



Uniwersytet Medyczny  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Krzysztof Przybyłowski

**Wpływ premedykacji ketoprofenem i melatoniną  
na farmakokinetykę i farmakodynamikę propofolu  
u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym**

Promotor

Prof. dr hab. n. farm. Edmund Grześkowiak

Poznań 2014

Słowa kluczowe:

- propofol,
- ketoprofen,
- melatonina,
- premedykacja,
- farmakokinetyka,
- farmakodynamika.

Praca przedstawiona  
Radzie Wydziału Farmaceutycznego  
Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu  
celem uzyskania stopnia  
doktora nauk farmaceutycznych  
przez  
Krzysztofa Przybyłowskiego

Praca wykonana w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

przy współpracy:

Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
oraz Oddziału Torakochirurgii  
Wielkopolskiego Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii  
im. Eugenii i Janusza Zeylandów w Poznaniu

Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii,  
Kliniki Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej  
oraz Kliniki Kardiochirurgii  
Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. A. Jurasza  
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
oraz Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyń  
Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedry i Zakładu Chemii Nieorganicznej i Analitycznej  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

*Serdecznie dziękuję*

*Panu Prof. dr. hab. n. farm. **Edmundowi Grześkowiakowi**  
za opiekę promotorską, stworzenie doskonałych warunków do pracy  
naukowej, życzliwość i wyrozumiałość*

*Pani dr hab. n. farm. **Agnieszce Bienert**  
za czuwanie nad przebiegiem badań na każdym ich etapie, nieocenione wsparcie  
merytoryczne i organizacyjne*

*Pani dr n. med. **Joannie Tycze**  
za wprowadzenie w tajniki pracy anestezjologa i miłą współpracę  
w klinicznej części badań*

*Pani dr n. med. **Katarzynie Wawrzyniak**  
za owocną współpracę w klinicznej części badań*

*Panu dr. n. med. **Krzysztofowi Biedzie**  
za pomoc i zaangażowanie w klinicznej części badań*

*Panu dr. n. farm. **Janowi Matysiakowi**  
za życzliwość i pomoc w analizie chromatograficznej*

*oraz*

*Lekarzom, Pielęgniarkom i Personelowi laboratoriów szpitalnych, dzięki którym pracy  
i życzliwości możliwa była realizacja badań w Klinikach w Poznaniu i Bydgoszczy*

*Pracownikom Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
za wszelką pomoc w realizacji badań*

*Pracę dedykuję  
Synkowi, Żonie, Rodzicom i Dziadkom*

## SPIS TREŚCI

<b>Zastosowane skróty .....</b>	<b>10</b>
<b>WSTĘP I CEL PRACY .....</b>	<b>12</b>
<b>CZĘŚĆ TEORETYCZNA .....</b>	<b>14</b>
1. PROPOFOL.....	14
1.1 Informacje ogólne .....	14
1.2 Budowa chemiczna i właściwości fizyczne .....	14
1.3 Mechanizm działania.....	15
1.3.1 Wpływ na receptor GABA <sub>A</sub> .....	15
1.3.2 Wpływ na układ endokannabinoidowy.....	17
1.3.3 Inhibicja receptorów NMDA .....	18
1.4 Właściwości farmakokinetyczne propofolu .....	19
1.4.1 Dystrybucja.....	21
1.4.1.1 Stopień i znaczenie wiązania propofolu z białkami osocza .....	21
1.4.2 Metabolizm propofolu .....	23
1.4.3 Eliminacja propofolu .....	26
1.4.4 Wpływ otyłości na farmakokinetykę propofolu .....	28
1.4.5 Wpływ wieku na farmakokinetykę propofolu .....	29
1.5 Właściwości farmakodynamiczne i zastosowanie propofolu.....	30
1.5.1 Działanie amnestyczne .....	30
1.5.2 Działanie anksjolityczne .....	31
1.5.3 Działanie neuroprotecyjne .....	31
1.5.4 Działanie antyoksydacyjne .....	32
1.5.5 Działanie bronchodylatacyjne i bronchoprotekcyjne.....	32
1.5.6 Wpływ na proces krzepnięcia krwi.....	33
1.5.7 Działanie przeciwwymiotne.....	33
1.5.8 Działanie immunomodulacyjne .....	33
1.6 Działania niepożądane propofolu.....	34
1.6.1 Ból w miejscu wstrzyknięcia .....	34
1.6.2 Działanie depresyjne na układ krążenia.....	35
1.6.3 Zwiększenie ryzyka zakażeń .....	35

1.6.4	Hipertriglicerydemia .....	36
1.6.5	Zmiany nastroju, pobudzenie, halucynacje.....	36
1.6.6	Zespół propofolowy .....	37
1.7	Interakcje propofolu .....	39
1.7.1	Interakcje farmakokinetyczne .....	40
1.7.2	Interakcje farmakodynamiczne .....	41
2.	ZNIECZULENIE OGÓLNE .....	44
2.1	Znieczulenie ogólne całkowicie dożylnie .....	44
2.2	Metody monitorowania głębokości znieczulenia ogólnego .....	46
2.2.1	Indeks bispektralny (BIS) .....	47
2.2.2	Słuchowe potencjały wywołane (AEP) .....	49
3.	ROLA PREMEDIKACJI W ZNIECZULENIU OGÓLNYM.....	52
3.1	Leki stosowane w premedykacji .....	53
3.1.1	Melatonina .....	55
3.1.2	Klonidyna.....	59
3.1.3	Ketoprofen .....	61
<b>MATERIAŁ I METODY</b> .....		64
1.	Program badań.....	64
1.1	Wpływ premedykacji ketoprofenem na farmakokinetykę i farmakodynamikę propofolu .....	64
1.2	Wpływ premedykacji melatoniną na farmakokinetykę i farmakodynamikę propofolu .....	66
1.3	Wpływ parametrów hemodynamicznych na farmakokinetykę i farmakodynamikę propofolu .....	68
2.	Metodyka oznaczania propofolu w osoczu .....	70
2.1	Aparatura .....	70
2.2	Odczynniki .....	71
2.3	Przygotowanie roztworów pomocniczych i odczynników.....	71
2.4	Przygotowanie próbek do analizy chromatograficznej .....	72
2.5	Krzywa wzorcowa.....	72
2.6	Warunki analizy chromatograficznej .....	73
2.7	Częściowa walidacja metody analitycznej .....	73
2.7.1	Selektywność i specyficzność.....	73
2.7.2	Liniowość metody.....	74



2.7.3	Precyzja.....	75
2.7.4	Powtarzalność .....	75
2.7.5	Precyzja pośrednia .....	76
2.7.6	Dokładność .....	76
3.	Metodyka obliczeń farmakokinetycznych i farmakodynamicznych .....	76
4.	Parametry hemodynamiczne i farmakodynamiczne.....	78
5.	Statystyczna ocena wyników.....	79
<b>WYNIKI BADAŃ.....</b>		<b>81</b>
<b>OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA.....</b>		<b>162</b>
<b>WNIOSKI.....</b>		<b>181</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>		<b>182</b>
<b>SUMMARY.....</b>		<b>184</b>
<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>		<b>186</b>
<b>OŚWIADCZENIA AUTORA.....</b>		<b>209</b>

## Zastosowane skróty

<b>AAI</b>	- <i>Alaris auditory response index</i> – indeks potencjałów słuchowych wywołanych
<b>AEP</b>	- <i>auditory evoked potentials</i> – słuchowe potencjały wywołane
<b>ASA</b>	- <i>American Society of Anesthesiologists</i> – Amerykańskie Towarzystwo Anestezjologiczne
<b>AUC</b>	- <i>area under the curve</i> – pole powierzchni pod krzywą $C = f(t)$
<b>AUE</b>	- <i>area under time-effect curve</i> – pole powierzchni pod krzywą zmian efektu w czasie (dostępność farmakodynamiczna)
<b>AUMC</b>	- <i>area under the first moment curve</i> – pole powierzchni pod pierwszym momentem krzywej $C = f(t)$
<b>BIS</b>	- <i>bispectral index</i> – indeks bispektralny
<b>C<sub>ekst</sub></b>	- stężenie propofolu w osoczu pacjenta w momencie ekstubacji
<b>CHOL</b>	- cholesterol
<b>CI</b>	- <i>cardiac index</i> – wskaźnik sercowy
<b>CI<sub>baseline</sub></b>	- wskaźnik sercowy w momencie rozpoczęcia wlewu propofolu
<b>Cl</b>	- klirens leku
<b>Cl/m.c.</b>	- klirens w przeliczeniu na kilogram masy ciała
<b>C<sub>ori</sub></b>	- stężenie propofolu w osoczu pacjenta w momencie powrotu świadomości
<b>CSHT</b>	- <i>context-sensitive half-time</i> – czynnościowy – kliniczny okres biologicznego półtrwania
<b>CV</b>	- <i>coefficient of variation</i> – współczynnik zmienności
<b>DBP</b>	- <i>diastolic blood pressure</i> – ciśnienie tętnicze rozkurczowe
<b>DNAUE</b>	- <i>dose-normalised area under time-effect curve</i> – dostępność farmakodynamiczna normalizowana dawką
<b>EEG</b>	- elektroencefalografia
<b>FESS</b>	- <i>functional endoscopic sinus surgery</i> - czynnościowa mikrochirurgia wewnątrznosowa zatok przynosowych
<b>GABA</b>	- <i>gamma aminobutyric acid</i> – kwas $\gamma$ -aminomasłowy
<b>HCT</b>	- hematokryt

<b>HR</b>	- <i>heart rate</i> – częstość akcji serca
<b>HR<sub>baseline</sub></b>	- częstość akcji serca w momencie rozpoczęcia wlewu propofolu
<b>k<sub>e</sub></b>	- stała szybkości eliminacji leku
<b>LLOQ</b>	- <i>lower limit of quantification</i> – dolna granica oznaczalności
<b>LYM</b>	- limfocyty
<b>MAP</b>	- <i>mean arterial pressure</i> – średnie ciśnienie tętnicze
<b>MAP<sub>baseline</sub></b>	- średnie ciśnienie tętnicze w momencie rozpoczęcia wlewu propofolu
<b>MRT</b>	- <i>mean residence time</i> – średni czas przebywania leku w organizmie
<b>NEU</b>	- neutrofile
<b>NMDA</b>	- kwas N-metylo-D-asparaginowy
<b>OPCAB</b>	- <i>off-pump coronary artery bypass</i> – pomostowanie tętnic wieńcowych bez użycia krążenia pozaustrojowego
<b>PRIS</b>	- <i>propofol infusion syndrome</i> – zespół propofolowy
<b>p<sub>value</sub></b>	- prawdopodobieństwo testowe, graniczny poziom istotności
<b>QC</b>	- <i>quality control</i> – próby kontroli jakości
<b>SBP</b>	- <i>systolic blood pressure</i> – ciśnienie tętnicze skurczowe
<b>SD</b>	- <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
<b>t<sub>0,5</sub></b>	- biologiczny okres półtrwania
<b>TCI</b>	- <i>target controlled infusion</i> – wlew sterowany stężeniem docelowym
<b>t<sub>ekst</sub></b>	- czas ekstubacji
<b>TG</b>	- triglicerydy
<b>TIVA</b>	- <i>total intravenous anaesthesia</i> – znieczulenie ogólne całkowicie dożylnie
<b>t<sub>ori</sub></b>	- czas wybudzenia pacjenta ze znieczulenia ogólnego
<b>V<sub>d</sub></b>	- objętość dystrybucji
<b>V<sub>SS</sub></b>	- objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym
<b>WBC</b>	- leukocyty

## WSTĘP I CEL PRACY

Wśród czynników mających największy wpływ na chorobowość i śmiertelność w okresie okołoperacyjnym, najczęściej wymienia się stan kliniczny pacjenta (w tym choroby współtowarzyszące), konsekwencje samych działań chirurgicznych oraz przebieg znieczulenia ogólnego. Dzięki stałemu postępowi w dziedzinie anestezjologii, prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych powikłań związanych ze znieczuleniem w pierwszej dobie po zabiegu ocenia się obecnie jako niskie, choć coraz częściej przedmiotem badań i dyskusji stają się późne działania niepożądane anestetyków [1,2]. Zarówno zbyt głęboka hipnoza, jak i zastosowanie zbyt niskich dawek leków ogólnie znieczulających mogą stanowić przyczynę nasilenia działań niepożądanych.

Od połowy lat 70. istnieją techniczne możliwości nieinwazyjnego pomiaru głębokości znieczulenia ogólnego z wykorzystaniem monitorów przetwarzających sygnał EEG [3]. Urządzenia te ułatwiają indywidualizację dawkowania anestetyków, dzięki czemu maleje ryzyko wystąpienia niezamierzonych powrotów świadomości w wypadku niedoszacowania dawki, a także pogarszającej rokowania hipotensji śródoperacyjnej w konsekwencji przedawkowania środków znieczulających. Niestety, wysokie koszty zakupu i eksploatacji monitorów sprawiają, że ich stosowanie wciąż nie należy do rutynowych procedur towarzyszących zabiegom przeprowadzanym w znieczuleniu ogólnym w polskich szpitalach [4,5].

Propofol jest podawanym dożylnie lekiem ogólnie znieczulającym, cechującym się szybkim początkiem i krótkim czasem działania, szeroko wykorzystywanym w celu indukcji i podtrzymania znieczulenia ogólnego oraz sedacji pacjentów na oddziałach intensywnej terapii. Lek ten wykazuje szereg pożądanych właściwości, wśród których szczególnie korzystne jest jego działanie przeciwwymiotne. Poza licznymi zaletami warunkującymi zastosowanie anestetyku u pacjentów w różnym wieku i stanie klinicznym, propofol charakteryzuje się niskim indeksem terapeutycznym. Do najpoważniejszych i najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych związanych z przedawkowaniem propofolu zalicza się ciężką hipotensję i niestabilność hemodynamiczną [6]. Dla zapewnienia wszystkich komponentów znieczulenia ogólnego, niezbędne jest podawanie propofolu w skojarzeniu z analgetykami oraz środkami zwiotczającymi mięśnie poprzecznie prążkowane, a w okresie przedoperacyjnym także lekami o działaniu

anksjolitycznym. Stwarza to ryzyko wystąpienia interakcji o potencjalnym wpływie na farmakokinetykę oraz efekt farmakodynamiczny propofolu.

Intensywny rozwój technik komputerowych i ich nieuchronne wkraczanie do świata medycyny, zaowocowały wprowadzeniem w latach 90. XX wieku systemów wlewu dożylnego propofolu sterowanego stężeniem docelowym (*target controlled infusion* - TCI), które uwzględniając płeć, wiek, masę ciała i wzrost pacjenta automatycznie modyfikują szybkość wlewu anestetyku na podstawie symulowanego stężenia leku w osoczu lub kompartmentcie efektorowym [7]. Algorytmy stosowane obecnie w pompach TCI opracowano w oparciu o badania farmakokinetyki propofolu przeprowadzone wśród relatywnie niewielkiej liczby zdrowych ochotników. Ekstrapolacja tych modeli na pacjentów w cięższym stanie klinicznym, poddawanych skomplikowanym i długotrwałym zabiegom chirurgicznym oraz przyjmujących jednocześnie wiele leków, może prowadzić do istotnych rozbieżności między oczekiwaną (optymalną) a rzeczywistą głębokością znieczulenia ogólnego [6].

Celem badań prezentowanych w niniejszej pracy była ocena wpływu premedykacji melatoniną oraz analgezji wyprzedzającej z zastosowaniem ketoprofenu na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym. Dodatkowo, analizie poddano związek między parametrami hemodynamicznymi oraz wybranymi parametrami biochemicznymi a farmakokinetyką i farmakodynamiką anestetyku. Identyfikacja dalszych czynników determinujących dystrybucję, metabolizm, eliminację oraz efekt i nasilenie działań niepożądanych propofolu stanowi kolejny krok w kierunku optymalizacji dawkowania oraz zwiększenia bezpieczeństwa stosowania tego leku w różnych grupach pacjentów.

# CZEŚĆ TEORETYCZNA

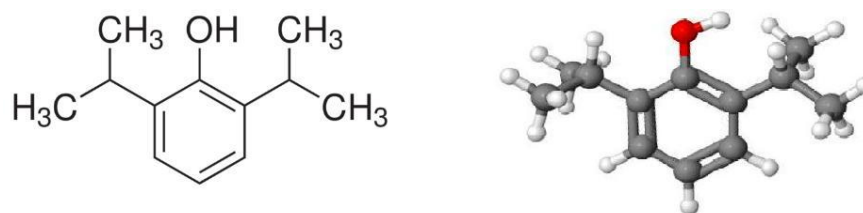
## 1. PROPOFOL

### 1.1 Informacje ogólne

Propofol jest podawanym dożylnie anestetykiem o właściwościach sedatywno-hipnotycznych, szeroko stosowanym do indukcji i podtrzymania znieczulenia ogólnego, a także w sedacji. Został wprowadzony do lecznictwa w 1986 roku (Diprivan<sup>®</sup>, Astra Zeneca), stopniowo zastępując środki z grupy barbituranów – tiopental i metoheksytal [8]. Obecnie znajduje zastosowanie u pacjentów w różnych grupach wiekowych, zarówno zdrowych, jak i krytycznie chorych. Do korzystnych właściwości propofolu należy szybki początek i krótki czas działania oraz brak istotnej kumulacji w organizmie, nawet w przypadku stosowania długotrwałej sedacji. Cechy te zapewniają bardzo dobrą kontrolę nad głębokością znieczulenia i umożliwiają dawkowanie propofolu z wykorzystaniem wlewu sterowanego stężeniem docelowym. Po zatrzymaniu infuzji propofolu u pacjentów obserwuje się szybki powrót świadomości, któremu na ogół nie towarzyszą nudności. Monitorowanie głębokości znieczulenia metodą rejestracji indeksu bispektralnego lub słuchowych potencjałów wywołanych podnosi bezpieczeństwo stosowania propofolu i pozwala na indywidualizację dawkowania leku przy ograniczeniu ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

### 1.2 Budowa chemiczna i właściwości fizyczne

Propofol jest związkiem organicznym, pochodną fenolu z dwoma podstawnikami izopropylowymi w pozycjach 2 i 6, o masie molowej równej 178,27 g/mol. Wzór strukturalny przedstawia Rycina 1. W warunkach normalnych 2,6 – diizopropylfenol jest oleistą, przezroczystą cieczą o charakterze hydrofobowym. Współczynnik podziału n-oktanol/woda przy pH = 6 – 8,5 wynosi 6761:1, dlatego preparat przeznaczony do podania dożylnego ma postać emulsji O/W. pK<sub>a</sub> propofolu wynosi 11 [9,10].



Rycina 1. Wzór strukturalny oraz orientacja przestrzenna cząsteczki propofolu (2,6-diizopropylfenolu).

### 1.3 Mechanizm działania

Efekt hipnotyczny i sedatywny propofolu stanowią wypadkową oddziaływania na neuroprzeżyźnictwo GABA-ergiczne, glutaminergiczne oraz układ endokannabinoidowy.

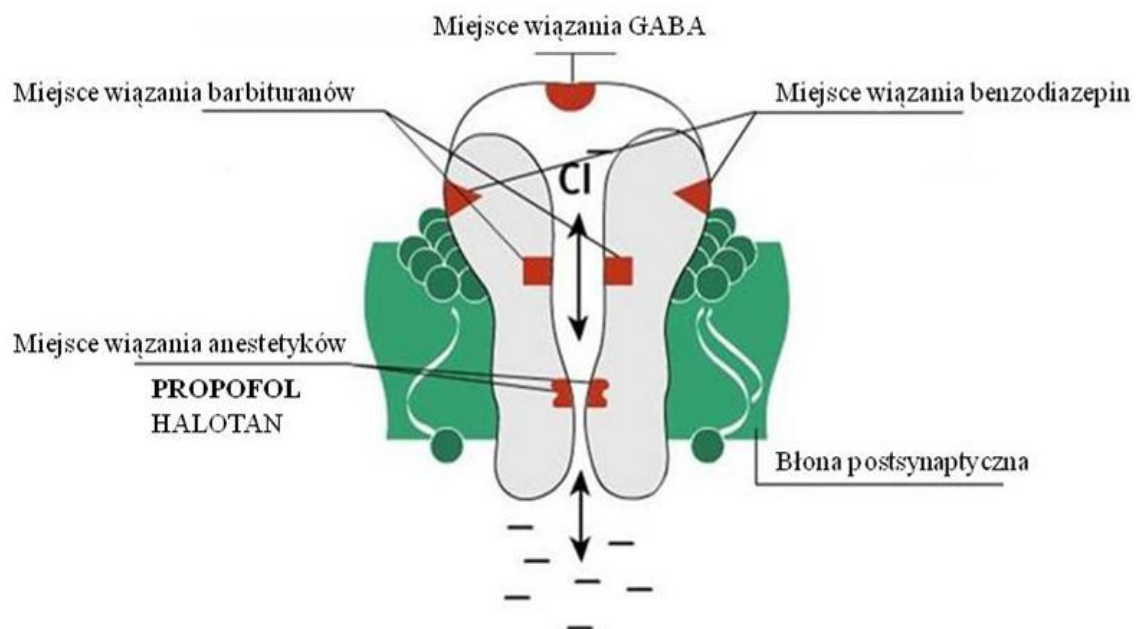
#### 1.3.1 Wpływ na receptor GABA<sub>A</sub>

Receptor typu A dla kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (receptor GABA<sub>A</sub>) należy do superrodziny receptorów jonotropowych, zawierających charakterystyczną pętlę cystynową, powstałą poprzez połączenie dwóch reszt cysteinowych wiązaniem disiarczkowym. Białko występujące w ludzkim mózgu składa się z pięciu podjednostek: dwóch  $\alpha_1$ , dwóch  $\beta_2$  i jednej  $\gamma_2$ , otaczających przebiegający centralnie kanał chlorkowy. Każda z nich wyposażona jest w zewnątrzkomórkową domenę wiążącą ligand (LBD – *ligand-binding domain*) oraz domenę transmembranową (TMD – *transmembrane binding domain*), zbudowaną z czterech  $\alpha$ -helis (TM1, TM2, TM3, TM4) [11]. Po przyłączeniu ligandu – kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego – następuje otwarcie kanału chlorkowego i hiperpolaryzacja błony komórkowej, której skutkiem jest zahamowanie pobudliwości neuronów, stąd receptory GABA określa się mianem hamujących.

