Med*. 2019;34(1):34-9. doi: 10.1177/0885066616686052. Epub 2016 Dec 27.
- Hidalgo DC, Amin V, Hukku A, Kutlu K, Rech MA. Etomidate Use for Rapid Sequence Intubation Is Not Associated With Nosocomial Infection. *J Pharm Pract*. 2022;35(3):383-7. doi: 10.1177/0897190020979610. Epub 2020 Dec 11.
- Weiss B, Schiefenhövel F, Grunow JJ, Krüger M, Spies CD, Menk M, Kruppa J, Grubitzsch H, Sander M, Treskatsch S, Balzer F. Infectious Complications after Etomidate vs. Propofol for Induction of General Anesthesia in Cardiac Surgery-Results of a Retrospective, before-after Study. *J Clin Med*. 2021;10(13):2908.
- McPhee LC, Badawi O, Fraser GL, Lerwick PA, Riker RR, Zuckerman IH, Franey C, Seder DB. Single-dose etomidate is not associated with increased mortality in ICU patients with sepsis: analysis of a large electronic ICU database. *Crit Care Med*. 2013;41(3):774-83.
- Russotto V, Myatra SN, Laffey JG, et al. Intubation Practices and Adverse Peri-intubation Events in Critically Ill Patients From 29 Countries. *JAMA*. 2021;325(12):1164-72.
- Esangbedo ID, Yu P, Brandewie K, Ebraheem M, Rahman AF, Byrnes J. Cardiac arrest during endotracheal intubation of children with systolic dysfunction. *Cardiol Young*. 2022 May 4:1-7.
- Scherzer D, Leder M, Tobias JD. Pro-con debate: etomidate or ketamine for rapid sequence intubation in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(2):142-9.
- Perkins ZB, Gunning M, Crilly J, Lockey D, O'Brien B. The haemodynamic response to pre-hospital RSI in injured patients. *Injury*. 2013;44(5):618-23.
- Sharda SC, Bhatia MS. Etomidate Compared to Ketamine for Induction during Rapid Sequence Intubation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Crit Care Med*. 2022;26(1):108-13.
- Kunkel S, Lenz T. Hemodynamics in Helicopter Emergency Medical Services (HEMS) Patients Undergoing Rapid Sequence Intubation With Etomidate or Ketamine. *J Emerg Med*. 2022;62(2):163-70.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego – Hypnomidate 2mg/ml, roztwór do wstrzykiwań.
- Rainess RA, Patel V, Stander E. Etomidate Induced Seizure: Adverse Drug Event Case Report. *J Pharm Pract*. 2022;35(1):126-8.
- Van den Heuvel I, Wurmb TE, Böttiger BW, Bernhard M. Pros and cons of etomidate--more discussion than evidence? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013;26(4):404-8.
- Wang B, Gong D, Kang Y, Liu J, Yang J, Zhang WS. E161111 is an ultra-short-acting etomidate analogue with stable haemodynamics that elicits only slight adrenocortical suppression in rats. *Peer J*. 2022;10:e13492. doi: 10.7717/peerj.13492. PMID: 35646481; PMCID: PMC9138173.