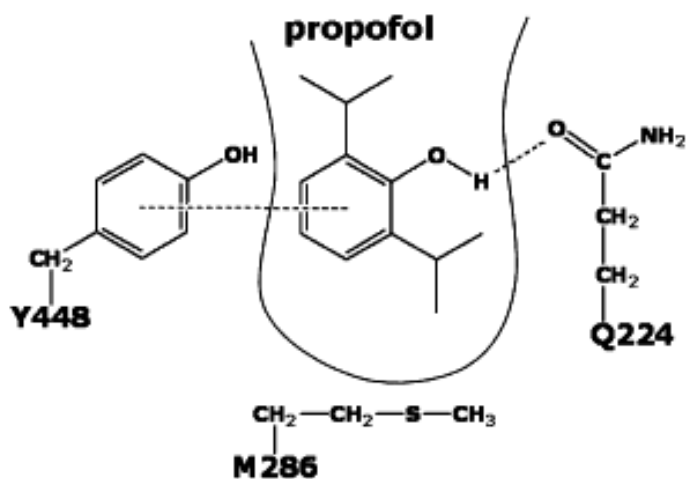
Receptory GABA<sub>A</sub> stanowią punkt uchwytu licznych leków i substancji wpływających na funkcje ośrodkowego układu nerwowego (Rycina 2). Obok benzodiazepin, barbituranów, etanolu czy niektórych gazów anestetycznych, zalicza się do nich także propofol, który poprzez oddziaływanie allosteryczne nasila efekt GABA na receptor GABA<sub>A</sub>. Ponadto, propofol wydłuża postsynaptyczny potencjał hamujący mediowany przez receptory GABA<sub>A</sub> oraz modyfikuje proces dezaktywacji i desensytyzacji receptora [12]. Może także wywołać otwarcie kanału chlorkowego bezpośrednio, w nieobecności kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego, jednak zazwyczaj proces ten zachodzi przy wyższych stężeniach propofolu niż aktywacja z udziałem GABA [13].

Badania z zakresu farmakologii molekularnej wykazały, że reszta metioninowa 286 zlokalizowana w trzeciej domenie transmembranowej podjednostki  $\beta_2$  receptora GABA<sub>A</sub> odgrywa kluczową rolę w procesie allosterycznej modulacji aktywności kanału chlorkowego przez cząsteczkę propofolu (Rycina 3) [11]. Mutacja Met286 do tryptofanu (M286W) znosi wzmocnienie przez propofol neurotransmisji mediowanej GABA, natomiast nie wpływa na zdolność do bezpośredniej aktywacji receptora. Zastąpienie Met286 alaniną, cysteiną, glutaminianem, lizyną, fenyloalaniną, seryną lub tyrozyną umożliwia pobudzenie receptora GABA<sub>A</sub> przez propofol zarówno za pośrednictwem GABA, jak i na drodze mechanizmu bezpośredniego.

Interakcja propofolu z receptorem GABA<sub>A</sub> uważana jest za główny mechanizm leżący u podłoża właściwości sedatywnych i hipnotycznych tego leku [14].



Rycina 2. Schemat receptora GABA<sub>A</sub> wraz z punktami uchwytu poszczególnych grup leków [10].



Rycina 3. Schemat miejsca wiązania propofolu na receptore GABA<sub>A</sub> [11].



### 1.3.2 Wpływ na układ endokannabinoidowy

Konopie siewne (*Cannabis sativa*) są uprawiane przez człowieka już co najmniej od 10000 lat, a najstarsze znane wzmianki o ich wykorzystaniu w medycynie chińskiej datuje się na 2700 lat p.n.e. [15]. Mechanizm działania kannabinoidów w organizmie ludzkim odkryty został jednak stosunkowo niedawno. W 1984 r. udowodniono biochemicznie hipotezę o istnieniu w ośrodkowym układzie nerwowym swoistych miejsc wiązania dla tych związków. Pierwszy receptor kannabinoidowy (CB<sub>1</sub>) sklonowano w 1990 r. z kory mózgowej szczura, a w 1993 r. z promielocytokin człowieka został sklonowany receptor CB<sub>2</sub> [16,17].

Układ endokannabinoidowy odgrywa istotną rolę w procesie antynocicepcji (hamowania powstawania doznania bólowego), kontroli stanów emocjonalnych, immunomodulacji oraz regulacji pobierania pokarmu. Receptory CB<sub>1</sub> zlokalizowane są głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, a także w licznych narządach obwodowych: macicy, jądrach, nasieniowodach, pęcherzu moczowym, sercu, płucach, grasicy, śledzionie, układzie pokarmowym, łożysku oraz także tkance tłuszczowej. Dużą ich gęstość obserwuje się w jądrach podstawy mózgu, mózdzku i korze czołowej, czym tłumaczy się wpływ kannabinoidów na zdolności motoryczne. Lokalizacja receptorów w hipokampie i korze przedczołowej wiąże się z oddziaływaniem na pamięć i procesy poznawcze, natomiast ich obecność w ciele migdałowatym i polu brzusznej nakrywki ma znaczenie w mechanizmach wzmocnienia pozytywnego (nagrody). Receptory CB<sub>2</sub> występują przede wszystkim w układzie immunologicznym: śledzionie, migdałkach oraz komórkach układu odpornościowego – limfocytach B, komórkach NK, limfocytach T, monocytach, makrofagach, mastocytach i komórkach Hortegi mikrogleju [15].

Oba typy receptorów zalicza się do grupy receptorów metabotropowych, sprzężonych z białkiem G. Przyłączenie jednego z endogennych ligandów receptorów kannabinoidowych (anandamidu, 2-arachidonoiloglicerolu, eteru noladyny, wirodhaminy lub N-arachidonoilodopaminy) powoduje zwykle zahamowanie transmisji sygnału wewnątrzkomórkowego. Endokannabinoidy wydzielane są do szczeliny synaptycznej przez neuron postsynaptyczny i łączą się z receptorami zlokalizowanymi na błonie presynaptycznej, działają więc jako tzw. neuroprzekaźniki wsteczne. Za pośrednictwem białka G następuje zahamowanie aktywności cykazy adenylanowej i zmniejszenie poziomu cAMP, a w efekcie zamknięcie kanałów wapniowych, otwarcie kanałów potasowych i wstrzymanie wydzielania neuroprzekaźnika z pęcherzyków synaptycznych.

Propofol stymuluje układ endokannabinoidowy, jednak nie jest agonistą receptorów CB<sub>1</sub>. Zwiększa stężenie endogennych kannabinoidów w mózgu przez kompetycyjną inhibicję aktywności hydrolazy amidów kwasów tłuszczowych (FAAH), enzymu metabolizującego anandamid. Mechanizm ten przyczynia się do wystąpienia efektu sedatywno-hipnotycznego propofolu.

### 1.3.3 Inhibicja receptorów NMDA

Receptory NMDA odgrywają kluczową rolę w procesie uczenia się i zapamiętywania. Kwas glutaminowy, główny pobudzający neuroprzekaźnik występujący w układzie nerwowym kręgowców, jest ich naturalnym agonistą. Nazwa receptorów pochodzi od cząsteczki kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA), pierwszego zsyntetyzowanego specyficznego agonisty. Receptor jonotropowy NMDA, sprzężony z kanałem wapniowym i sodowym, zlokalizowany jest na błonie postsynaptycznej neuronu. Aktywacja receptora następuje dwustopniowo, poprzez oddziaływanie kwasu glutaminowego na kanały sodowe oraz przez bezpośrednie przyłączenie glutaminianu do receptora NMDA. Otwarcie kanałów sodowych skutkuje napływem jonów Na<sup>+</sup> do wnętrza neuronu postsynaptycznego i depolaryzacją błony komórkowej. Powstały potencjał elektryczny aktywuje receptor NMDA poprzez uwolnienie jonu Mg<sup>2+</sup> blokującego kanał wapniowy w stanie spoczynku. Napływ jonów Ca<sup>2+</sup> do wnętrza komórki prowadzi do depolaryzacji błony komórkowej neuronu i pobudzenia neurotransmisji glutaminergicznej.

Nadmierne nagromadzenie jonów Ca<sup>2+</sup> wewnątrz komórek nerwowych skutkuje aktywacją enzymów litycznych, takich jak proteazy, lipazy czy endonukleazy i uszkodzeniem neuronów, często prowadzącym do nekrozy i apoptozy. Szczególnie niebezpiecznym zjawiskiem jest tzw. ekscytotoksyczność, która może wystąpić m. in. w konsekwencji urazów mózgu, rdzenia kręgowego bądź udaru mózgu. Zarówno mechaniczne uszkodzenie komórek nerwowych, jak i niedokrwienie skutkują wzrostem stężenia kwasu glutaminowego w przestrzeni międzykomórkowej i nadmiernym pobudzeniem receptorów NMDA w przetrwałych neuronach, a w efekcie intensywnym napływem jonów Ca<sup>2+</sup> do cytozolu i nasileniem procesu neurodegeneracji.

Propofol jest inhibitorem receptorów NMDA. W badaniu przeprowadzonym z wykorzystaniem hodowli komórek nerwowych kory mózgowej szczurów wykazano, iż w stopniu zależnym od stężenia propofol indukuje aktywność fosfatazy białkowej 2A, wywołując tym samym defosforylację reszt seryny w pozycjach 896 i 897 podjednostki

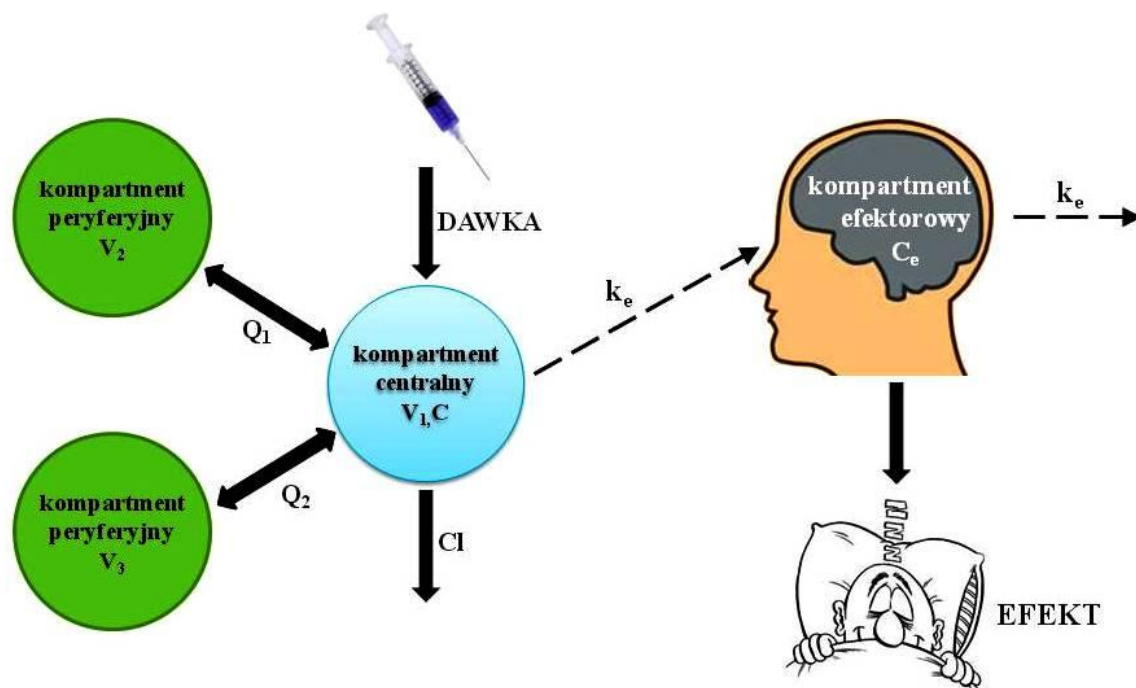
NR1 receptora NMDA. Stwierdzono, że efekt ten wiąże się ze zmniejszonym napływem wapnia do wnętrza neuronów. Niektórzy autorzy tłumaczą tym mechanizmem działanie neuroprotektynne propofolu [18].

#### 1.4 Właściwości farmakokinetyczne propofolu

Farmakokinetyka propofolu najczęściej opisywana jest z wykorzystaniem trójkompartimentowego, rzadziej dwukompartimentowego modelu otwartego [19–21]. Trójkompartimentowy model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny (PK/PD) dla propofolu zakłada istnienie w organizmie następujących umownych przestrzeni, w których lek w określonym czasie osiąga zbliżone stężenia, a procesy dystrybucji i eliminacji zachodzą z podobną szybkością:

- kompartment centralny – łożysko naczyniowe (krew), o objętości  $V_1$  (oznaczanej także jako  $V_C$ )
- kompartment peryferyjny, o objętości  $V_2$  (lub  $V_{T,1}$ ), obejmujący tkanki i narządy o znacznej perfuzji (wątroba, nerki, płuca, mózg), charakteryzujący się szybką dystrybucją
- kompartment peryferyjny (głęboki), o objętości  $V_3$  (lub  $V_{T,2}$ ) - tkanki o mniejszym przepływie krwi i wolniejszej dystrybucji propofolu, np. tkanka tłuszczowa, mięśnie.

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{SS}$ ) stanowi sumę objętości, w których lek rozmieszczony jest we wszystkich fazach dystrybucji ( $V_{SS} = V_C + V_1 + V_2$ ). Zestawianie zmierzonego w danym punkcie czasowym efektu farmakodynamicznego (np. parametru głębokości znieczulenia ogólnego) ze stężeniem anestetyku oznaczonym w równocześnie pobranej próbce osocza prowadzi do zjawiska histerezy. Polega ono na korelacji zjawisk (stężenia leku w kompartmentcie centralnym i efektu) w rzeczywistości rozdzielonych w czasie, ponieważ propofol wykazuje działanie hipnotyczne w wyniku interakcji z receptorami zlokalizowanymi w mózgu, do których cząsteczki leku docierają z kompartmentu centralnego z pewnym opóźnieniem. Poszukiwanie bezpośredniej zależności między stężeniem leku a efektem zaowocowało wprowadzeniem pojęcia kompartmentu efektorowego – hipotetycznej przestrzeni, w której lek wywiera swój efekt i w której stężenie anestetyku pozostaje w równowadze ze stężeniem w osoczu [22] (Rycina 4). W terapeutycznym zakresie szybkości infuzji propofol charakteryzuje się kinetyką liniową.



Rycina 4. Trójkompartentowy model PK/PD dla propofolu.  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$  – objętość kompartmentu centralnego, peryferyjnego o szybkiej dystrybucji oraz głębokiego,  $C$  – stężenie propofolu w kompartmentcie centralnym (osoczu),  $Q_1$ ,  $Q_2$  – klirensy dystrybucyjne,  $Cl$  – klirens,  $k_e$  – stała szybkości dystrybucji do kompartmentu efektorowego,  $C_e$  – stężenie propofolu w kompartmentcie efektorowym [22].

Właściwości farmakokinetyczne propofolu w znacznej mierze determinowane są przez silną lipofilowość jego cząsteczki. Współczynnik podziału tkanka tłuszczowa/krew równy jest w przybliżeniu 84:1 [23]. Propofol przekracza barierę krew-mózg i w krótkim czasie osiąga kompartment efektorowy, wywołując efekt hipnotyczny już po 0,5 – 1 min. W konsekwencji wysokiego tempa metabolizmu wątrobowego oraz szybkiej dystrybucji z łożyska naczyniowego do tkanek, wybudzenie ze znieczulenia ogólnego następuje już około 10 min po podaniu jednorazowej dawki. Duże wartości objętości dystrybucji i klirensu propofolu oraz krótki biologiczny okres półtrwania są korzystnymi cechami anestetyku stosowanego w formie wlewu dożylnego. Właściwości te ułatwiają korektę dawkowania w celu szybkiego osiągnięcia pożądanej głębokości znieczulenia ogólnego lub sedacji [24,25].

Wiek, masa ciała i zawartość tkanki tłuszczowej, stany chorobowe, czas trwania i tempo wlewu oraz interakcje z innymi lekami mogą modyfikować parametry farmakokinetyczne anestetyku. Niewątpliwą zaletą propofolu jest fakt, iż niewydolność wątroby i nerek oraz pęć nie mają istotnego wpływu na jego farmakokinetykę [26].

### 1.4.1 Dystrybucja

Po jednorazowym podaniu dożylnym lub zakończeniu wlewu, stężenie propofolu w osoczu gwałtownie spada wskutek szybkiej dystrybucji do silnie ukrwionych narządów (mózg, płuca, wątroba, nerki) oraz jednoczesnego intensywnego metabolizmu wątrobowego. Stan równowagi krew-mózg ustala się po 2-3 min. Spadek stężenia anestetyku w kompartmentcie centralnym związany z eliminacją skutkuje dążeniem do nowej równowagi poprzez redystrybucję propofolu z dobrze ukrwionych tkanek, w tym kompartmentu efektorowego – mózgu, do tkanek o niższej perfuzji (mięśnie, tkanka tłuszczowa), zgodnie z gradientem stężeń i właściwościami lipofilowymi cząsteczki. Ostatni etap to powolne uwalnianie propofolu z kompartmentu głębokiego, w czasie którego subterapeutyczne stężenia propofolu mogą się utrzymywać w osoczu przez dłuższy czas [27]. Średnie wartości biologicznego okresu półtrwania propofolu wyznaczone w grupie zdrowych pacjentów po jednorazowym podaniu bolusa w dawce indukcyjnej 2 mg/kg wynosiły  $t_{0,5\alpha} = 1,8$  min,  $t_{0,5\beta} = 34$  min i  $t_{0,5\gamma} = 180$  min, odpowiednio dla dystrybucji z kompartmentu centralnego do tkanek, fazy eliminacji oraz powolnej redystrybucji ze słabiej ukrwionych tkanek (kompartmentu głębokiego) [19].

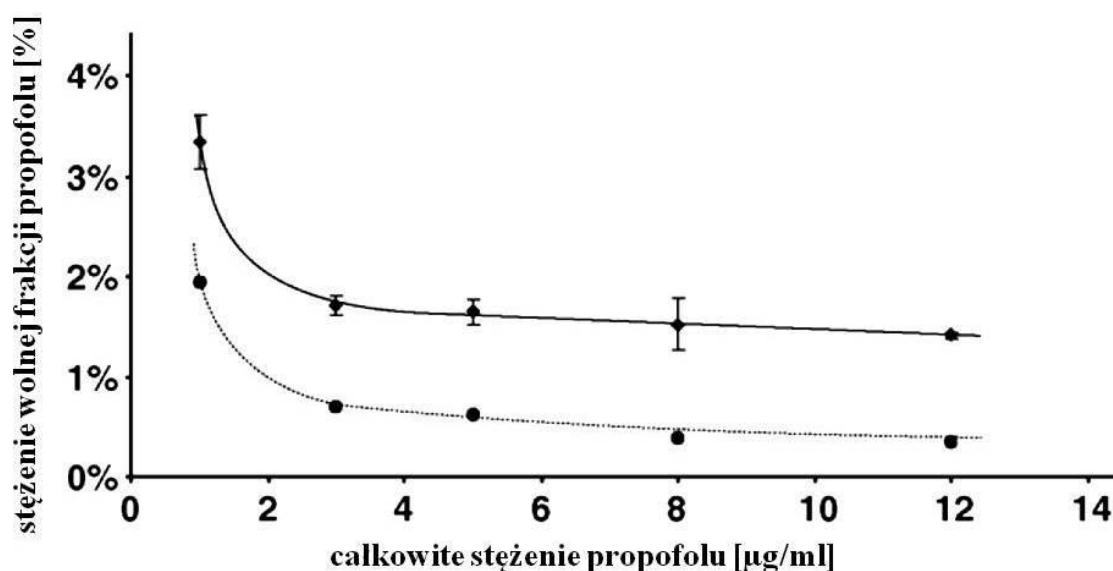
Propofol charakteryzuje się dużą objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{SS}$ ) wynikającą z lipofilowości cząsteczki leku. Wartości  $V_d$  dla poszczególnych kompartmentów, wyznaczone przez Schüttlera i Ihmsena z wykorzystaniem farmakokinetyki populacyjnej u modelowego 30-letniego pacjenta o masie ciała 70 kg, wynosiły  $V_1 = 9,1$  l,  $V_2 = 42$  l i  $V_3 = 266$  l [25]. Objętość dystrybucji wzrasta wraz z długością trwania infuzji w związku ze znaczną pojemnością kompartmentu peryferyjnego, a obliczona wartość parametru może istotnie się różnić w zależności od zastosowanego schematu pobierania próbek krwi. Na podstawie oznaczeń stężeń propofolu w osoczu zbieranym w czasie 10 h uzyskano  $V_{SS} = 260$  l, natomiast w badaniach, w których próbki pobierano przez 40 – 100 h,  $V_{SS}$  wynosiła od 1200 do 3940 l [28–31].

#### 1.4.1.1 Stopień i znaczenie wiązania propofolu z białkami osocza

Efekt farmakologiczny leku oraz nasilenie działań niepożądanych są ściśle związane ze stężeniem frakcji wolnej w osoczu, niezwiązanej z białkami. Jedynie wolna frakcja substancji czynnej transportowana jest przez błony biologiczne i dociera do efektorów znajdujących się poza łożyskiem naczyniowym. Stopień wiązania z białkami krwi warunkuje rozmieszczenie leku w organizmie i wpływa na jego objętość dystrybucji oraz

klirens [32,33]. W przypadku niektórych związków (np. kwasu walproinowego), udział frakcji wolnej zależy od stężenia w osoczu i wzrasta wraz ze stężeniem leku w konsekwencji wysycenia miejsc wiązania zlokalizowanych w białkach i elementach morfotycznych krwi. Dla większości leków stopień wiązania z białkami jest niezależny od stężenia leku w osoczu [34].

Propofol należy do anestetyków silnie wiążących się z białkami oraz elementami morfotycznymi krwi. Według różnych autorów, frakcja niezwiązana propofolu w osoczu stanowi od 1 do 2,6%. Wpływ na tę rozbieżność może mieć zastosowanie przez zespoły badawcze zróżnicowanych metod analitycznych oraz dobór grup pacjentów z różnymi jednostkami chorobowymi. Wyniki badań prezentowanych w licznych publikacjach wskazywały, iż stopień wiązania propofolu z białkami w zakresie stężeń terapeutycznych jest niezależny od stężenia anestetyku w osoczu [35–40]. Odmienne wnioski przedstawił Dawidowicz i wsp., stwierdzając istotny wzrost udziału frakcji wolnej w miarę obniżania stężenia propofolu w osoczu poniżej poziomu 2  $\mu\text{g/ml}$ . Dla stężeń propofolu w zakresie 3 - 12  $\mu\text{g/ml}$  stopień wiązania leku z białkami pozostawał na niemal niezmiennym poziomie (Rycina 5). Przy bardzo niskich (subterapeutycznych) całkowitych stężeniach propofolu w osoczu, udział frakcji wolnej może być bliski 100% [34].



Rycina 5. Zależność stężenia wolnej frakcji propofolu od całkowitego stężenia propofolu w roztworze ludzkiej albuminy (linia ciągła) oraz w osoczu ludzkim (linia przerywana) [34].

Mazoit i Samii scharakteryzowali oddziaływanie propofolu z poszczególnymi frakcjami białkowymi krwi. Około 50% leku występowało w postaci związanej

z czerwonymi krwinkami, a 40% z tej puli stanowił propofol związany z błonami erytrocytów. Dalsze 48% pozostające w połączeniu z białkami, niemal całkowicie związane było przez albuminę osocza. Niecałe 1,5% stanowiła frakcja związana z  $\alpha$ 1-kwaśną glikoproteina osocza. Nie stwierdzono wiązania propofolu z lipoproteinami [40]. W innym badaniu wykazano znaczne powinowactwo propofolu do lipoprotein (VLDL, LDL oraz HDL) oraz zaobserwowano obniżenie stężenia frakcji wolnej propofolu u pacjentów z hiperlipidemią w porównaniu do pacjentów z prawidłowym poziomem cholesterolu i triglicerydów [41].

Zmiany stężenia białek osocza, na przykład w wyniku stanu chorobowego (niewydolności wątroby, nerek) oraz zaburzenia proporcji między frakcją związaną i wolną substancji czynnej we krwi, mają szczególnie istotne znaczenie kliniczne w przypadku leków podawanych dożylnie, charakteryzujących się wysokim stopniem wiązania z białkami (powyżej 90%), niskim indeksem terapeutycznym oraz wysokim współczynnikiem ekstrakcji wątrobowej [42]. Przykładem takiego leku jest propofol, którego współczynnik ekstrakcji wątrobowej wynosi 0,87 [43]. Wzrost stężenia frakcji wolnej propofolu w osoczu nie jest kompensowany zwiększeniem klirensu wątrobowego. Całkowite stężenie anestetyku w osoczu pozostaje więc niezmiennione, natomiast wyższe stężenie cząsteczek leku niezwiązanych z białkami skutkuje nasileniem efektu hipnotycznego oraz działań niepożądanych. W przypadku leków o niskim współczynniku ekstrakcji wątrobowej, wzrost stężenia frakcji wolnej powoduje przyspieszenie eliminacji wątrobowej i prowadzi do obniżenia całkowitego stężenia leku we krwi przy jednoczesnym utrzymaniu stężenia frakcji wolnej oraz efektu na stałym poziomie [22].

#### **1.4.2 Metabolizm propofolu**

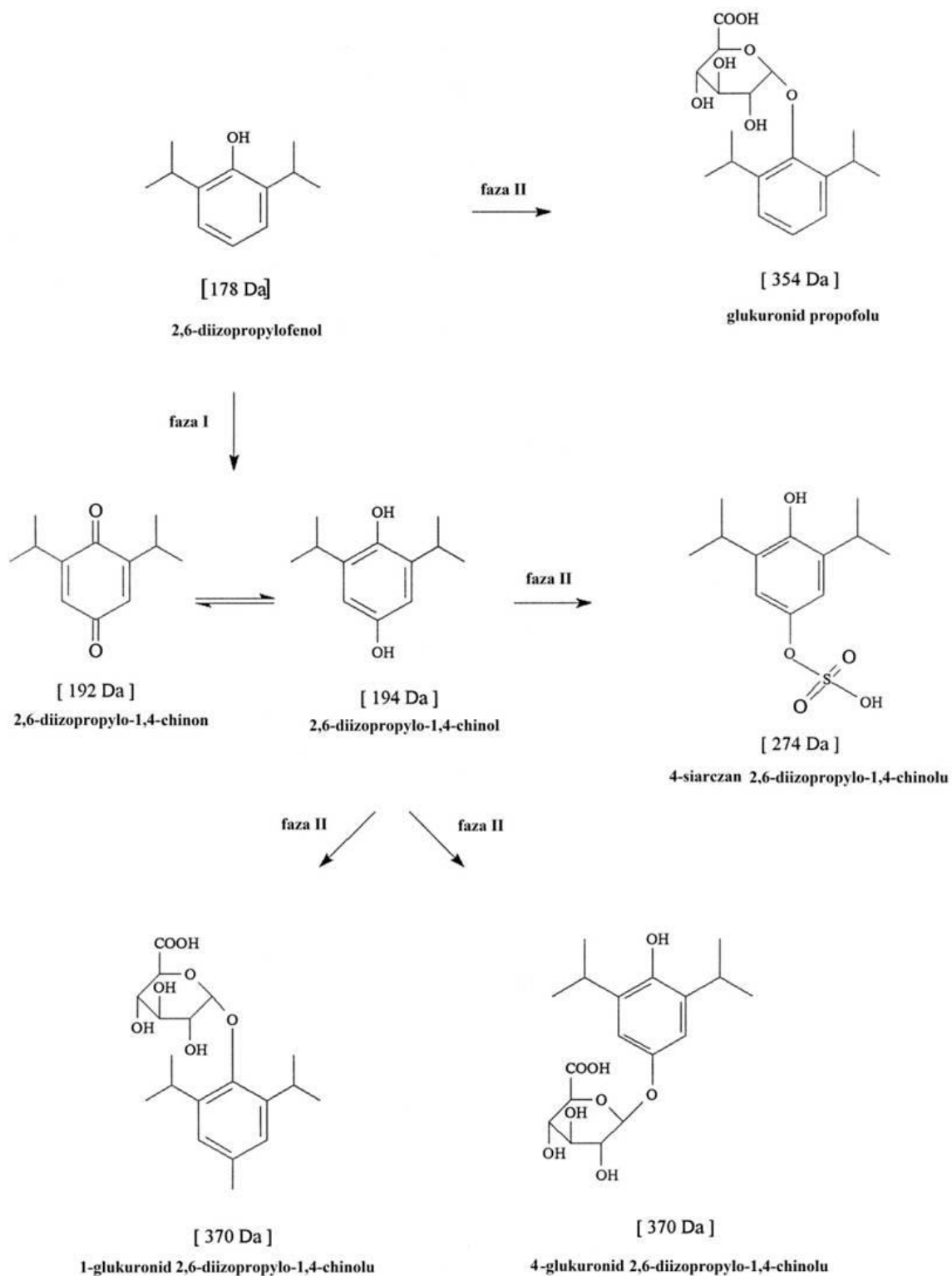
Większość dawki propofolu ulega intensywnej biotransformacji w wątrobie do rozpuszczalnych w wodzie metabolitów. Ze względu na wartość współczynnika ekstrakcji wątrobowej znacznie przekraczającą 70%, szybkość eliminacji propofolu w większym stopniu zależy od przepływu krwi przez wątrobę niż od aktywności enzymów wątrobowych [44,45].

Główną ścieżką metaboliczną propofolu jest bezpośrednia glukuronidacja cząsteczki leku do glukuronidu propofolu, zachodząca przy udziale izoenzymu 1A8/9 UDP-glukuronylotransferazy (UGT1A8/9). Glukuronid propofolu stanowi około 62% metabolitów obecnych w moczu. Pozostała część dawki ulegająca metabolizmowi

w wątrobie (około 38%) utleniana jest przez izoenzymy cytochromu P450 do 4-hydroksypropofolu (2,6-diizopropyl-1,4-chinolu). Największą aktywność w reakcjach biotransformacji I fazy wykazuje CYP2B6, mniejszą CYP2C9 [46]. Chinol występuje w osoczu w postaci utlenionej, jako chinon [47]. Hydroksypropofol jest sprzęgany przy udziale UGT1A8/9 z kwasem glukuronowym w pozycjach 1 lub 4 oraz przez sulfotransferazę (SULT) z kwasem siarkowym w pozycji 4. Produktami metabolizmu II fazy są 1-glukuronid 2,6-diizopropyl-1,4-chinolu (Q1G), 4-glukuronid 2,6-diizopropyl-1,4-chinolu (Q4G) i 4-siarczan 2,6-diizopropyl-1,4-chinolu (Q4S). Q1G, Q4G i Q4S stanowiły odpowiednio 18,1%, 13,2% i 6,7% metabolitów oznaczonych w moczu przez Favettę i wsp. [47,48]. Glukuronidy i siarczany to metabolity nieaktywne, natomiast 4-hydroksypropofol wykazuje około jednej trzeciej aktywności hipnotycznej propofolu [49]. Po trwającym 2,5 godziny znieczuleniu ogólnym, produkty metabolizmu propofolu obecne były w moczu przez co najmniej 60 h [50]. Stosunek reakcji hydroksylacji propofolu do bezpośredniej glukuronidacji podlega zmienności międzyosobniczej związanej głównie ze zróżnicowaną ekspresją CYP2B6 w populacji ludzkiej i nie zależy od zastosowanej dawki anestetyku [46,48]. Schemat przemian metabolicznych propofolu zachodzących w wątrobie ilustruje Rycina 6.

Całkowity klirens propofolu znacznie przewyższa wątrobowy przepływ krwi [21,51]. Na tej podstawie, biorąc pod uwagę wysoki współczynnik ekstrakcji wątrobowej, wysnuto hipotezę o istnieniu pozawątrobowego metabolizmu anestetyku. Potwierdzeniem tych przypuszczeń stało się wykrycie produktów biotransformacji propofolu w moczu pacjentów poddawanych zabiegom transplantacji wątroby w okresie wyłączenia tego organu z krążenia krwi [52]. W badaniu Takizawy i wsp. klirens ogólnoustrojowy propofolu obniżył się o 42% po resekcji wątroby i zaczął powracać do wartości wyjściowych od momentu przywrócenia krążenia wątrobowego po przeszczepieniu nowego organu. Nie odnotowano istotnych różnic w wartości klirensu ogólnoustrojowego propofolu między pacjentami z niewydolnością wątroby (biorcami) a grupą zdrowych dawców przeszczepu [45]. Lange i wsp. stwierdzili, że klirens wątrobowy propofolu stanowił 44% klirensu ogólnoustrojowego u pacjentów poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego [44]. Wyjaśnienie roli poszczególnych organów w eliminacji propofolu byłoby istotnym czynnikiem wpływającym bezpośrednio na bezpieczeństwo jego stosowania i umożliwiłoby indywidualizację dawkowania u pacjentów w różnych stanach chorobowych lub poddawanych zabiegom chirurgicznym (np. przeszczepu organów) [45].





Rycina 6. Schemat przemian metabolicznych propofolu i struktura metabolitów wydalanych z moczem [53].

Udział aktywności metabolicznej jelita cienkiego oraz nerek w klirensie ogólnoustrojowym propofolu wynosi odpowiednio 10-20% oraz około 27% [45]. W badaniu przeprowadzonym *in vitro* potwierdzono, że cząsteczka propofolu ulega glukuronidacji w tkankach wymienionych narządów [54]. Znacznie większe kontrowersje wzbudza rola płuc w metabolizmie propofolu. Brakuje danych, które pozwoliłyby jednoznacznie rozstrzygnąć czy przyczyną obniżenia stężenia propofolu we krwi po pierwszym przejściu przez płuca jest wyłącznie dystrybucja leku do tkanki płucnej czy również jego biotransformacja w tym narządzie.

He i wsp. oznaczyli w próbkach krwi pobieranych z tętnicy promieniowej stężenia propofolu i zieleni indocyjaninowej po pojedynczym, równoczesnym podaniu anestetyku i barwnika do centralnej żyły. Czas przejścia propofolu przez płuca był istotnie dłuższy niż zieleni indocyjaninowej. Objętość dystrybucji propofolu również okazała się znacznie wyższa niż barwnika. Wyniki te autorzy tłumaczyli dystrybucją propofolu do płuc, a następnie redystrybucją do układu krążenia. Oceniono, iż wychwytowi płucnemu uległo średnio 28,4% dawki propofolu. Porównano także stężenia propofolu w próbkach krwi pobieranych z tętnicy promieniowej i tętnicy płucnej w czasie wlewu propofolu ze stałą szybkością. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między stężeniami leku w próbkach pobieranych równolegle z obu naczyń w stanie stacjonarnym. Podobnie, wartości AUC obliczone dla próbek pochodzących z tętnic promieniowej i płucnej nie różniły się istotnie. Autorzy skonkludowali, iż płuca w znacznym stopniu uczestniczą w procesie dystrybucji, ale nie przyczyniają się do metabolizmu propofolu [55]. Dawidowicz i wsp. porównywali stężenia propofolu i 4-hydroksypropofolu w próbkach osocza pobieranych w stanie stacjonarnym i fazie eliminacji z prawego przedsionka serca oraz tętnicy promieniowej. Stężenia anestetyku w osoczu po przejściu przez płuca były niższe niż w osoczu pobranym z prawego przedsionka serca, zarówno w trakcie wlewu propofolu, jak i po jego zakończeniu. Odwrotną zależność zaobserwowano w przypadku metabolitu propofolu. Zdaniem lubelskich badaczy płuca metabolizują propofol w stopniu zbliżonym do wątroby, a hydroksylacja propofolu do chinolu może nie być jedynym mechanizmem płucnej biotransformacji [56].

### **1.4.3 Eliminacja propofolu**

Propofol w postaci rozpuszczalnych w wodzie metabolitów eliminowany jest z moczem. Jedynie około 0,3% dawki wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej [48]. Dla modelu trójkompartamentowego, u zdrowych ochotników, klirens metaboliczny

propofolu podawanego we wlewie dożylnym w tempie 2,5 mg/kg/h w ciągu godziny po dawce indukcyjnej 1 mg/kg wynosił 1,94 l/min, a klirensy szybkiej i wolnej fazy dystrybucji równe były odpowiednio 2,86 i 0,95 l/min [57]. W modelu dwukompartmetycznym, u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym z powodu tętniaka aorty brzusznej, klirens metaboliczny wynosił 2,64 l/min, a klirens dystrybucji – 0,989 l/min. Klirens ogólnoustrojowy propofolu przyjmuje najczęściej wartości w zakresie 1,5-2,2 l/min i zależy od tempa przemian metabolicznych oraz dystrybucji anestetyku do tkanek [58]. Propofol zmniejsza rzut serca, a w konsekwencji wątrobowy przepływ krwi, przez co wpływa hamująco na swój metabolizm. Efekt ten ulega nasileniu w warunkach śródoperacyjnej hipotermii [59].

Parametrem opisującym proces eliminacji anestetyków stosowanych dożylnie o większym klinicznym znaczeniu niż biologiczny okres półtrwania jest tzw. czynnościowy-kliniczny okres biologicznego półtrwania (CSHT – *context-sensitive half-time*). Jest to czas, po którym stężenie leku w kompartmentcie centralnym w stanie stacjonarnym spada o 50% po zatrzymaniu wlewu. Nie można przewidzieć wartości CSHT na podstawie biologicznego okresu półtrwania, ponieważ zależy ona od złożonej dystrybucji leku. Faza eliminacji propofolu charakteryzuje się długim biologicznym okresem półtrwania wynikającym z powolnej redystrybucji leku z kompartmentu głębokiego (tkanki tłuszczowej), choć wybudzenie pacjenta następuje szybko, nawet po długotrwałej infuzji. CSHT stanowi sprzężenie biologicznego okresu półtrwania z długością wlewu i wyliczany jest na podstawie symulacji komputerowej opartej na znanych parametrach farmakokinetycznych leku [60,61]. CSHT propofolu zależy od długości wlewu i wieku pacjenta. U dzieci w wieku 3-11 lat był dłuższy niż u osób dorosłych i przyjmował różne wartości dla wlewu jedno- i czterogodzinnego [62] (Tabela 1).

Tabela 1. CSHT propofolu u dzieci i dorosłych w zależności od długości infuzji.

	DZIECI		DOROŚLI	
	1 h wlewu	4 h wlewu	1 h wlewu	4 h wlewu
<b>CSHT [min]</b>	10,4	19,6	6,7	9,5

#### 1.4.4 Wpływ otyłości na farmakokinetykę propofolu

Obliczenia uwzględniające modele fizjologiczne, przeprowadzone przez Levitta i Schnidera, wykazały istnienie znacznych różnic w wartościach  $V_{SS}$  propofolu w zależności od udziału tkanki tłuszczowej w masie ciała. U osoby o przeciętnej budowie (20% tłuszczu)  $V_{SS}$  wynosiła około 1500 l. Dla zawartości tłuszczu od 12 do 40%  $V_{SS}$  przyjmowała wartości w przedziale 980 – 3000 l [23].

Servin i wsp. nie stwierdzili istotnych statystycznie różnic w parametrach farmakokinetycznych propofolu między grupą pacjentów otyłych a osób o prawidłowej masie ciała, choć w przytoczonym badaniu pacjenci otyli otrzymali znacznie niższą dawkę anestetyku w przeliczeniu na masę ciała (średnio 13,8 mg/kg) niż grupa kontrolna (21,6 mg/kg). W obu grupach pacjentów stężenie propofolu w osoczu, przy którym następowało otwarcie oczu było zbliżone do 1  $\mu\text{g/ml}$ , jednak czas do otwarcia oczu po zatrzymaniu wlewu propofolu był znacznie krótszy w grupie pacjentów otyłych w porównaniu do pacjentów o prawidłowej masie ciała (odpowiednio 10,38 min i 18,4 min) [63].

Wnioski Servina i wsp. dotyczyły farmakokinetyki propofolu w znieczuleniu ogólnym trwającym około 3 h. Propofol jest lekiem rutynowo stosowanym na oddziałach intensywnej terapii w celu wywołania sedacji. Levitt i Schnider zauważyli, że otyłość nabiera znacznie większego znaczenia klinicznego w przypadku długotrwałego wlewu anestetyku. W trakcie symulacji 10-dniowej infuzji propofolu z szybkością 0,1 mg/kg/min stan stacjonarny został osiągnięty po około 3 dniach od momentu rozpoczęcia wlewu u pacjentów z prawidłową masą ciała, podczas gdy u osób otyłych stężenie propofolu w osoczu rosło aż do momentu zatrzymania wlewu i osiągnęło w tej grupie wyższą wartość. Symulacja dla fazy eliminacji propofolu po 10-dniowym wlewie, przy założeniu identycznego stężenia leku w krwi tętniczej obu grup pacjentów w momencie zatrzymania wlewu, wykazała o 20% większy spadek stężenia propofolu w 60. minucie eliminacji u pacjentów o prawidłowej masie ciała. Wskazane jest monitorowanie stężenia propofolu w osoczu u otyłych pacjentów w czasie długotrwałego wlewu, aby uniknąć przedawkowania i umożliwić szybki powrót świadomości po przerwaniu infuzji [23].

Dostępne obecnie systemy TCI dawkują propofol na podstawie modeli farmakokinetyczno-farmakodynamicznych opracowanych z wykorzystaniem danych uzyskanych u osób zdrowych i nie zapewniają adekwatnego tempa wlewu leku u pacjentów otyłych [64]. Pomiar głębokości hipnozy i sedacji, na przykład metodą

indeksu bispektralnego (BIS – *bispectral index*) może znacząco przyczynić się do podniesienia bezpieczeństwa stosowania propofolu u otyłych pacjentów [65].

#### 1.4.5 Wpływ wieku na farmakokinetykę propofolu

Schematy dawkowania anestetyków opracowane dla osób dorosłych nie są uniwersalne i wymagają modyfikacji uwzględniających odmienne stany fizjologiczne i patologiczne, jakie mogą występować w populacji pacjentów geriatrycznych lub pediatrycznych.

W procesie starzenia się organizmu zachodzi szereg zmian wpływających na dystrybucję, metabolizm i eliminację propofolu. Z wiekiem maleje zawartość wody w ustroju i beztłuszczowa masa ciała oraz wzrasta procentowy udział tkanki tłuszczowej. Zmniejsza się stężenie albumin we krwi, natomiast stężenie  $\alpha_1$ -kwasnej glikoproteiny może być podwyższone w konsekwencji procesów zapalnych. Maleje pojemność minutowa serca, co wpływa na rozmieszczenie leku w tkankach i wątrobowy przepływ krwi, od którego bezpośrednio uzależniony jest klirens metaboliczny propofolu. Spowolnieniu ulega filtracja kłębuszkowa oraz obserwuje się zmniejszony przepływ krwi przez nerki [66,67]. Schüttler i Ihmsen stwierdzili u pacjentów w wieku 60 – 88 lat liniowy spadek klirensu wraz z wiekiem oraz zmniejszoną objętość kompartmentu centralnego w porównaniu do młodszych dorosłych pacjentów [25]. Podobne wyniki przedstawili Kirkpatrick i wsp. [26]. U pacjentów w wieku 65 – 80 lat, względna objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wynosiła 19,6 l a klirens ogólnoustrojowy 1,44 l/min, natomiast w grupie pacjentów w wieku 18 – 35 lat parametry te przyjmowały istotnie wyższe wartości – 26,3 l i 1,79 l/min. CSHT ulega znacznemu wydłużeniu u osób 80-letnich w porównaniu do dzieci i dorosłych w wieku 30 lat. U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zmniejszenie dawki indukcyjnej oraz stosowanie niższego tempa wlewu propofolu w celu podtrzymania znieczulenia ogólnego, adekwatnie do stanu klinicznego pacjenta i wieku, aby uniknąć działań niepożądanych i zbyt głębokiej hipnozy [25].

U dzieci, w porównaniu do osób dorosłych, obserwuje się zwiększoną objętość dystrybucji propofolu w kompartmentcie centralnym w przeliczeniu na kilogram masy ciała [68]. Klirens ogólnoustrojowy wyznaczony przez Katarinę i wsp. w grupie dzieci w wieku 3 – 11 lat równy 34 ml/kg/min również przewyższa wartość 28,3 ml/kg/min wyliczoną przez Servina i wsp. dla dorosłych pacjentów [63,69]. W celu osiągnięcia stężenia propofolu w osoczu na poziomie 1  $\mu\text{g/ml}$  w czasie 15 minut, konieczne jest zastosowanie u dzieci wlewu z szybkością o 50 – 100% wyższą niż u dorosłych [69].

Dzieci w wieku od 1 do 3 lat wymagają zastosowania wyższych dawek propofolu do indukcji i podtrzymania znieczulenia ogólnego niż dorośli i starsze dzieci [70].

Dystrybucja i eliminacja propofolu u noworodków przebiegają inaczej niż u niemowląt i małych dzieci. Farmakokinetyka propofolu u noworodków charakteryzuje się znaczną zmiennością międzyosobniczą, związaną ze zróżnicowanym tempem ontogenezy [71]. W tej grupie wiekowej konieczne jest stosowanie niższych dawek anestetyku. U noworodków między 4. a 25. dniem życia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym oraz klirens stanowiły odpowiednio 32% i 44% wartości tych parametrów u niemowląt, po uwzględnieniu różnic masy ciała [71]. Nie zaleca się stosowania ciągłego wlewu lub podtrzymywania znieczulenia ogólnego wielokrotnymi bolusami propofolu w pierwszych tygodniach życia dziecka [72].

## **1.5 Właściwości farmakodynamiczne i zastosowanie propofolu**

Poza działaniem sedatywnym i hipnotycznym, propofol wykazuje szereg korzystnych właściwości, które warunkują jego zastosowanie u pacjentów w różnym wieku oraz stanie klinicznym.

### **1.5.1 Działanie amnestyczne**

Nordström i Sandin opisali działanie amnestyczne propofolu u 20 pacjentek poddawanych zabiegom urologicznym w znieczuleniu ogólnym propofolem. Wlew anestetyku przerywano ze wskazań chirurgicznych na 5 – 14 minut. W tym czasie nawiązywano z pacjentkami kontakt i proszono o wykonanie prostych poleceń, po czym kontynuowano wlew propofolu. 35% pacjentek zapamiętało bodźce wizualne lub werbalne bądź sam fakt chwilowego odzyskania świadomości [73]. W innym badaniu propofol przy stężeniu w osoczu 0,9 µg/ml wywoływał zaburzenia pamięci rozpoznawczej bez objawów sedacji [74]. W stężeniach 0,3 – 2,5 µg/ml nie wpływał na pamięć roboczą, natomiast przy wyższych dawkach sedacji towarzyszyło upośledzenie funkcji pamięci roboczej [75]. Mechanizm działania amnestycznego propofolu nie został dotąd całkowicie wyjaśniony. Wiąże się je między innymi z oddziaływaniem propofolu na struktury zlokalizowane w płacie ciemieniowym mózgu [74].

### 1.5.2 Działanie anksjolityczne

Podobnie do benzodiazepin, propofol wykazuje działanie przeciwlękowe w dawkach niższych niż wymagane do wywołania sedacji. Efekt ten jest wynikiem nasilania neuroprzeżyźnienia GABA-ergicznego oraz prawdopodobnie interakcji z receptorami serotoninowymi. Pobudzenie układu serotonergicznego odgrywa istotną rolę w patofizjologii zaburzeń lękowych. Propofol hamuje wydzielanie serotoniny w hipokampie [76]. Grouzmann i wsp. stwierdzili istotny spadek stężenia serotoniny w osoczu pacjentów operowanych w znieczuleniu ogólnym propofolem [77].

### 1.5.3 Działanie neuroprotekcyjne

Właściwości neuroprotekcyjne propofolu są szeroko dyskutowanym w literaturze zagadnieniem. Łączono je ze spowalnianiem przez propofol metabolizmu glukozy w komórkach nerwowych mózgu, obniżeniem perfuzji, zużycia tlenu oraz aktywności elektrycznej mózgowia [78–81]. W ostatnich latach badano na modelu zwierzęcym rolę propofolu w regulacji procesu apoptozy neuronów następującej w konsekwencji udaru niedokrwiennego mózgu oraz zespołu poreperfuzyjnego. Propofol hamuje ekspresję genu kodującego kaspazę-3 i indukuje syntezę białka Bcl-2, które zapobiega uwalnianiu z mitochondriów do cytoplazmy czynnika indukującego apoptozę (AIF – *apoptosis inducing factor*) oraz cytochromu c [82]. Zmniejsza także ekspresję proapoptotycznego białka Bax, ograniczając w ten sposób destabilizację zewnętrznej błony mitochondrialnej w neuronach [83]. W terapeutycznych stężeniach propofol inhibuje syntezę białka p53 [84]. Do korzystnych cech propofolu warunkujących jego właściwości neuroprotekcyjne zaliczyć należy także działanie antyoksydacyjne [9].

Choć zaproponowano dotychczas wiele mechanizmów tłumaczących ochronny wpływ znieczulenia propofolem na centralny układ nerwowy, uznaje się, że wciąż wymaga on pełnego wyjaśnienia. Istnieją wątpliwości dotyczące skuteczności stosowania propofolu jako środka neuroprotekcijnego [85]. Propofol ulega szybkiemu metabolizmowi, wybudzaniu ze znieczulenia ogólnego towarzyszy relatywnie niewiele powikłań, a pacjenci wcześniej odzyskują świadomość. Te cechy leku są szczególnie pożądane w neurochirurgii, gdyż ułatwiają przeprowadzenie badania neurologicznego w krótkim czasie od zakończenia zabiegu i zatrzymania wlewu dożylnego propofolu [86].

#### 1.5.4 Działanie antyoksydacyjne

Cząsteczka 2,6-diizopropylfenolu przejawia strukturalne i funkcjonalne podobieństwo do związków z grupy fenoli o działaniu antyoksydacyjnym, między innymi naturalnego antyutleniacza, jakim jest  $\alpha$ -tokoferol (witamina E). Propofol zmiata wolne rodniki, ogranicza peroksydację lipidów i stres oksydacyjny oraz zwiększa stężenie glutationu w tkankach [87,88]. Wykazano, iż w dawce  $4 \text{ mg/kg}\cdot\text{h}^{-1}$  zmniejsza ekspresję NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa B* – jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa B) w nerkach świń, przyczyniając się do zahamowania wydzielania prozapalnych cytokin i powstawania reaktywnych form tlenu, dzięki czemu łagodzi przebieg zespołu poreperfuzyjnego [89]. Podobne wnioski wysnuto na podstawie badania przeprowadzonego *in vitro*, z wykorzystaniem linii ludzkich komórek proksymalnego kanalika nerkowego. Propofol może być w związku z tym szczególnie pożądanym anestetykiem przy zabiegach transplantacji nerek [90]. Z działaniem antyoksydacyjnym propofolu wiążą się również jego właściwości neuroprotecyjne [91].

#### 1.5.5 Działanie bronchodylatacyjne i bronchoprotekcyjne

Propofol zastosowany dożylnie w dawce  $2 \text{ mg/kg}$  u pacjentów wentylowanych mechanicznie z powodu zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc istotnie zwiększał podatność dynamiczną płuc, natomiast zmniejszał opór dróg oddechowych i szczytowe ciśnienie wdechowe [92]. Efekt bronchodylatacyjny propofolu ułatwia intubację i ekstubację [93]. Jest on wynikiem bezpośredniej relaksacji mięśni gładkich dróg oddechowych oraz działania wagolitycznego anestetyku [94–96]. W badaniach przeprowadzonych u pacjentów pediatrycznych, propofol w dawkach subanestetycznych łagodził kaszel występujący w czasie wybudzania ze znieczulenia ogólnego sewofluranem oraz minimalizował ryzyko wystąpienia laryngospazmu w konsekwencji ekstubacji [97].

Jednym z kluczowych etapów w trakcie zabiegów lobektomii oraz pneumonektomii jest przejście na wentylację jednego płuca (OLV – *one lung ventilation*). Zmiana ta wywołuje w wentylowanym płucu reakcje o charakterze zapalnym. Dochodzi do intensyfikacji wydzielania cytokin oraz migracji leukocytów. Wybór propofolu do znieczulenia ogólnego skutkowało istotnie wyższą liczbą granulocytów oraz różnicami w stężeniach markerów stanu zapalnego w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych w porównaniu do grupy pacjentów znieczulanych desfluranem. Kliniczne znaczenie odmiennego wpływu anestetyków na przebieg reakcji zapalnej w obrębie dróg oddechowych w okresie okołoperacyjnym wymaga wyjaśnienia [98].



Dodatkową korzyścią wynikającą ze stosowania propofolu do indukcji i podtrzymania znieczulenia ogólnego jest eliminacja narażenia personelu medycznego na działanie gazów anestetycznych [99,100]. Choć brakuje wiarygodnych doniesień na ten temat, wydaje się, że szczególnie narażone na anestetyki wziewne mogą być zespoły przeprowadzające zabiegi torakochirurgiczne, podczas których dochodzi do przerywania ciągłości tkanek dolnych dróg oddechowych.

### **1.5.6 Wpływ na proces krzepnięcia krwi**

Propofol w stężeniach terapeutycznych (5 i 10 µg/ml) hamował agregację płytek krwi indukowaną przez mediatory stanu zapalnego: kwas lizofosfatydowy (LPA), czynnik aktywujący płytki (PAF – *platelet-activating factor*) oraz tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). Siła inhibicji rosła wraz z dawką anestetyku [101].

### **1.5.7 Działanie przeciwwymiotne**

Zastosowanie propofolu do indukcji i podtrzymania znieczulenia ogólnego wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia pooperacyjnych nudności i wymiotów (PONV – *postoperative nausea and vomiting*) w porównaniu do innych anestetyków. Działanie antiemetogenne propofolu występuje już przy stężeniu w osoczu ok. 350 ng/ml, zbyt niskim, aby wywołać sedację [102–104].

Anestetyk ten wykazuje bezpośrednie działanie przeciwwymiotne, choć jego dokładny mechanizm wciąż wymaga wyjaśnienia [105]. Prawdopodobnie jest ono efektem interakcji z układem dopaminergicznym, limbicznym i serotonergicznym [91]. Propofol pośrednio hamuje czynność układu limbicznego i zmniejsza wrażliwość ośrodka wymiotnego [106]. Jest inhibitorem receptorów D<sub>2</sub> oraz 5-HT<sub>3</sub> [91,107].

Propofol w niskiej dawce w połączeniu z deksametazonem działa silniej przeciwwymiotnie niż propofol lub deksametazon stosowane w monoterapii [108–111].

### **1.5.8 Działanie immunomodulacyjne**

Propofol wpływa na syntezę cytokin. U krytycznie chorych pacjentów stwierdzono w osoczu podwyższone stężenia interleukiny-1β, interleukiny-6 oraz czynnika martwicy nowotworów-α (*tumor necrosis factor - alpha* - TNF-α). Propofol zmniejsza także stężenie interleukiny-2, interleukiny-8 oraz zwiększa produkcję interferonu-γ (IFN-γ). IFN-γ uczestniczy w powstawaniu limfocytów pomocniczych Th1, które aktywują

cytotoksyczne limfocyty T, odgrywające kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej wywołanej procesem onkogenezy [112].

Substancje pomocnicze wchodzące w skład emulsji propofolu także wykazują aktywność względem układu odpornościowego. Olej sojowy zawiera znaczne ilości kwasu linolowego, długołańcuchowego wielonienasyconego kwasu tłuszczowego omega-6 oraz mniejszą ilość długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3. Związki te wpływają na syntezę i wydzielanie cytokin, wolnych rodników i innych mediatorów stanu zapalnego [9,113].

Działanie immunomodulacyjne propofolu może mieć większe znaczenie kliniczne u pacjentów z zaburzeniami odporności poddawanych długotrwałej sedacji w przebiegu zakażeń, choroby nowotworowej oraz po urazach, niż w przypadku trwającego krócej znieczulenia ogólnego [112]. Ze względu na działanie wzmagające odporność przeciwko komórkom nowotworowym sugeruje się, że propofol może być anestetykiem stosowanym z wyboru u pacjentów onkologicznych [91].

## **1.6 Działania niepożądane propofolu**

### **1.6.1 Ból w miejscu wstrzyknięcia**

Około 3 na 5 pacjentów doświadcza bólu w miejscu iniekcji propofolu i średnio 1 na 3 ocenia tę dolegliwość jako silną lub nie do zniesienia. Niektórzy pacjenci opisują indukcję znieczulenia ogólnego propofolem jako najbardziej bolesną procedurę w całym okresie okołoperacyjnym. Podanie anestetyku do małych naczyń krwionośnych zazwyczaj wiąże się z większym dyskomfortem niż do żył o większej średnicy [114]. Analiza przypadków ponad 25000 pacjentów opisanych na przestrzeni 25 lat pozwoliła na wyłonienie najskuteczniejszych metod zapobiegania bolesnej iniekcji propofolu. Spośród metod nefarmakologicznych autorzy metaanalizy zalecają wybór żyły odpromieniowej zamiast żył grzbietowych śródreźca. Za nieskuteczne uznano schładzanie propofolu do 4°C, podawanie leku w temperaturze pokojowej oraz modyfikacje tempa iniekcji. Do skutecznych interwencji farmakologicznych zalicza się stosowanie mieszaniny propofolu z lidokainą, wcześniejsze znieczulenie miejscowe lidokainą oraz premedykację małymi dawkami analgetyków opioidowych [115].

### 1.6.2 Działanie depresyjne na układ krążenia

Hipotensja jest częstym efektem obserwowanym w konsekwencji wprowadzenia do znieczulenia ogólnego, wyraźnie nasilonym w czasie 5 – 10 minut po dawce indukcyjnej. Wśród czynników istotnie zwiększających ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego w czasie indukcji znieczulenia ogólnego wymienia się wiek  $\geq 50$  lat, wcześniejsze niedociśnienie tętnicze oraz stosowanie propofolu, szczególnie w połączeniu z opioidowymi analgetykami [116]. Podczas znieczulenia ogólnego propofolem obniżeniu ciśnienia tętniczego najczęściej towarzyszy bradykardia. Wyłączenie mechanizmu wzajemnej kompensacji parametrów hemodynamicznych tłumaczy się zależnym od dawki zmniejszeniem wrażliwości baroreceptorów przez propofol [117]. W badaniu Sato i wsp. średni czas, jaki upływał od momentu zatrzymania wlewu propofolu do pełnego powrotu funkcji baroreceptorów, wynosił 60 minut [118]. Brak odruchowej tachykardii w odpowiedzi na spadek ciśnienia tętniczego może mieć działanie kardioprotekcyjne dzięki zmniejszeniu zużycia tlenu przez kardiomiocyty [19,119]. Efekt hipotensyjny propofolu jest wynikiem działania wazodylatacyjnego związanego z blokowaniem kanałów wapniowych w mięśniówce gładkiej naczyń krwionośnych [120]. Przy niższych stężeniach anestetyku dominuje wenodylatacja, natomiast przy wyższych dawkach dochodzi także do zwiększenia objętości tętnic [121,122]. Bolus propofolu w dawce indukcyjnej 2 mg/kg przed zabiegiem pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG – *coronary artery bypass graft*), powodował spadek średniego ciśnienia tętniczego (MAP – *mean arterial pressure*) o 26% oraz istotne zmniejszenie systemowego oporu naczyniowego (SVR – *systemic vascular resistance*) [123]. Działanie inotropowe ujemne propofolu wielokrotnie opisywano na podstawie badań z wykorzystaniem modelu zwierzęcego, jak i ludzkich kardiomiocytów [124–126].

Stosowanie niższego tempa wlewu propofolu oraz zapewnienie optymalnej podaży płynów infuzyjnych pozwala na ograniczenie efektu hipotensyjnego, jednak nie eliminuje go całkowicie [122,127].

### 1.6.3 Zwiększenie ryzyka zakażeń

Preparaty propofolu, ze względu na postać leku, są szczególnie podatne na rozwój zanieczyszczeń mikrobiologicznych. Emulsja typu o/w, zawierająca glicerol, kwas oleinowy, lecytynę i olej sojowy, stanowi medium sprzyjające szybkiemu namnażaniu bakterii i grzybów chorobotwórczych oraz produkcji endotoksyn. Jako najczęstszą

przyczynę rozprzestrzeniania zakażeń szpitalnych związanych z używaniem propofolu wskazywano zaniedbania personelu anestezyjologicznego, m.in. zbyt długie przechowywanie otwartych fiolek anestetyku, stosowanie jednej strzykawki dla kilku pacjentów czy niezachowanie zasad aseptyki podczas przygotowania leku do podania [128–132].

Dostępne są emulsje propofolu konserwowane dodatkiem 0,005% wersenianu disodowego ( $\text{Na}_2\text{EDTA}$ ). Zapewniają lepszą stabilność mikrobiologiczną i umożliwiają zużycie zawartości fiołki w ciągu 12 godzin od momentu wkłucia igły. Analiza danych dotyczących częstotliwości występowania zakażeń przed i po wprowadzeniu na oddziały szpitalne preparatów propofolu z  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  wykazała znaczny spadek liczby pojedynczych przypadków zakażeń oraz nie odnotowano nowych przypadków zakażeń zbiorowych [133].

EDTA chelatuje wapń, cynk, kobalt, magnez, miedź czy żelazo i istnieją obawy, że może zaburzać homeostazę tych pierwiastków w organizmie. Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań nie potwierdziły spadku stężeń jonów wapniowych i magnezowych w osoczu. Stwierdzono przyspieszoną eliminację z moczem cynku i żelaza oraz niższe stężenie jonów cynkowych w osoczu pacjentów otrzymujących wlew propofolu konserwowanego  $\text{Na}_2\text{EDTA}$ . Nie zaobserwowano jednak objawów niedoboru pierwiastków śladowych, a dla wyjaśnienia klinicznego znaczenia tego efektu potrzeba dalszych badań [134–138].

#### **1.6.4 Hipertriglicerydemia**

Hipertriglicerydemia stanowi często opisywane działanie niepożądane, zwykle związane z długotrwałym wlewem propofolu. Wzrost stężenia lipidów we krwi związany jest z zawartością oleju sojowego w emulsji. Ryzyko wystąpienia hipertriglicydemii rośnie wraz z wiekiem pacjentów, czasem pobytu na oddziale intensywnej terapii oraz długością infuzji propofolu [139]. W przypadku sedacji z wykorzystaniem propofolu, trwającej dłużej niż 72 godziny, należy monitorować stężenie triglicerydów we krwi. Wybór preparatu propofolu o stężeniu 2% zamiast 1% zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń lipidowych [140].

#### **1.6.5 Zmiany nastroju, pobudzenie, halucynacje**

Propofol wykazuje działanie euforyczne i może powodować odhamowanie zachowań seksualnych. Opisywano przypadki erotycznych halucynacji i prób nawiązania przez

pacjentów kontaktu fizycznego z anestezjologiem w trakcie sedacji lub podczas wybudzania ze znieczulenia ogólnego. Większość pacjentów nie pamiętała tych incydentów po całkowitym odzyskaniu świadomości i deklarowała świetne samopoczucie. Ze względu na bardzo szybkie wybudzanie ze znieczulenia propofolem, możliwe jest zachowanie snów w pamięci. Dla niektórych osób wyimaginowane obrazy stały się źródłem traumy i niejednokrotnie kierowano pozwy przeciwko personelowi medycznemu z powodu rzekomego wykorzystania seksualnego pacjentów. Proponowanym, choć w praktyce trudnym do zrealizowania rozwiązaniem pozwalającym uniknąć nieuzasadnionych oskarżeń, może być wybór anestezjologa tej samej płci, co pacjent lub obecność osoby trzeciej w trakcie znieczulenia ogólnego i sedacji [141–143].

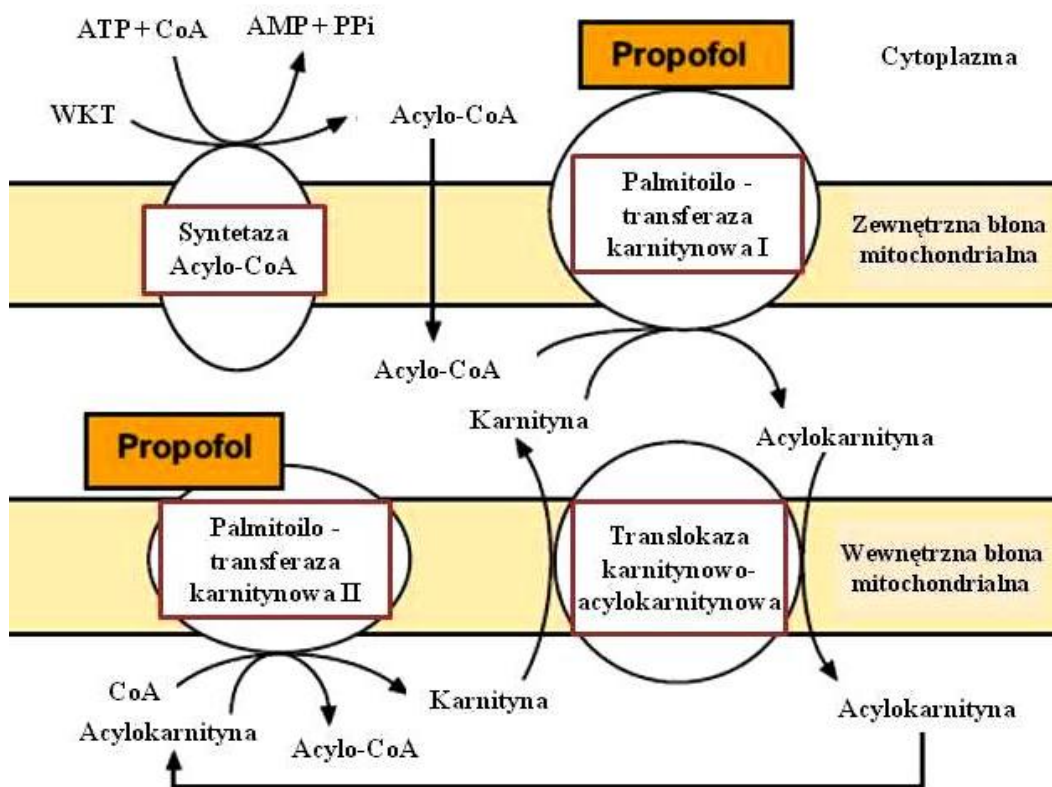
### 1.6.6 Zespół propofolowy

Zespół propofolowy (*propofol infusion syndrome* – PRIS) to rzadko występujące, poważne powikłanie wlewu dożylnego propofolu, związane z wysoką śmiertelnością. Po raz pierwszy został opisany na początku lat 90. XX wieku u dzieci, które zmarły w następstwie kilkudniowej sedacji propofolem [144]. PRIS stanowi kombinację zaburzeń metabolicznych i niewydolności wielonarządowej. Do najczęstszych objawów zespołu propofolowego zalicza się postępującą niewydolność krążeniową, bradyarytmię, hepatomegalię, kwasicę metaboliczną, rabdomiolizę mięśni szkieletowych oraz mięśnia sercowego, niewydolność nerek, lipemię i hiperkaliemię [9,144,145].

Wśród czynników predysponujących do wystąpienia PRIS wymienia się przede wszystkim długi czas trwania i wysokie tempo wlewu propofolu, niedożywienie pacjentów oraz urazy głowy. Retrospektywna analiza 67 przypadków pacjentów neurochirurgicznego oddziału intensywnej terapii w wieku 16 – 55 lat poddawanych sedacji propofolem, przeprowadzona przez Cremera i wsp. wykazała, że 7 z nich zmarło wskutek zespołu propofolowego. Dawka propofolu wynosiła w tej grupie  $6,5 \pm 0,8 \text{ mg/kg}\cdot\text{h}^{-1}$ , a zgon następował średnio po 91 h trwania sedacji. We wszystkich 7 przypadkach wlew dożylny propofolu z szybkością przekraczającą  $5 \text{ mg/kg}\cdot\text{h}^{-1}$  trwał ponad 58 h. 60 pacjentów, którzy przeżyli, otrzymywało średnio  $4,8 \pm 1,6 \text{ mg/kg}\cdot\text{h}^{-1}$  propofolu, a średni czas trwania wlewu był nieco dłuższy niż w poprzedniej grupie. Nie stwierdzono PRIS u pacjentów otrzymujących wlew propofolu w tempie niższym niż  $5 \text{ mg/kg}\cdot\text{h}^{-1}$ , natomiast wystąpił on u 3 z 18 (17%) pacjentów przy szybkości wlewu  $5 - 6 \text{ mg/kg}\cdot\text{h}^{-1}$  oraz u 4 z 13 (31%) powyżej  $6 \text{ mg/kg}\cdot\text{h}^{-1}$ . Autorzy badania nie zalecają stosowania wlewu propofolu

z szybkością przekraczającą  $5 \text{ mg/kg}\cdot\text{h}^{-1}$  do długotrwałej sedacji na oddziale intensywnej terapii [146].

Propofol wywołuje zaburzenia metabolizmu kwasów tłuszczowych poprzez inhibicję palmitoilotransferazy karnitynowej I, czego konsekwencją jest zahamowanie transportu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do wnętrza mitochondrium, gdzie podlegają  $\beta$ -oksydacji (Rycina 7) [145,147]. Wzrost stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi uważany jest za jeden z głównych czynników odpowiedzialnych za występowanie arytmii w PRIS [148]. W badaniach przeprowadzonych na modelu zwierzęcym wykazano upośledzenie transportu elektronów na wewnętrznej błonie mitochondrialnej komórek serca i mięśni szkieletowych przez 2,6-diizopropylfenol [149,150].



Rycina 7. Wpływ propofolu na metabolizm kwasów tłuszczowych.

Właściwy stan odżywienia pacjenta jest niezwykle istotnym czynnikiem determinującym powodzenie terapii. Szczególnie narażeni na niedożywienie szpitalne są pacjenci w okresie pooperacyjnym, chorzy gorączkujący po urazach i w przebiegu infekcji oraz otrzymujący wlewy dożylnie dłużej niż 10 dni [151]. Niezaspokojenie zapotrzebowania kalorycznego organizmu w czasie leczenia, a zwłaszcza niewystarczająca podaż węglowodanów, skutkuje wykorzystaniem zgromadzonego w wątrobie glikogenu,

a następnie intensyfikacją oksydacji tłuszczów jako źródła energii. Niezbędne jest więc prawidłowe funkcjonowanie systemu transportu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do macierzy mitochondrialnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu propofolowego jest szczególnie wysokie u dzieci, ze względu na mniejsze i szybciej wyczerpujące się zasoby glikogenu oraz konieczność stosowania wyższych dawek propofolu w przeliczeniu na kilogram masy ciała w porównaniu do dorosłych.

Urazy głowy stanowią kolejny istotny czynnik ryzyka wystąpienia zespołu propofolowego. Często praktyką jest stosowanie wyższych dawek propofolu, typowych dla znieczulenia ogólnego ( $4 - 12 \text{ mg/kg}\cdot\text{h}^{-1}$ ), przede wszystkim w celu obniżenia wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego. Niewydolność serca oraz kwasica metaboliczna mogą zostać nasilone lub bezpośrednio wywołane przez duże dawki leków wazopresyjnych, podawanych dla utrzymania właściwej perfuzji mózgu. Stosowanie wazopresorów wiąże się z ograniczeniem trzewnego krążenia krwi i może skutkować wzrostem stężenia propofolu w kompartmentcie centralnym [146,152].

W przypadku zdiagnozowania PRIS należy bezwzględnie przerwać wlew propofolu. Leczenie polega na stabilizacji parametrów hemodynamicznych z wykorzystaniem rutynowych procedur postępowania na oddziałach intensywnej terapii, jednak bradykardia występująca w zespole propofolowym jest często oporna na katecholaminy i zewnętrzną elektrostymulację serca. Zaleca się pozajelitową podaż węglowodanów w dawce  $6 - 8 \text{ mg/kg}\cdot\text{min}^{-1}$  oraz hemodializę lub hemofiltrację w celu eliminacji propofolu i jego metabolitów z krążenia. Konieczne jest również wyrównanie kwasicy metabolicznej [147].

## **1.7 Interakcje propofolu**

Dotychczas nie udało się opracować idealnego anestetyku, który zapewniałby wszystkie komponenty znieczulenia ogólnego: hipnozę, analgezję, amnezję, rozluźnienie mięśni szkieletowych i zniesienie odruchów przy jednoczesnym zachowaniu wydolności hemodynamicznej i oddechowej pacjenta [153]. Mimo wielu korzystnych cech, propofol nie wykazuje dostatecznego działania przeciwbólowego i wymaga łączenia z lekami miejscowo znieczulającymi lub analgetykami opioidowymi w czasie inwazyjnych zabiegów diagnostycznych bądź interwencji chirurgicznych. Te i inne leki stosowane w okresie okołoperacyjnym lub podczas sedacji na oddziale intensywnej terapii, mogą wpływać na proces dystrybucji, biotransformacji oraz eliminacji propofolu lub modyfikować jego działanie wskutek interakcji farmakodynamicznych.

### 1.7.1 Interakcje farmakokinetyczne

Istnieją liczne doniesienia dotyczące wzajemnych oddziaływań propofolu i analgetyków opioidowych, skutkujących zmianami w procesie dystrybucji i eliminacji propofolu oraz metabolizmu opioidów. Alfentanyl przy stężeniu w osoczu równym 40 ng/ml, podawany łącznie z propofolem w postaci wlewu dożylnego, powodował wzrost stężenia propofolu o 22% w porównaniu do wlewu samego propofolu w tym samym tempie. Stężenie alfentanylu w osoczu także było wyższe w skojarzeniu z propofolem niż w przypadku infuzji wyłącznie opioidu [154]. U pacjentów poddawanych cholecystektomii, sklasyfikowanych według skali Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego (*American Society of Anesthesiology*) jako ASA I-II, alfentanyl powodował obniżenie klirensu i objętości dystrybucji propofolu w stanie stacjonarnym silniej niż remifentanyl [155]. Szybkość biotransformacji propofolu w wątrobie zależy od przepływu krwi przez ten narząd. Analgetyki opioidowe obniżają częstotliwość akcji serca, a w konsekwencji rzut serca. Opisano spadek klirensu oraz objętości dystrybucji propofolu w kompartmentcie peryferyjnym w obecności alfentanylu. Analiza zastosowanego w badaniu modelu farmakokinetycznego wykazała istnienie ścisłego związku między podaniem opioidu, parametrami hemodynamicznymi oraz stężeniem propofolu w osoczu [156]. U pacjentek, które w ramach premedykacji otrzymały dożylnie fentanyl w dawce 2 µg/kg, średnie stężenia propofolu w zebranych próbkach osocza po jednorazowym bolusie były o około 50% wyższe niż u pacjentek, którym nie podano fentanylu [51]. *In vitro*, propofol hamował przemiany metaboliczne alfentanylu i sufentanylu zachodzące w mikrosomach ludzkiej i świńskiej wątroby [157]. Propofol jest inhibitorem izoenzymów 1A2, 2C9, 2D6 i 3A4 cytochromu P450 [158]. Analgetyki opioidowe, między innymi alfentanyl i fentanyl, utleniane przy udziale CYP3A4, stosowane łącznie z propofolem ulegają wolniejszej biotransformacji w wątrobie i osiągają wyższe stężenia w osoczu [153,159,160].

W przypadku leków charakteryzujących się wysokim współczynnikiem ekstrakcji wątrobowej (> 0,8), klirens jest proporcjonalny do przepływu krwi przez wątrobę i rzutu serca. Propofol stanowi przykład anestetyku, który poprzez działanie kardiodepresyjne zmniejsza swój własny klirens. Podczas wlewu propofolu z wykorzystaniem systemu TCI, rzeczywiste stężenie propofolu oznaczone w osoczu coraz bardziej przewyższało stężenie symulowane przez pompę w miarę zwiększania zaprogramowanego stężenia docelowego [161].



Bardzo prawdopodobne jest wystąpienie interakcji propofolu z midazolamem, benzodiazepiną szeroko stosowaną w premedykacji oraz w celu wywołania sedacji u pacjentów oddziałów intensywnej terapii. Midazolam zmniejsza klirens metaboliczny oraz klirensy dystrybucji propofolu. Obniża ciśnienie tętnicze krwi, redukując tym samym wątrobowy przepływ krwi i tempo biotransformacji propofolu. Stężenie propofolu w badaniu Vuyk'a i wsp. wzrosło o 25% po łącznym zastosowaniu z midazolamem [57,162]. Z drugiej strony, propofol w stopniu zależnym od stężenia zmniejsza klirens i objętość dystrybucji midazolamu w kompartmentcie centralnym. Efekt ten prawdopodobnie ma związek z inhibicją przez propofol izoenzymu CYP3A4, którego substratem jest midazolam [162,163].

Propofol często łączony jest z lekami miejscowo znieczulającymi w trakcie zabiegów wykonywanych w znieczuleniu zewnątrzoponowym. W stężeniu 5 µg/ml, propofol wywoływał spowolnienie metabolizmu lidokainy w mikrosomach ludzkiej wątroby o 50%, prawdopodobnie w wyniku inhibicji CYP3A4 [164]. Podobne działanie propofolu opisano również w stosunku do ropiwakainy [165].

Ketoprofen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, szeroko stosowanym w okresie okołoperacyjnym w celu łagodzenia dolegliwości bólowych. *In vitro* wykazano silną, niekompetycyjną inhibicję UDP-glukuronylotransferazy przez ketoprofen. Stwarza to ryzyko wystąpienia interakcji z propofolem, skutkującej spowolnieniem drugiej fazy biotransformacji anestetyku i nasileniem jego działania [166].

### **1.7.2 Interakcje farmakodynamiczne**

Analgetyki opioidowe wykazują synergizm działania z propofolem i pozwalają na zmniejszenie dawki indukcyjnej propofolu podczas wprowadzania pacjenta w stan znieczulenia ogólnego. Niższa dawka propofolu stosowana w takim skojarzeniu zwykle nie zapewnia jednak większej stabilności hemodynamicznej, ponieważ opioidy potęgują działanie depresyjne propofolu na układ krążenia w stopniu zbliżonym do nasilania przez nie efektu sedatywno-hipnotycznego. Fentanyl obecny w osoczu w stężeniu 3 ng/ml obniża o 40% stężenie propofolu wywołujące utratę świadomości u 50% pacjentów (EC<sub>50</sub>). Nawet w niskich stężeniach, charakterystycznych dla sedacji (0,1 – 1 µg/ml), propofol skutecznie łagodzi nudności i wymioty wywołane przez alfentanyl [153]. Lysakowski i wsp. badali wpływ premedykacji fentanylem, alfentanylem, remifentanylem i sufentanylem na stężenie propofolu oraz wartość indeksu bispektralnego mierzone w momencie utraty świadomości (LOC – *loss of consciousness*). Wszystkie opioidy wykazywały synergistyczne działanie

z propofolem i moment LOC występował przy niższych stężeniach propofolu niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo zamiast analgetyku. Nasilenie działania hipnotycznego propofolu nie znalazło odzwierciedlenia w wartościach parametru BIS, które w momencie LOC w grupach otrzymujących wlew dożylny jednego z opioidów były istotnie wyższe w porównaniu do placebo [167].

Synergizm efektów propofolu i analgetyków opioidowych obserwuje się również w trakcie działań chirurgicznych. W miarę zwiększania stężenia fentanylu w osoczu od 0 do 3 ng/ml, stężenie propofolu, przy którym następuje zniesienie odruchów wywołanych nacięciem skóry u 50% pacjentów ( $EC_{50INC}$ ) stopniowo malało. Przy stężeniach fentanylu przekraczających 3 ng/ml występuje tak zwany efekt sufitowy i dalsze zwiększanie dawki opioidu nie wpływa na  $EC_{50INC}$  propofolu [168]. Pięciokrotne zwiększenie stężenia propofolu w osoczu, z 2 do 10  $\mu\text{g/ml}$ , ponad dziesięciokrotnie zmniejszało zapotrzebowanie na alfentanyl u kobiet poddawanych zabiegom ginekologicznym. Istnieje zależność między stężeniami propofolu i analgetyków opioidowych w osoczu a czasem wybudzenia ze znieczulenia ogólnego. Im wyższe jest stężenie opioidu, tym do niższej wartości musi spaść stężenie propofolu [169].

Stwierdzono, iż domięśniowe podanie leków miejscowo znieczulających pozwala obniżyć dawkę indukcyjną oraz podtrzymującą propofolu. Zastosowanie bupiwakainy w skojarzeniu z propofolem wiązało się z większą stabilnością hemodynamiczną w porównaniu do lidokainy. Synergistyczne działanie hipnotyczne wspomnianych grup leków prawdopodobnie wynika z indukcji układu GABA-ergicznego zarówno przez propofol, jak i leki miejscowo znieczulające [170,171].

Wzajemne nasilenie działania sedatywno-hipnotycznego propofolu i benzodiazepin jest wynikiem interakcji farmakokinetycznych na etapie metabolizmu wątrobowego oraz interakcji farmakodynamicznych, polegających na synergistycznym oddziaływaniu na receptor  $GABA_A$ . Choć w praktyce klinicznej częściej kojarzy się propofol z analgetykami opioidowymi, zaobserwowano korzystne efekty łącznego podania midazolamu i propofolu w czasie indukcji i podtrzymania znieczulenia ogólnego u pacjentów poddawanych krótkim zabiegom chirurgicznym. Oprócz możliwości zastosowania niższych dawek hipnotyków, stwierdzono skuteczniejsze działanie amnestyczne połączenia propofolu z midazolamem w porównaniu do znieczulenia wyższą dawką propofolu, przy zachowaniu zbliżonych parametrów wybudzania pacjentów i braku nasilenia działań niepożądanych [172]. Podobnie, w grupie pacjentów powyżej 70. roku życia, poddawanych sedacji podczas inwazyjnych zabiegów diagnostycznych, skojarzony

wlew dożylny midazolamu i propofolu umożliwił redukcję dawek anestetyków. Stwierdzono także większą wrażliwość osób po 70. roku życia na działanie propofolu w porównaniu do grupy kontrolnej o niższej średniej wieku [173].

Trwają badania nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania melatoniny w premedykacji. Podanie doustne neurohormonu w dawce 0,2 mg/kg pozwalało znacznie zmniejszyć dawkę indukcyjną propofolu. Melatonina zwiększa stężenie kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego w centralnym układzie nerwowym, wykazując synergizm działania z propofolem oraz innymi lekami sedatywnymi i hipnotycznymi [174,175].

## 2. ZNIECZULENIE OGÓLNE

Przez znieczulenie ogólne rozumiany jest wywołany u pacjenta farmakologicznie stan utraty świadomości, umożliwiający przeprowadzenie zabiegów operacyjnych lub inwazyjnych procedur diagnostycznych z zachowaniem maksymalnego możliwego do zapewnienia bezpieczeństwa i komfortu pacjenta. Podstawowymi komponentami znieczulenia ogólnego (anestezji) są:

- hipnoza – zniesienie świadomości,
- amnezja – utrata percepcji aktualnych zdarzeń oraz zdolności ich zapamiętywania,
- analgezja – zniesienie czucia bólu,
- tłumienie autonomicznej odpowiedzi na bodźce,
- zwiotczenie mięśni szkieletowych.

Anestezja ma na celu zniesienie, osłabienie lub modyfikację reakcji chorego na stres operacyjny. Niezbędnym warunkiem jest jednak odwracalność wspomnianych efektów. W przebiegu znieczulenia ogólnego wyróżnia się 3 zasadnicze etapy:

- indukcję – wprowadzenie do znieczulenia,
- podtrzymanie znieczulenia ogólnego,
- wybudzanie ze znieczulenia.

Każdy z wymienionych okresów wiąże się z ryzykiem. W czasie indukcji dochodzi do nagłej zmiany funkcjonowania układu krążenia oraz niewydolności oddechowej. Wybudzaniu towarzyszy przywracanie organizmowi własnych mechanizmów regulacji ustroju, często w warunkach jego obciążenia wskutek przebytego zabiegu. Zazwyczaj w okresie podtrzymania znieczulenia ogólnego ryzyko anestezjologiczne jest nieco niższe, ze względu na stabilizację i ciągłe monitorowanie funkcji życiowych [176].

### 2.1 Znieczulenie ogólne całkowicie dożylnie

Znieczulenie ogólne całkowicie dożylnie (TIVA – *total intravenous anaesthesia*) to technika polegająca na zapewnieniu wszystkich składowych anestezji z wykorzystaniem wyłącznie leków podawanych dożylnie. Bezpieczeństwo stosowania i popularność TIVA znacznie wzrosły wraz z pojawieniem się nowych, krótko i szybko działających hipnotyków i analgetyków, a wśród nich przede wszystkim propofolu i remifentanylu.

Połączenie propofolu z krótko działającymi analgetykami opioidowymi oraz środkami zwiotczającymi mięśnie poprzecznie prążkowane zapewnia zazwyczaj stabilny przebieg znieczulenia ogólnego i ułatwia sterowanie głębokością anestezji. Propofol charakteryzuje się znacznie krótszym CSHT w porównaniu do hipnotyków starszej generacji, jak metoheksytal czy tiopental i w przeciwieństwie do nich nie ulega kumulacji, gwarantując szybkie wybudzenie pacjenta nawet po długotrwałym wlewie [177].

Spośród dostępnych obecnie syntetycznych analgetyków opioidowych, analogów fentanylu, remifentanyl jest najbardziej pożądanym składnikiem przeciwbólowym w TIVA. Choć po jednorazowym podaniu dożylnym alfentanyl wykazuje krótsze działanie, właściwości farmakokinetyczne, efekt oraz nasilenie działań niepożądanych remifentanylu są bardziej przewidywalne. Biotransformacja fentanylu, alfentanylu i sufentanylu uzależniona jest od aktywności enzymów wątrobowych, dlatego ich klirens może ulegać znacznym zmianom w wyniku stanów chorobowych, niewydolności narządów czy interakcji z innymi lekami. Stwarza to ryzyko spowolnienia eliminacji i kumulacji wymienionych analgetyków, szczególnie u krytycznie chorych pacjentów. Remifentanyl jako jedyny metabolizowany jest przez niespecyficzne esterazy w osoczu i tkankach. Enzymy te uczestniczą w wielu etapach metabolizmu komórkowego i nie opisano dotąd stanu chorobowego, który istotnie wpływałby na eliminację remifentanylu [178]. CSHT remifentanylu wynosi od 3 do 4 minut, niezależnie od długości wlewu. Fentanyl i jego pozostałe analogi w miarę wydłużania czasu wlewu wykazują coraz dłuższe działanie i tendencję do kumulacji [179].

Znieczulenie ogólne całkowicie dożylnie pozwala na zastosowanie wentylacji mieszaniną gazów o wysokim stężeniu tlenu, co wykorzystuje się między innymi w torakochirurgii podczas wentylacji jednego płuca, w trakcie bronchoskopii, u pacjentów zagrożonych hipoksemią oraz niedokrwieniem mózgu. TIVA zalecana jest między innymi w kardio- i neurochirurgii oraz w sytuacji, gdy istnieją przeciwwskazania do stosowania anestetyków wziewnych. Do niewątpliwych zalet TIVA należy niższe ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów pooperacyjnych oraz redukcja narażenia personelu medycznego na działanie hipnotyków w porównaniu do anestetyków wziewnych [177].

Choć nie istnieją jednoznaczne wytyczne dotyczące postępowania anestezjologicznego u pacjentów onkologicznych, obecnie nie ulega wątpliwości, że wybór anestetyku oraz optymalny przebieg znieczulenia należą do istotnych czynników wpływających na rokowania pooperacyjne. Limfocyty T pomocnicze CD4+, limfocyty T cytotoksyczne CD8+ oraz komórki NK stanowią naturalną linię obrony organizmu przed rozwojem

nowotworu. Reakcja zapalna wywołana działaniami chirurgicznymi, niektóre leki znieczulające oraz nieumiejętne prowadzenie znieczulenia, mogą osłabiać odpowiedź immunologiczną mediowaną aktywnością wymienionych komórek oraz uruchamiać mechanizmy immunosupresji, co skutkuje wzrostem ryzyka nawrotu choroby lub wystąpienia przerzutów po zabiegu. Znieczulenie ogólne całkowicie dożylnie propofolem, stosowanie inhibitorów cyklooksygenazy oraz leków miejscowo znieczulających, wymienia się wśród interwencji ograniczających negatywne skutki immunosupresji w okresie okołoperacyjnym. Do czynników pogarszających rokowania należą: stosowanie anestetyków wziewnych, podawanie dożylnie morfiny, zbędne przetaczanie krwi, niedociśnienie tętnicze, hiperglikemia, hipoksja śródoperacyjna i hipotermia [180].

## 2.2 Metody monitorowania głębokości znieczulenia ogólnego

Zapewnienie optymalnej głębokości znieczulenia ogólnego jest kluczowym czynnikiem decydującym o bezpieczeństwie i komforcie pacjenta, ale i wyzwaniem dla anestezjologa. Podanie zbyt niskiej dawki anestetyków może stać się przyczyną przebudzeń śródoperacyjnych (ang. *anaesthesia awareness*), które nierzadko wiążą się z traumą, zaburzeniami lękowymi lub występowaniem zespołu stresu pourazowego. Szacuje się, że od 0,5 do 2% pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym doświadcza epizodów niezamierzonej świadomości śródoperacyjnej [181]. Z kolei konsekwencją zbyt głębokiej hipnozy jest nasilenie działań niepożądanych anestetyków, w tym hipotensji, wydłużenie czasu upływającego od momentu zatrzymania wlewu leku znieczulającego do odzyskania świadomości przez pacjenta oraz opóźnienie ekstubacji. Skutkuje to także wzrostem kosztów opieki medycznej w związku z przedłużonym pobytem pacjenta na oddziale intensywnej terapii i nadmiernym zużyciem zarówno anestetyków, jak i leków odwracających ich depresyjne działanie na układ krążenia (sympatykomimetyków). Najpoważniejsze konsekwencje nieadekwatnej anestezji dotyczą jednak samego chorego. Monk i wsp. przeanalizowali 1064 przypadki pacjentów poddawanych niekardiologicznym zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym. Wśród czynników istotnie statystycznie zwiększających ryzyko zgonu w ciągu roku po operacji autorzy badania wymienili przedłużającą się zbyt głęboką hipnozę (BIS <45) oraz hipotensję podczas znieczulenia [1].

Istnieje zapotrzebowanie na obiektywne techniki monitorowania, które umożliwiłyby ilościową ocenę głębokości znieczulenia ogólnego i ułatwiły indywidualizację

dawkowania anestetyków. Samo zdefiniowanie „głębokości znieczulenia” nastęrcza jednak pewnych trudności, ponieważ nie da się bezpośrednio zmierzyć braku wrażliwości na jakiś bodziec. Głębokość znieczulenia oceniano na podstawie takich zmiennych jak odpowiedź na nacięcie skóry, utrata przytomności czy stężenie anestetyku w osoczu, które korelowano z wartościami parametrów hemodynamicznych, odruchem źrenicznym, przewodnictwem skórnym lub kurczliwością przełyku.

Najwiarygodniejsze dostępne obecnie zmienne stanowią pochodne elektroencefalogramu (EEG). Podstawą ich wykorzystania w ocenie poziomu świadomości pacjenta stała się obserwacja zmian, jakie wywołuje anestezja w przebiegu fal mózgowych. Stwierdzono, iż u osoby przytomnej charakteryzują się one dużą częstotliwością i niskimi amplitudami (HFLA – *high frequency low amplitude*), natomiast w głębokiej hipnozie rejestruje się fale o niskiej częstotliwości i wysokiej amplitudzie (LFHA – *low frequency high amplitude*) [182]. Interpretacja nieprzetworzonego EEG wymaga znacznego doświadczenia i byłaby zbyt czasochłonna aby wykorzystać ją w praktyce anestezjologicznej, dlatego opracowano nowe metody oceny głębokości znieczulenia ogólnego i sedacji, oparte na analizie czynności elektrycznej mózgu w czasie rzeczywistym – indeks bispektralny oraz słuchowe potencjały wywołane. Oba typy monitorów prezentują wynik pomiaru w postaci bezwymiarowego parametru przyjmującego wartości liczb całkowitych z zakresu 0 – 100, co znacznie ułatwia ich zastosowanie w praktyce klinicznej [183].

### **2.2.1 Indeks bispektralny (BIS)**

Indeks bispektralny jest złożonym parametrem uzyskiwanym poprzez komputerowe przetworzenie zapisu elektroencefalograficznego z zastosowaniem metod statystycznych. BIS stanowi wypadkową analizy kilku parametrów elektroencefalogramu dokonywanej w oparciu o elektroniczną bazę danych, która zawiera zapisy EEG wraz z odpowiadającymi im subiektywnymi parametrami oceny świadomości pochodzące od około 1500 pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu i sedacji różnymi anestetykami, w łącznym czasie blisko 5000 h [184]. Pomiar BIS to obiektywna, pasywna metoda oceny głębokości znieczulenia, ponieważ bazuje na detekcji spontanicznej aktywności elektrycznej mózgu pacjenta [185].

Aktywność elektryczna mózgowia rejestrowana jest przez czujnik jednorazowego użytku wyposażony w 4 elektrody, umieszczany w okolicy czołowo-skroniowej. Po przetworzeniu sygnału przez konwerter, wskaźnik BIS zostaje wyświetlony

na monitorze w postaci liczby z zakresu 0 – 100 z 7,5-sekundowym opóźnieniem wynikającym z zaprogramowanego algorytmu obliczeń [182]. Wartość BIS równa 100 oznacza pełną świadomość, natomiast 0 jest równoznaczne z ciszą elektryczną mózgu. Zakres wartości parametru BIS skorelowanych ze stopniem sedacji lub hipnozy przedstawia Tabela 2.

Tabela 2. Wartości parametru BIS i odpowiadające im stopnie sedacji.

Zakres BIS	Stopień sedacji/hipnozy
90 – 100	Pacjent przytomny
70 – 90	Płytko/umiarkowana sedacja
60 – 70	Głęboka sedacja/płytko hipnoza
45 – 60	Optymalna głębokość hipnozy
0 – 45	Głęboka hipnoza

Indeks bispektralny był pierwszą metodą monitorowania czynności mózgu zatwierdzoną przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA – *Food and Drug Administration*), początkowo w celu kontroli głębokości sedacji, a następnie także znieczulenia ogólnego oraz zapobiegania przebudzeniom śródoperacyjnym [186]. Dotychczasowe doświadczenia wskazują na przydatność tej metody do monitorowania przebiegu sedacji i hipnozy wywołanej propofolem, midazolamem i tiopentalem oraz gazami anestetycznymi: sewofluranem, desfluranem i izofluranem [5,186,187]. Cennych wniosków dostarczyły wyniki wielośrodkowego badania B-Aware, oceniającego skuteczność monitorowania głębokości znieczulenia ogólnego metodą indeksu bispektralnego w zapobieganiu przebudzeniom śródoperacyjnym. Zaobserwowano ograniczenie występowania zjawiska *awareness* aż o 82% w grupie pacjentów, u których dostosowano dawki anestetyków tak, aby wartość BIS utrzymywała się w czasie znieczulenia w zakresie 40 – 60, w porównaniu do pacjentów znieczulanych według standardowego protokołu, bez monitorowania [188]. Podobne wnioski przedstawili Ekman i wsp., odnotowując spadek częstotliwości występowania przebudzeń o 77% (z 0,18 do 0,04%) po wprowadzeniu monitorowania BIS [189]. Do 2005 roku większość badaczy koncentrowała uwagę na problemie *awareness* wynikającym ze stosowania zbyt niskich dawek anestetyków. Pewnym przełomem stała się publikacja Monk i wsp., w której autorzy zidentyfikowali nadmierną hipnozę jako jeden z istotnych czynników zwiększających chorobowość i śmiertelność w okresie pooperacyjnym oraz pośrednio



wskazali na rolę parametru BIS w minimalizacji ryzyka przedawkowania leków ogólnie znieczulających [1]. Johansen i Sebel opisali przyspieszenie ekstubacji o 37% oraz możliwość wypisania z sali wybudzeń o 15 min wcześniej pacjentów ekstubowanych na sali operacyjnej dzięki zastosowaniu monitora BIS do optymalizacji znieczulenia [190]. Dozowanie anestetyków w oparciu o analizę BIS pozwoliło na redukcję zużycia propofolu o 23% u pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu z zastosowaniem propofolu, fentanylu i podtlenku azotu [191]. Na podstawie analizy efektywności kosztów związanych z monitorowaniem uwzględniającej potencjalne konsekwencje nieadekwatnej anestezji, Klopman i Sebel zalecają kontrolę głębokości znieczulenia metodą indeksu bispektralnego przy każdym znieczuleniu ogólnym [192].

Poza szeregiem zalet, monitorowanie głębokości znieczulenia metodą indeksu bispektralnego wiąże się z kilkoma istotnymi ograniczeniami. Wyniki pomiaru BIS nie są wiarygodne w przypadku anestezji z wykorzystaniem podtlenku azotu, ketaminy i ksenonu [193–195]. Należy mieć świadomość, że monitor BIS mierzy jedynie głębokość snu anestetycznego, a ściślej – supresję czynności elektrycznej kory mózgowej pod wpływem niektórych leków. Znieczulenie ogólne modyfikuje funkcję kory mózgowej, ale także całego mózgu, rdzenia przedłużonego i tworów siatkowatego [5,196]. Aparatura elektryczna obecna na sali operacyjnej może zakłócać prawidłowy odbiór fal mózgowych przez czujnik BIS. Niekiedy dochodzi także do interferencji czynności mięśni czoła mierzonej przy pomocy elektromiogramu (EMG) z sygnałem BIS [197].

### **2.2.2 Słuchowe potencjały wywołane (AEP)**

Monitorowanie głębokości snu anestetycznego i sedacji z zastosowaniem aparatury rejestrującej słuchowe potencjały wywołane (AEP – *auditory evoked potentials*) należy do metod obiektywnych. W przeciwieństwie do BIS, monitor AEP dokonuje pomiaru aktywnie, przetwarzając odpowiedź elektryczną mózgu na emitowane przez urządzenie bodźce słuchowe. Amplituda oraz czas upływający od momentu stymulacji dźwiękowej do rejestracji potencjału słuchowego (latencja) są parametrami odzwierciedlającymi reakcję kory mózgowej na bodziec. W praktyce klinicznej, do pomiaru głębokości snu anestetycznego i sedacji wykorzystuje się potencjały o średniej latencji, wynoszącej 10 – 100 ms, odpowiadające wczesnej reakcji korowej [185]. Anestetyki oraz bodźce bólowe występujące w trakcie operacji wpływają na zdolność mózgu do reakcji na akustyczne pobudzenie [198]. Monitor AEP wyposażony jest w algorytm przeliczający amplitudę i latencję słuchowych potencjałów wywołanych na użyteczny klinicznie

parametr – indeks AAI (*Alaris Auditory Response Index*), przyjmujący wartości liczb całkowitych w zakresie od 0 do 100 [185].

Potencjały słuchowe wywoływane są przez krótki dźwięk (100 – 500 ms), określane najczęściej jako „kliknięcie”, emitowany przez słuchawkę umieszczoną w uchu pacjenta. Falisty przebieg krzywej odpowiedzi na bodziec obrazuje przejście impulsu przez drogę słuchową, od ślimaka do ośrodków słuchowych w płacie skroniowym kory mózgowej [199]. Potencjały słuchowe wywołane charakteryzują się niższą amplitudą niż fala EEG, dlatego do wygenerowania indeksu AAI niezbędna jest analiza i uśrednienie większej liczby segmentów EEG w celu wyodrębnienia sygnału AEP i wyeliminowania efektu tła. Zwiększanie liczby uśrednionych segmentów EEG podnosi jakość obliczonego parametru AAI, jednocześnie opóźniając wyświetlenie wyniku na monitorze i utrudniając jego zastosowanie w sytuacji dynamicznych zmian głębokości anestezji, na przykład podczas indukcji znieczulenia ogólnego.

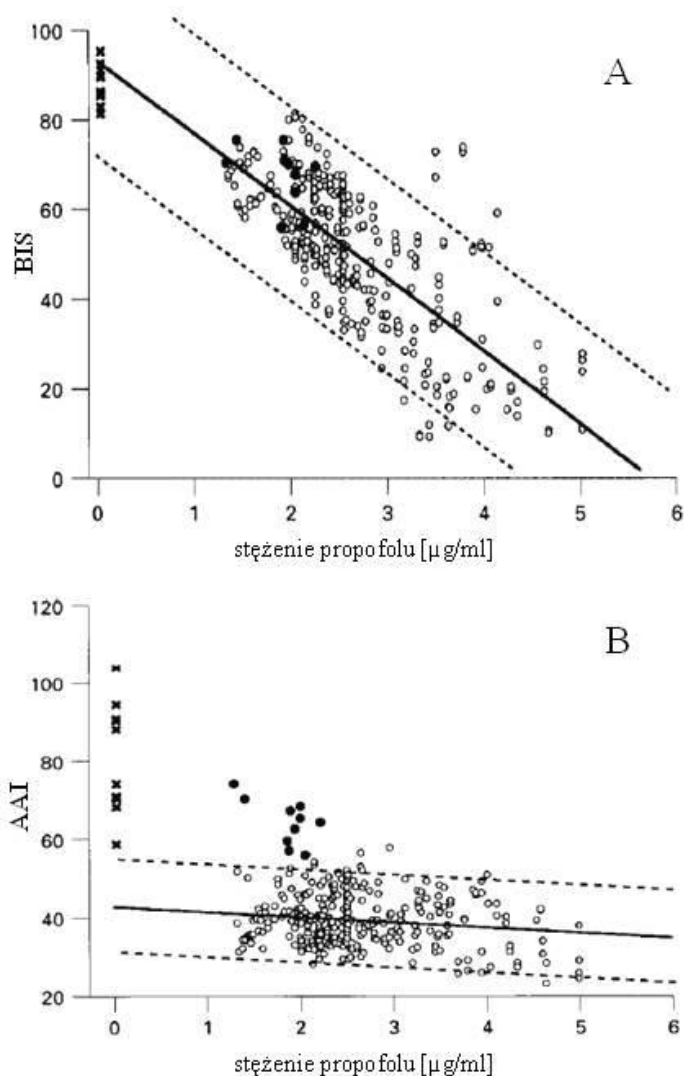
Wartość parametru AAI równa 100 oznacza pełną świadomość, natomiast 0 równoznaczne jest z brakiem możliwej do zmierzenia aktywności elektrycznej kory mózgowej w odpowiedzi na bodziec dźwiękowy. Podczas sedacji midazolamem w skojarzeniu z alfentanylem, wartości AAI powyżej 54 odnotowano u pacjentów całkowicie przytomnych lub w stanie płytkiej sedacji, między 42 a 54 w stanie umiarkowanej sedacji, od 34 do 42 – umiarkowanej do głębokiej sedacji oraz poniżej 34 dla głębokiej sedacji [200]. Pożądana głębokość znieczulenia ogólnego odpowiada wartościom AAI niższym niż 30 [201].

Monitor AEP okazał się skuteczny w kontroli przebiegu znieczulenia ogólnego i sedacji z wykorzystaniem gazów anestetycznych (halotanu, enfluranu, desfluranu, sewofluranu i izofluranu) oraz anestetyków dożylnych: tiopentalu, etomidatu i propofolu. Podtlenek azotu wywiera znikomy wpływ na AEP, natomiast ketamina nie modyfikuje przebiegu słuchowych potencjałów wywołanych o średnim okresie opóźnienia [202,203].

Doi i wsp. porównywali korelację 4 pochodnych EEG ze stężeniem propofolu we krwi pacjentów podczas wybudzania ze znieczulenia ogólnego. Wartości AAI nie korelowały z symulowanym przez system TCI stężeniem propofolu przed otwarciem oczu. Przed indukcją znieczulenia oraz tuż po wybudzeniu zaobserwowano wyraźnie wyższe wartości AAI niż przed otwarciem oczu, a wzrost AAI w momencie powrotu świadomości był nieproporcjonalnie wysoki do spadku stężenia anestetyku. Parametr BIS wykazywał największą korelację z symulowanym stężeniem propofolu we krwi i zdaniem autorów z najwyższym prawdopodobieństwem pozwalał przewidzieć moment powrotu

świadomości u pacjenta. Monitor AEP nie umożliwiał przewidzenia czasu otwarcia oczu, ale znaczny wzrost wartości zmiennej AAI najlepiej obrazował moment przejścia ze stanu hipnozy do czuwania (Rycina 8) [204].

Niektóre stany fizjologiczne i patologiczne wpływają na AEP. Hipotermia zwiększa latencję i obniża amplitudę potencjałów, natomiast hipertermia wywołuje efekt przeciwny. Niedosłuch przewodzeniowy lub odbiorczy, choroby demielinizacyjne (stwardnienie rozsiane), śpiączka oraz niektóre nowotwory mogą stanowić przeszkodę w wykorzystaniu tej metody monitorowania głębokości snu anestetycznego. Wzrost poziomu natężenia bodźców dźwiękowych emitowanych przez słuchawki zwiększa amplitudę i zmniejsza latencję potencjałów wywołanych [199].



Rycina 8. A – zależność BIS od symulowanego stężenia propofolu we krwi, B – zależność AAI od symulowanego stężenia propofolu we krwi.  
Stężenie propofolu we krwi:  $\circ$  = przed otwarciem oczu,  $\bullet$  = po otwarciu oczu,  $\times$  = przed indukcją [204].

### 3. ROLA PREMEDIKACJI W ZNIECZULENIU OGÓLNYM

Przedoperacyjne podanie leków (premedykację) można traktować jako rozpoczęcie procedury bezpośrednio przygotowującej pacjenta do zabiegu. W okresie przedoperacyjnym stosuje się wiele grup leków, przede wszystkim benzodiazepiny, analgetyki opioidowe, leki antycholinergiczne, dysocjanty, leki prokinetyczne, antagonistów receptora H<sub>2</sub>, antacida oraz α<sub>2</sub>-agonistów.

Indywidualizacja dawkowania oraz właściwy dobór środków do premedykacji zmniejszają ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w okresie okołoperacyjnym. Każdy pacjent powinien przed planowanym znieczuleniem ogólnym zostać poddany szczegółowemu wywiadowi anestezyjologicznemu oraz badaniom mającym na celu ujawnienie istniejących chorób, które mogą stanowić zagrożenie w czasie anestezji. Należy zidentyfikować między innymi nadciśnienie tętnicze, cukrzycę oraz astmę i zapewnić stabilizację parametrów hemodynamicznych, biochemicznych czy saturacji w okresie okołoperacyjnym. Weryfikacja listy leków przyjmowanych przewlekle przez pacjenta umożliwia wyeliminowanie w okresie poprzedzającym zabieg substancji leczniczych, które mogłyby stać się przyczyną komplikacji, na przykład kwasu acetylosalicylowego, kłopidogrelu i warfaryny, istotnie zwiększających ryzyko krwawienia. Kluczowym czynnikiem determinującym dobór leków stosowanych w premedykacji oraz ich dawek jest ocena stanu klinicznego pacjenta i związanego z nim ryzyka operacyjnego. Stan pacjentów najczęściej klasyfikuje się według skali ASA (Tabela 3).

Tabela 3. Klasyfikacja stanu fizycznego pacjenta według ASA [205].

Stopień w skali ASA	Stan pacjenta
I	Pacjent zdrowy
II	Pacjent z łagodną chorobą układową
III	Pacjent z ciężką chorobą układową
IV	Pacjent z ciężką chorobą układową stanowiącą zagrożenie życia
V	Pacjent umierający, który nie przeżyje bez operacji
VI	Pacjent w stanie śmierci mózgu, operowany w celu pobrania organów do transplantacji

Podstawowym celem premedykacji jest zapewnienie komfortu i bezpieczeństwa pacjenta poprzez osłabienie, zniesienie lub zmodyfikowanie reakcji chorego na stres

operacyjny [176]. W okresie przedoperacyjnym stosuje się leki sedatywne i anksjolityczne, a ponadto przeciwbólowe, zapewniające amnezję, ułatwiające indukcję znieczulenia ogólnego, zapewniające stabilność hemodynamiczną, obniżające zapotrzebowanie na anestetyki, zmniejszające wydzielanie śliny i objętość treści żołądka oraz podnoszące pH soku żołądkowego.

Droga oraz czas podania premedykacji są niemal równie istotne jak właściwy dobór leków. Środki dożylnie wywołują swój efekt najszybciej i często podawane są na sali operacyjnej, tuż przed zabiegiem. Iniekcje domięśniowe zwykle wymagają zastosowania 30 – 60 minut wcześniej, a leki doustne 60 – 90 minut przed przybyciem pacjenta na salę operacyjną.

### **3.1 Leki stosowane w premedykacji**

Benzodiazepiny stanowią najczęściej stosowaną grupę leków w okresie przedoperacyjnym. Wśród ich zalet wymienia się między innymi skuteczne działanie uspokajające i przeciwłękowe, właściwości miorelaksacyjne oraz amnestyczne, wysoką wartość indeksu terapeutycznego, a także brak działania emetogennego. Najszerzej wykorzystywany w premedykacji midazolam jest związkiem rozpuszczalnym w wodzie. W przeciwieństwie do lipofilowego diazepam, dożylnie podanie midazolamu nie jest bolesne i nie skutkuje podrażnieniem żył. Szybka iniekcja lub zastosowanie dużej dawki midazolamu w połączeniu z analgetykami opioidowymi może wywołać bezdech, szczególnie u pacjentów starszych i w ciężkim stanie klinicznym. Biologiczny okres półtrwania wynosi od 1 do 4 h i ulega wydłużeniu u starszych osób. W porównaniu do diazepam, midazolam wykazuje późniejszy początek działania, które jednak ustępuje szybciej. Ta właściwość warunkuje jego zastosowanie w czasie krótkotrwałych zabiegów oraz tak zwanej chirurgii jednego dnia. Midazolam najczęściej stosuje się przed indukcją znieczulenia ogólnego w dawce 1 – 5 mg. Premedykacja midazolamem pozwala na zmniejszenie dawki indukcyjnej propofolu bez istotnego opóźnienia momentu powrotu świadomości po operacji [206,207].

Analgetyki opioidowe stosowane w ramach premedykacji zmniejszają zapotrzebowanie na hipnotyki i zapewniają optymalną indukcję znieczulenia ogólnego anestetykami wziewnymi oraz dożylnymi. Poza silnym działaniem przeciwbólowym, wykazują także właściwości sedatywne. Niekiedy wywołują dysfориę, choć przy dużym natężeniu bólu odnotowywano ich działanie euforyzujące. Częstym działaniem niepożądanym analgetyków opioidowych są pooperacyjne nudności i wymioty, dlatego

szczególnie korzystne jest ich kojarzenie z propofolem. Wywołują także niewydolność oddechową w związku z hamowaniem czynności ośrodka oddechowego zlokalizowanego w rdzeniu przedłużonym oraz chemoreceptorów w kłębku szyjnym.

Pacjenci otyli, kobiety w czasie menstruacji oraz osoby poddawane niektórym zabiegom chirurgicznym (przede wszystkim okulistycznym, ginekologicznym, laryngologicznym, operacjom w obrębie jamy brzusznej oraz zabiegom mastektomii) są szczególnie narażeni na pooperacyjne nudności i wymioty. Dolegliwości te dotyczą nawet 80% operowanych pacjentów i stanowią przyczynę dyskomfortu oraz odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych [208]. Analgetyki opioidowe, podtlenek azotu oraz anestetyki wziewne także istotnie zwiększają ryzyko wystąpienia PONV. W licznych badaniach wykazano skuteczność antagonistów receptorów 5-HT<sub>3</sub> (m.in. ondansetronu, granisetronu) oraz deksametazonu stosowanych zarówno pojedynczo, jak i w skojarzeniu, w zapobieganiu pooperacyjnym nudnościom i wymiotom [209,210]. U dzieci i dorosłych z powodzeniem stosuje się w tym celu również midazolam [211,212]. Metoklopramid, lek prokinetyczny, może stanowić bezpieczną i ekonomiczną alternatywę dla wymienionych grup leków [208].

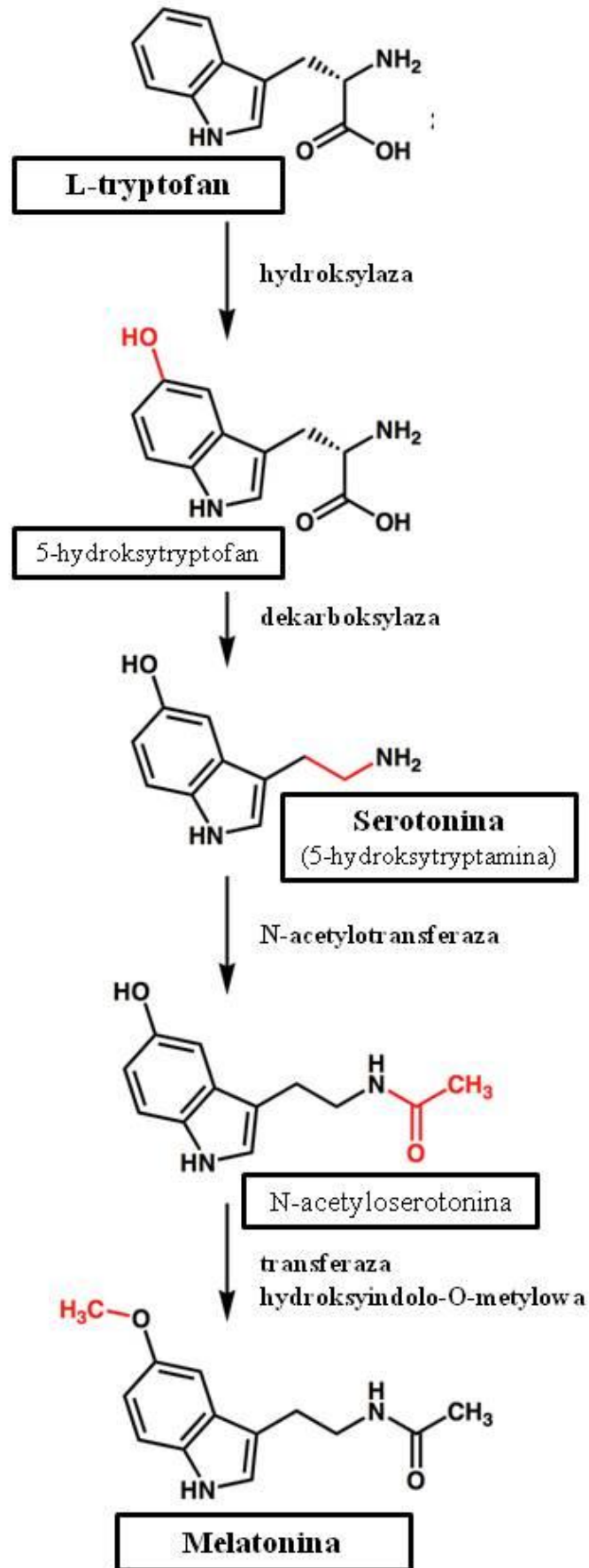
Aspiracyjne zapalenie płuc jest rzadkim, ale potencjalnie śmiertelnym powikłaniem występującym w konsekwencji przedostania się treści żołądka do dolnych dróg oddechowych. Zaaspirowanie niestrawionego lub częściowo strawionego pokarmu wraz z kwaśnym sokiem żołądkowym do płuc wywołuje reakcję spastyczną oraz zapalną i może być przyczyną rozwoju zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS – *acute respiratory distress syndrome*). Pacjenci otyli lub operowani w trybie nagłym po urazach (bez uprzedniego ograniczenia objętości treści żołądka), kobiety w ciąży, osoby z zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego oraz chorobą refluksową, należą do grupy podwyższonego ryzyka. W ramach zapobiegania aspiracyjnemu zapaleniu płuc stosuje się leki zobojętniające kwas żołądkowy, stymulujące motorykę przewodu pokarmowego lub hamujące sekrecję kwasu solnego przez komórki okładzinowe żołądka. Antacida zobojętniają treść żołądka natychmiast po podaniu i w przeciwieństwie do leków antysekrecyjnych neutralizują już wydzielony kwas solny. Ich zastosowanie jest jednak ograniczone przede wszystkim z uwagi na bardzo krótkie działanie, wymuszające ich podanie na 15 – 30 minut przed indukcją znieczulenia oraz zwiększanie objętości treści żołądka w przypadku zastosowania zawiesiny. Metoklopramid nie wpływa na pH soku żołądkowego ani wydzielanie kwasu solnego, ale poprzez działanie prokinetyczne przyspiesza opróżnianie żołądka oraz zwiększa napięcie dolnego zwieracza przełyku.

Postać doustną należy zastosować około godziny, a dożylną 15 – 30 minut przed indukcją znieczulenia ogólnego. Największe znaczenie w profilaktyce aspiracyjnego zapalenia płuc mają leki antysekrecyjne: antagoniści receptora  $H_2$  oraz inhibitory pompy protonowej. Ranitydyna w ciągu 30 – 60 minut po podaniu dożylnym skutecznie ogranicza aktywność wydzielniczą komórek okładzinowych przez około 8 h. Pantoprazol bezpośrednio hamuje czynność pompy protonowej, stanowiącej ostatnie i wspólne ogniwo dla wszystkich dróg pobudzenia czynności sekrecyjnej komórki okładzinowej. Mimo teoretycznie wyższej skuteczności inhibitorów pompy protonowej, nie wykazano istotnej klinicznie przewagi stosowanego dożylnie pantoprazolu nad tańszą ranitydyną, która pozostaje najpopularniejszym lekiem stosowanym w premedykacji zwiększającym pH treści żołądka. Obecnie zaleca się stosowanie farmakologicznej profilaktyki aspiracyjnego zapalenia płuc tylko u pacjentów obciążonych zwiększonym ryzykiem jego wystąpienia.

### **3.1.1 Melatonina**

Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina) jest neurohormonem wydzielanym głównie przez szyszynkę, choć istnieją także doniesienia świadczące o jej sekrecji w obrębie przewodu pokarmowego [175,213]. Ten naturalnie występujący w organizmie ludzkim związek pełni istotne funkcje fizjologiczne, jednak w ostatnich latach szczególną uwagę zwraca się na możliwość wykorzystania egzogennej melatoniny w anestezjologii. Wykazuje ona działanie sedatywne i hipnotyczne oraz szereg korzystnych właściwości sprawiających, że ma szansę stać się pożądanym lekiem stosowanym w premedykacji. Ważną zaletą melatoniny jako leku jest wysoki stopień bezpieczeństwa jej stosowania.

Synteza melatoniny z L-tryptofanu przebiega czteroetapowo, a jeden z produktów pośrednich tych przemian stanowi serotonina (5-hydroksytryptamina – 5-HT<sub>3</sub>). Powstawanie melatoniny indukowane jest w ciemności, niezależnie od występowania snu lub czuwania, a do jej zahamowania dochodzi wskutek ekspozycji na światło. W normalnych warunkach równowaga między melatoniną i 5-HT<sub>3</sub> wykazuje rytm okołodobowy z wyraźną przewagą syntezy serotoniny w ciągu dnia oraz wzrostem stężeń produktów jej dalszych przemian – N-acetyloserotoniny i melatoniny w porze nocnej (Rycina 9). Zsyntetyzowana melatonina nie jest magazynowana w szyszynce. Po jej wydzieleniu do krwi, w związku z lipofilowym charakterem cząsteczki, następuje szybka dystrybucja neurohormonu do tkanek [175].



Rycina 9. Schemat syntezy endogennej melatoniny z L-tryptofanu [214].



Melatonina ulega intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu przy udziale cytochromu P450. W pierwszej fazie następuje utlenienie do 6-hydroksymelatoniny. Następnie około 70% dawki sprzęgane jest z kwasem siarkowym oraz, w mniejszym stopniu, z kwasem glukuronowym. Rozpuszczalne w wodzie metabolity i 15% dawki w postaci niezmienionej eliminowane są z moczem. Dalsze 15% katabolizmu melatoniny stanowi oksydacyjny rozkład pierścienia indolowego [215].

Właściwości sedatywne, hipnotyczne, anksjolityczne, przeciwdrgawkowe, przeciwzapalne, analgetyczne, antyoksydacyjne oraz chronobiotyczne warunkują coraz szersze zastosowanie egzogennej postaci melatoniny. Doustna premedykacja melatoniną w dawce 0,2 mg/kg, około 50 minut przed indukcją znieczulenia ogólnego, skutecznie łagodzi uczucie niepokoju, wykazuje działanie sedatywne bez zaburzenia funkcji poznawczych oraz istotnie zmniejsza zapotrzebowanie na propofol i tiopental w czasie wprowadzenia do anestezji. Działanie propofolu w takim połączeniu było 1,7 – 1,8 razy silniejsze niż po podaniu z placebo [174]. U osób starszych dawka doustna 10 mg zmniejsza natężenie niepokoju na 90 minut przed operacją o 33%, choć podanie placebo skutkowało redukcją poziomu niepokoju o 21% [216]. Istotnie skraca czas upływający do momentu zaśnięcia, poprawia jakość i długość snu. Dawka doustna 5 mg stosowana jest w łagodzeniu dolegliwości występujących w konsekwencji podróży między strefami czasowymi oraz leczeniu zaburzeń snu u osób niewidomych [217,218]. Premedykacja doustna w dawce 0,2 mg/kg istotnie zmniejsza dawki propofolu i tiopentalu wywołujące zanik odruchu rzęskowego oraz reakcji na ustne polecenia [174]. Zapotrzebowanie na fentanyl u pacjentów, którym przed zabiegiem operacyjnym podano melatoninę było istotnie niższe niż w grupie kontrolnej. Melatonina zastosowana 100 minut przed indukcją znieczulenia ogólnego w dawkach 3 lub 5 mg zmniejszała dawkę propofolu potrzebną do osiągnięcia BIS równego 45 odpowiednio o 14 i 15% [219]. W badaniach przeprowadzonych na modelu zwierzęcym egzogenna melatonina wykazywała działanie neuroprotektoryjne, hamując proces apoptozy neuronów indukowany przez anestetyki [220]. Istnieją doniesienia o właściwościach przeciwbólowych melatoniny, które wiąże się ze wzrostem wydzielania  $\beta$ -endorfiny w obecności neurohormonu. Nie określono dotychczas efektywnej dawki analgetycznej [221]. Ismail i Mowafi opisali szereg korzystnych działań melatoniny podczas zabiegów usuwania zaćmy. Neurohormon, poza efektem sedatywnym i anksjolitycznym, obniżał ciśnienie śródgałkowe oraz stabilizował parametry hemodynamiczne u starszych pacjentów poddawanych operacjom okulistycznym w znieczuleniu miejscowym. Premedykacja melatoniną skutkowała

spadkiem średniego ciśnienia tętniczego, co autorzy uznali za pożądany efekt, zmniejszający ryzyko kardiologiczne u osób w podeszłym wieku [222].

Mechanizm działania sedatywnego egzogennej melatoniny pozostaje przedmiotem dyskusji. Receptory melatoninowe MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub> nie stanowią celu oddziaływania obecnie stosowanych anestetyków. Istnieją dowody świadczące o stymulowaniu przez melatoninę neurotransmisji GABA-ergicznego [223].

Biodostępność bezwzględna melatoniny po podaniu doustnym sięga w przybliżeniu 15% [224]. W konsekwencji intensywnego metabolizmu wątrobowego biologiczny okres półtrwania wynosi średnio 47 minut [225]. Po podaniu doustnym 80 mg melatoniny, jej stężenie w osoczu po 60 – 150 min było 350 – 10000 razy wyższe niż stężenie endogennego hormonu w porze nocnej. Niższe dawki z zakresu 1 – 5 mg skutkowały stężeniami 10 – 100 razy wyższymi od fizjologicznych. Organizm ludzki syntetyzuje około 30 µg melatoniny na dobę [226–228].

Niska biodostępność, wysoki klirens metaboliczny oraz doskonała tolerancja melatoniny sprawiają, że nawet dawki wielokrotnie przekraczające poziom endogennego hormonu nie wywołują poważnych działań niepożądanych. Odnotowywano przypadki wzmożonej senności oraz bezsenności, zaburzeń w funkcjonowaniu przewodu pokarmowego, wysypki i bólu głowy po zażyciu melatoniny. Seabra i wsp. nie stwierdzili przeciwwskazań do jej stosowania w dawce dobowej 10 mg przez okres 4 tygodni [229]. W USA melatonina nie jest zarejestrowana przez FDA jako lek, ale stanowi komponent suplementów diety. Taki status może budzić wątpliwości dotyczące ilościowego i jakościowego składu oferowanych preparatów. W Polsce melatonina dostępna jest jako składnik leków OTC (*over the counter* – dostępnych bez recepty) w dawkach 1 mg, 3 mg i 5 mg [230,231].

Dotychczasowe wyniki badań mających na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania melatoniny w premedykacji wskazują, że może ona stanowić atrakcyjną alternatywę dla rutynowo podawanego midazolamu. Melatonina wykazuje zbliżone do midazolamu działanie anksjolityczne, jednak wiąże się z nim znacznie mniejsze ograniczenie funkcji motorycznych i poznawczych [230]. Działaniu nasennemu melatoniny, w przeciwieństwie do benzodiazepin, nie towarzyszy skrócenie fazy REM skutkujące pogorszeniem jakości snu ani „efekt kaca” po przebudzeniu [232]. Melatonina zmniejszała śródoperacyjne zużycie fentanylu o 23%, a midazolam o 21% w porównaniu do placebo u pacjentów poddawanych zabiegom cholecystektomii. Tylko midazolam powodował amnezję [233]. Zarówno melatonina, jak i midazolam wywoływały istotnie

głębszą sedację 60 i 90 minut od momentu podania premedykacji w porównaniu do placebo. W 30. i 60. minucie po zastosowaniu premedykacji działanie sedatywne midazolamu było istotnie silniejsze od melatoniny [234].

### 3.1.2 Klonidyna

Klonidyna jest antagonistą adrenergicznych receptorów  $\alpha_2$  oraz w mniejszym stopniu  $\alpha_1$ , wykazującym działanie sedatywno-hipnotyczne, analgetyczne, anksjolityczne i sympatykolityczne. Szerokie spektrum efektów oraz znaczny margines bezpieczeństwa decydują o jej wykorzystaniu w premedykacji pacjentów dorosłych i pediatrycznych [225,235].

Efekt farmakologiczny klonidyny stanowi konsekwencję oddziaływania z trzema typami metabotropowych receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych:  $\alpha_{2a}$ ,  $\alpha_{2b}$  oraz  $\alpha_{2c}$ . Pobudzenie receptorów  $\alpha_{2b}$  odpowiada za krótkotrwały wzrost ciśnienia tętniczego w związku z wazokonstrykcją po zastosowaniu agonisty, natomiast  $\alpha_{2a}$  – za działanie anestetyczne i sympatykolityczne [235]. Działanie sedatywne klonidyny, w odróżnieniu od propofolu czy benzodiazepin, nie ma związku z receptorem GABA, ale wynika z hamowania aktywności części współczulnej autonomicznego układu nerwowego. Znaczne zagęszczenie receptorów  $\alpha_2$  znajduje się w miejscu sinawym – jądrze pnia mózgu położonym z tyłu mostu, strukturze powiązanej funkcjonalnie ze stanem czuwania i snu. Uważa się, że działanie sedatywne klonidyny jest efektem inhibicji w tym obszarze mózgu. Klonidyna stymuluje także  $\alpha_2$ -adrenergiczne neurony hamujące w ośrodku wazomotorycznym rdzenia przedłużonego. W rezultacie tego dochodzi do zahamowania neuroprzebieżności współczulnej z centralnego układu nerwowego do tkanek peryferyjnych, które skutkuje wazodylatacją, spadkiem ciśnienia tętniczego, spowolnieniem akcji serca oraz zmniejszeniem rzutu serca [236].

Po podaniu doustnym klonidyna ulega szybkiej absorpcji, osiągając maksymalne stężenie w osoczu po 60 – 90 minutach. Biodostępność waha się od 55 do 95%, a biologiczny okres półtrwania od 8 do 33 h. 20 – 40% leku we krwi występuje w postaci związanej z białkami [236,237]. Około 50% dawki ulega biotransformacji w wątrobie do nieaktywnego metabolitu – p-hydroksyklonidyny eliminowanej z moczem. U zdrowych pacjentów, jedna trzecia dawki klonidyny uległa wydaleniowi w postaci niezmięnionej z moczem w ciągu 24 h po jednorazowym podaniu doustnym [238]. Klirens klonidyny u noworodków stanowi jedną trzecią klirensu u dorosłych i dochodzi do 80% tej wartości

pod koniec pierwszego roku życia. Klirens  $\alpha_2$ -agonisty zależy od funkcji nerek, dlatego  $t_{0,5}$  może ulec wydłużeniu nawet do 40 h w przypadku ich niewydolności [239].

Klonidyna uznawana jest za lek bezpieczny. Najczęściej występujące działania niepożądane, takie jak niedociśnienie lub nadciśnienie tętnicze, bradykardia czy hipotonia ortostatyczna, stanowią bezpośrednią konsekwencję jej właściwości farmakologicznych i są łatwe do przewidzenia. W przypadku długotrwałej terapii, nagłe przerwanie leczenia  $\alpha_2$ -agonistą wiąże się z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia z odbicia [235]. Stosowaniu klonidyny towarzyszy często senność, uczucie suchości w ustach oraz impotencja [236].

Niewątpliwą korzyścią wynikającą ze stosowania klonidyny w premedykacji jest możliwość redukcji dawek leków ogólnie znieczulających oraz analgetyków w okresie okołoperacyjnym. Podanie klonidyny w dawce doustnej 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  na 90 minut przed przybyciem na salę operacyjną obniżyło  $\text{EC}_{50}$  propofolu niezbędne do instalacji maski krtaniowej o 33% [240].  $\text{EC}_{50}$  propofolu związane z utratą świadomości podczas indukcji znieczulenia ogólnego było niemal trzykrotnie niższe u pacjentów premedykowanych klonidyną w dawce doustnej 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  niż w grupie kontrolnej [241]. Zapotrzebowanie na propofol u pacjentek operowanych w znieczuleniu ogólnym z powodu raka gruczołu sutkowego zmalało o 38% po zastosowaniu doustnej premedykacji klonidyną w dawce 150  $\mu\text{g}$  w porównaniu do placebo (odpowiednio 5,6  $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$  i 9  $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$ ). Wzrost dawki  $\alpha_2$ -agonisty powodował nasilenie efektu oszczędzającego anestetyk. Diazepam w dawce 10 mg podany przed indukcją anestezji nie wpływał na śródoperacyjne zużycie propofolu [242]. Doustne podanie 150  $\mu\text{g}$  klonidyny przed zabiegiem cholecystektomii zapewniało wyższą stabilność hemodynamiczną pacjentów podczas działań chirurgicznych, prowadziło do istotnego ograniczenia dawek izofluranu, znacznego zmniejszenia nasilenia dolegliwości bólowych, a w konsekwencji także mniejszego zapotrzebowania na diklofenak i petydynę w okresie pooperacyjnym [243].

Synergistyczne działanie klonidyny i anestetyków może stanowić przyczynę przedłużonego wybudzania pacjentów ze znieczulenia ogólnego. Premedykacja klonidyną w dawce 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  powodowała obniżenie stężenia propofolu w osoczu, przy którym następował powrót świadomości po zabiegu z 1,6  $\mu\text{g}/\text{ml}$  do 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , co odpowiadało opóźnieniu momentu wybudzenia pacjenta średnio o około 7 minut [244]. Zbliżony efekt  $\alpha_2$ -agonisty opisano także w przypadku znieczulenia ogólnego izofluranem [245].

Ze względu na właściwości analgetyczne, klonidyna jest szeroko wykorzystywana w premedykacji dzieci [246]. Amenrader i wsp. porównali skuteczność klonidyny

i melatoniny w wywoływaniu sedacji ułatwiającej rozłękę dzieci w wieku przedszkolnym z rodzicami przed indukcją właściwego znieczulenia ogólnego do zabiegu. Oba leki satysfakcjonująco spełniały to zadanie, jednak zdaniem autorów melatonina, krótko działająca i pozbawiona depresyjnego wpływu na układ krążenia, może być preferowanym środkiem do premedykacji w przypadku krótszych i mniej bolesnych procedur, natomiast klonidyna byłaby korzystniejszym wyborem przy bolesnych zabiegach [225]. W metaanalizie podsumowującej doniesienia dotyczące stosowania benzodiazepin i klonidyny w populacji pediatrycznej wskazano na liczne zalety  $\alpha_2$ -agonisty w porównaniu do częściej wykorzystywanych midazolamu i diazepamu. Klonidyna skuteczniej od midazolamu zapewniała sedację przed indukcją znieczulenia ogólnego, znosiła dolegliwości bólowe w okresie pooperacyjnym oraz eliminowała nadmierne pobudzenie po powrocie świadomości. Premedykacja klonidyną wiązała się z rzadszym występowaniem nudności i wymiotów po zabiegach okulistycznych w porównaniu do diazepamu [247].

### **3.1.3 Ketoprofen**

Wieloletnie badania nad mechanizmami nocyciepcji doprowadziły do ujawnienia kluczowej roli cytokin i prostaglandyn w procesie powstawania bólu. Produkty przemian kwasu arachidonowego uwalniane są w odpowiedzi na uszkodzenie tkanek, na przykład w wyniku działań chirurgicznych, co prowadzi do zjawiska hiperalgezji (nadwrażliwości bólowej) i allodynii (reakcji bólowej na bodźce normalnie niewywołujące bólu) w okresie pooperacyjnym.

Ketoprofen należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Jest pochodną kwasu 2-arylopropionowego z jednym centrum chiralności. Enancjomer S wykazuje pożądane właściwości farmakologiczne. Dostępne obecnie preparaty zawierają mieszaninę racemiczną lub jedynie aktywny izomer optyczny - deksketoprofen [248,249]. Właściwości analgetyczne, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe ketoprofenu wynikają z inhibicji cyklooksygenazy indukowanej w stanie zapalnym (COX-2) – enzymu odpowiedzialnego za syntezę czynników prozapalnych z kwasu arachidonowego. Inhibuje ponadto syntazę tlenu azotu, zmniejsza wydzielanie prozapalnych cytokin oraz aktywuje działające przeciwzapalnie lipoksyny. Chirurgiczna ingerencja w strukturę tkanek indukuje COX-2 i prowadzi do wzmożonej syntezy prostaglandyn wywołujących ośrodkową i obwodową sensytyzację. Hamowanie aktywności cyklooksygenazy na poziomie rdzenia kręgowego uważa się za podstawę skuteczności przedoperacyjnego podania NLPZ [250].

Po podaniu dożylnym  $t_{0,5}$  ketoprofenu wynosi około 1,5 – 2 h, objętość dystrybucji 0,11 l/kg, a klirens 0,07 l/kg/h. 99% ketoprofenu w osoczu występuje w postaci związanej z białkami, głównie albuminą. Lek ulega intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu. Większość dawki eliminowana jest z moczem, w tym ponad 90% w postaci glukuronidu i mniej niż 1% w postaci niezmienionej. Około 10% ketoprofenu wydalane jest z kałem [251,252].

Ketoprofen należy do nioselektywnych inhibitorów cyklooksygenazy. Najważniejsze działania niepożądane leku stanowią konsekwencję inhibicji konstytutywnej COX-1. Enzym ten odpowiada między innymi za syntezę prostaglandyn i prostacyklin o działaniu mukoprotekcyjnym oraz nefroprotekcyjnym, jak również tromboksanu uczestniczącego w procesie krzepnięcia krwi. Przewlekłe stosowanie ketoprofenu stanowi przyczynę degradacji śluzówki przewodu pokarmowego oraz rozwoju wrzodów żołądka i dwunastnicy. Zwiększa także ryzyko uszkodzenia nerek oraz występowania krwotoków. Krótkotrwałe leczenie zalecanymi dawkami zazwyczaj nie wiąże się z istotnymi działaniami niepożądanymi w obrębie przewodu pokarmowego ani zwiększonym ryzykiem krwawienia [253].

Ketoprofen ani żaden inny NLPZ nie zapewnia analgezji wystarczającej do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego, dlatego najczęściej stosowany jest pomocniczo, jako środek uzupełniający działanie analgetyków opioidowych [177]. Zaobserwowano istotnie mniejsze nasilenie dolegliwości bólowych w okresie pooperacyjnym u pacjentów poddawanych operacjom tarczycy, którym w trakcie zabiegu dodatkowo podano dożylnie ketoprofen w dawce 1,5 mg/kg w porównaniu do grupy otrzymującej wyłącznie fentanyl [254]. Boccara i wsp. badali skuteczność ketoprofenu w kontroli bólu występującego w następstwie laparoskopowej cholecystektomii. Stwierdzono, że profilaktyczne podanie dożylnie 100 mg ketoprofenu przed indukcją anestezji wiązało się z lepszą kontrolą pooperacyjnych dolegliwości bólowych niż stosowanie ketoprofenu po wybudzeniu ze znieczulenia ogólnego [253]. W porównaniu do opioidów, NLPZ oferują korzystniejszy profil działań niepożądanych obserwowanych w następstwie krótkotrwałej terapii. Ich podanie nie wywołuje istotnego spadku ciśnienia tętniczego, spowolnienia akcji serca, depresji oddechowej, a nudności i wymioty występują znacznie rzadziej. Działanie przeciwbólowe ketoprofenu podanego pomocniczo przed indukcją znieczulenia ogólnego, choć słabsze od fentanylu czy remifentanylu, w przeciwieństwie do krótko działających analgetyków opioidowych utrzymuje się również

w okresie pooperacyjnym, zapewniając pacjentowi wyższy komfort wybudzenia po zabiegu [177].

## **MATERIAŁ I METODY**

Badania przeprowadzono w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, po uzyskaniu zgód Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu lub Komisji Bioetycznej Collegium Medicum Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu oraz pisemnej zgody pacjentów.

Część kliniczną pracy zrealizowano we współpracy z:

- Oddziałem Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wielkopolskiego Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii im. Eugenii i Janusza Zeylandów w Poznaniu – uchwała Komisji Bioetycznej nr 413/10,
- Kliniką Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej z pododdziałem Audiologii i Foniatrii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy – uchwała Komisji Bioetycznej nr 693/11,
- Kliniką Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu – uchwała Komisji Bioetycznej nr 32/11,
- Kliniką Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy.

Stężenie propofolu w osoczu oznaczono we współpracy z Katedrą i Zakładem Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

### **1. Program badań**

#### **1.1 Wpływ premedykacji ketoprofenem na farmakokinetykę i farmakodynamikę propofolu**

Do badania zakwalifikowano 22 dorosłych pacjentów w wieku 51 - 75 lat, sklasyfikowanych jako ASA III, poddawanych zabiegom torakochirurgicznym z powodu niedrobnokomórkowego raka płuc w Wielkopolskim Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii im. Eugenii i Janusza Zeylandów w Poznaniu. U 14 pacjentów



przeprowadzono zabiegi lobektomii (resekcja jednego lub dwóch płatów płuca), u 3 - pneumonektomii, a także po 1 zabiegu torakotomii zwiadowczej, mediastinoskopii oraz resekcji klinowej. 2 spośród operacji lobektomii przeprowadzono mniej inwazyjną techniką VATS (*video-assisted thoracoscopic surgery* - wideotorakoskopowa resekcja miąższu płucnego). W 2 przypadkach nie zaprotokołowano rodzaju interwencji chirurgicznej.

Wieczorem, w przeddzień zabiegu oraz 60 minut przed rozpoczęciem działań chirurgicznych podano pacjentom doustnie 7,5 mg midazolamu (Dormicum<sup>®</sup>, Roche). U wszystkich chorych zastosowano znieczulenie złożone: analgezję zewnątrzoponową w połączeniu ze znieczuleniem ogólnym całkowicie dożylnym. W celu zapewnienia analgezji w odcinku piersiowym kręgosłupa, umieszczono cewnik zewnątrzoponowy na wysokości Th 5-6, przez który podano 0,1 mg fentanylu oraz 0,25% bupiwakainy w łącznej objętości 6 ml, a następnie kontynuowano ich wlew z szybkością 4 – 6 ml/h. Przed indukcją znieczulenia ogólnego, w znieczuleniu powierzchniowym kremem EMLA oraz znieczuleniu nasiętkowym 2% lidokainą zakładano kaniulę 18G do tętnicy promieniowej w celu pobierania próbek krwi.

Pacjentów podzielono losowo na 2 grupy: 9 osób, którym w trakcie premedykacji podano dożylnie 100 mg ketoprofenu (Ketonal<sup>®</sup> 50 mg/ml, Sandoz) oraz 13, które nie otrzymały ketoprofenu. W indukcji znieczulenia ogólnego zastosowano wlew dożylny propofolu (Plofed 1%, WZF Polfa S.A.) z szybkością 1200 ml/h, w dawce 2 mg/kg w przeliczeniu na należną masę ciała oraz fentanyl w dawce 3 µg/kg. Przed intubacją dooskrzelową podawano dożylnie rokuronium (Esmeron<sup>®</sup>, Organon) w dawce 0,6 mg/kg. Głębokość snu anestetycznego monitorowano metodą słuchowych potencjałów wywołanych (AEP/2 Monitor, oprogramowanie w wersji 1.6, Danmeter, Dania). Parametr AAI został wyrażony w skali 0 – 60, zapewniającej lepszą korelację ze stężeniem propofolu w kompartmentcie efektorowym w porównaniu do zakresu AAI od 0 do 100 [255]. Znieczulenie ogólne podtrzymywano wlewem dożylnym propofolu z szybkością 8 mg/kg/h, dążąc do utrzymania wartości AAI podczas zabiegu w przedziale 15 – 25. W przypadku wzrostu wartości parametru AAI powyżej 35, zwiększano szybkość infuzji propofolu do 10 mg/kg/h.

Próbki krwi o objętości 4 ml pobierano z tętnicy promieniowej do heparynizowanych probówek po 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 45, 50, 60, 75, 90 i 120 min od rozpoczęcia, w momencie zatrzymania oraz 3, 5, 15, 30, 60 i 120 min po zakończeniu wlewu propofolu. W punktach czasowych odpowiadających pobraniem próbek krwi odnotowywano wartość

AAI oraz podstawowych parametrów hemodynamicznych: ciśnienia tętniczego skurczowego (*systolic blood pressure* – SBP), ciśnienia tętniczego rozkurczowego (*diastolic blood pressure* – DBP) oraz częstości akcji serca (*heart rate* – HR). Ponadto, pobierano próbki krwi w momencie powrotu świadomości podczas wybudzania pacjenta ze znieczulenia ogólnego oraz w momencie ekstubacji. Po zatrzymaniu wlewu propofolu co minutę próbowano nawiązać z pacjentem kontakt werbalny. Za powrót świadomości uznawano moment, w którym pacjent podawał swoje imię oraz był w stanie powiedzieć gdzie się znajdował.

Krew odwirowywano w laboratorium szpitalnym w ciągu godziny od momentu pobrania, a zebrane osocze przechowywano w temp. 4°C maksymalnie przez 8 tygodni. Stężenie propofolu w osoczu oznaczano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej.

Kryteria wykluczenia pacjentów z udziału w badaniu obejmowały: wcześniejszą chemioterapię, otyłość, wyniszczenie, przyjmowanie leków mogących wpływać na metabolizm propofolu, alkoholizm, niewydolność nerek, upośledzoną kurczliwość mięśnia sercowego, chorobę wrzodową żołądka, uczulenie na ketoprofen oraz białko jajka kurzego.

## **1.2 Wpływ premedykacji melatoniną na farmakokinetykę i farmakodynamikę propofolu**

Do badania zakwalifikowano 33 dorosłych pacjentów w stanie fizycznym ocenionym jako ASA I-II, poddawanych zabiegom czynnościowej mikrochirurgii wewnątrznosowej zatok przynosowych w znieczuleniu ogólnym w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej z pododdziałem Audiologii i Foniatrii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy.

Wszyscy pacjenci przez 7 dni poprzedzających zabieg przyjmowali doustnie prednizon w dawce dobowej 30 mg (Encorton<sup>®</sup>, Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.). Do premedykacji użyto melatoniny (Melatonina tabletki 5 mg, Lek-Am) podawanej podjęzykowo w dwóch dawkach po 5 mg: wieczorem w dniu poprzedzającym operację oraz 60 minut przed indukcją znieczulenia ogólnego lub klonidyny w jednorazowej dawce doustnej 150 µg (Iporel<sup>®</sup>, Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A.), podawanej 60 minut przed wprowadzeniem do znieczulenia ogólnego. Po przybyciu na salę operacyjną, każdemu pacjentowi podano do jam nosa po 2 dawki roztworu

chlorowodoru oksymetazoliny (Nasivin<sup>®</sup>, Merck) oraz miejscowo znieczulono okolicę pola operacyjnego przy pomocy lidokainy (Lignocainum hydrochloricum 1%, Polfa Warszawa S.A.).

Zastosowano znieczulenie ogólne całkowicie dożylnie propofolem (1% Propofol MCT/LCT, Fresenius) w skojarzeniu z remifentanylem (Ultiva<sup>®</sup>, GSK), które podawano przy użyciu pompy infuzyjnej Orchestra Base Primea (Fresenius Kabi AG, Niemcy) w systemie wlewu sterowanego stężeniem docelowym (TCI). Propofol dawkowano z wykorzystaniem modelu PK/PD Schnidera, a remifentanyl – Minto. W celu zwiótczenia mięśni poprzecznie prążkowanych pacjentom podano wekuronium w dawce 0,1 mg/kg (Norcuron<sup>®</sup>, Organon). Podczas znieczulenia ogólnego rejestrowano wybrane parametry hemodynamiczne (SBP, DBP, MAP, HR) oraz głębokość snu hipnotycznego z wykorzystaniem monitora AEP (parametr AAI w skali od 0 do 60) lub BIS i odnotowywano je w protokole w punktach czasowych odpowiadających pobraniu próbek krwi. Po zatrzymaniu infuzji propofolu i remifentanylu, podawano pacjentom dożylnie 1000 mg paracetamolu (Perfalgan, Bristol-Myers Squibb). Rejestrowano również moment wybudzenia pacjenta ze znieczulenia ogólnego, za który uznawano czas powrotu spontanicznego oddechu.

Próbki krwi o objętości 3 ml pobierano do heparynizowanych probówek z kaniuli zainstalowanej w tętnicy promieniowej w 5. i 45. minucie infuzji propofolu, tuż przed przerwaniem wlewu oraz 2.5, 5, 10, 30, 60 i 120 min po zakończeniu wlewu dożylnego anestetyku. Po odwirowaniu, zebrane osocze przechowywano w temperaturze 4°C i poddawano analizie chromatograficznej w czasie nie dłuższym niż 8 tygodni.

Pacjentów podzielono na 4 grupy, ze względu na rodzaj zastosowanej premedykacji oraz metody monitorowania głębokości znieczulenia ogólnego:

1. Pacjenci premedykowani melatoniną, monitor AEP (n = 10),
2. Pacjenci premedykowani klonidyną, monitor AEP (n = 2),
3. Pacjenci premedykowani melatoniną, monitor BIS (n = 9),
4. Pacjenci premedykowani klonidyną, monitor BIS (n = 12).

Przyjęto następujące kryteria wykluczenia z udziału w badaniu: choroby układu krążenia, padaczka i inne zaburzenia neurologiczne mogące wpływać na przebieg fali EEG, choroba nowotworowa lub obciążenie wynikające z tej jednostki chorobowej, zaburzenia słuchu, przyjmowanie melatoniny, benzodiazepin, neuroleptyków lub

trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w okresie 14 dni poprzedzających zabieg, masa ciała niższa niż 50 kg lub wyższa niż 100 kg, alkoholizm, ciąża, uczulenie na którykolwiek z leków podawanych w okresie okołoperacyjnym.

### **1.3 Wpływ parametrów hemodynamicznych na farmakokinetykę i farmakodynamikę propofolu**

Badania przeprowadzono w 2 grupach pacjentów:

1. 9 pacjentów poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii naczyniowej z powodu tętniaka aorty w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
2. 9 pacjentów poddawanych zabiegom pomostowania tętnic wieńcowych bez użycia krążenia pozaustrojowego (OPCAB - *off-pump coronary artery bypass*) w Klinice Kardiochirurgii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr. Antoniego Jurasza w Bydgoszczy.

Grupa operowana w ośrodku poznańskim liczyła 9 dorosłych pacjentów sklasyfikowanych jako ASA III, poddawanych planowym zabiegom zastąpienia protezami naczyniowymi chorobowo zmienionego odcinka aorty brzusznej z powodu tętniaka.

Od 60 do 90 minut przed indukcją znieczulenia ogólnego pacjentom podawano doustnie midazolam w dawce 7,5 mg (Dormicum<sup>®</sup>, Roche). Indukcję znieczulenia ogólnego propofolem (Plofed 1%, Polfa Warszawa S.A.) prowadzono do momentu intubacji. Anestezję podtrzymywano z zastosowaniem wlewu dożylnego propofolu sterowanego stężeniem docelowym (Diprifusor<sup>®</sup>, Astra Zeneca). Jako środek zwiotczający mięśnie poprzecznie prążkowane zastosowano pankuronium w dawce 0,1 mg/kg (Pavulon, Organon), natomiast komponent analgetyczny znieczulenia stanowił fentanyl w postaci iniekcji dożylnych (Fentanyl WZF, Polfa Warszawa S.A.), podawany w razie potrzeby w dawce 2 - 3 µg/kg. Parametry hemodynamiczne (rzut serca, wskaźnik sercowy, obwodowy opór naczyniowy) kontrolowano przy pomocy systemu FloTrac (Vigileo Monitor, Edwards Lifesciences). Głębokość znieczulenia ogólnego w trakcie zabiegów monitorowano metodą indeksu bispektralnego (monitor BIS A-2000, Aspect Medical Systems), a szybkość wlewu propofolu dostosowywana była tak, aby zapewnić wartość BIS w przedziale 40 - 60. Podczas działań chirurgicznych podawano pacjentom dożylnie

płyny infuzyjne: krystaloidy (szybkość wlewu wyliczano według następującego wzoru: szybkość wlewu [ml/h] = 10 x masa ciała [kg]) oraz koloidy w celu zapewnienia normowolemii (zmiennosc objętości wyrzutowej SVV < 12%) przy znacznej utracie krwi towarzyszącej zabiegom naczyniowym.

Próbki krwi żyłnej o objętości 3 ml pobierano z kaniuli zainstalowanej w zgięciu łokciowym do próbek z heparyną 3, 5, 8, 15, 25, 30, 60, 90 i 150 minut po rozpoczęciu wlewu propofolu, w momencie jego zakończenia oraz 2, 5, 15, 30, 60 i 120 minut od zatrzymania pompy infuzyjnej. Po odwirowaniu krwi w laboratorium szpitalnym, osocze przechowywano w temperaturze 4°C do momentu oznaczenia stężenia propofolu, nie dłużej niż przez 8 tygodni.

Grupę 2. stanowiło 9 pacjentów ASA III poddawanych zabiegom OPCAB w Klinice w Bydgoszczy. Standardową farmakoterapię kontynuowano do dnia zabiegu, z wyłączeniem inhibitorów konwertazy angiotensyny w okresie przedoperacyjnym. Przed indukcją znieczulenia ogólnego pacjentom nie podawano środków sedatywnych ani opioidów.

Po 3 minutach oddychania czystym tlenem, pacjentom podawano dożylnie w ciągu 1 minuty sufentanyl w dawce 1 µg/kg, a następnie bolus propofolu 1 - 1,5 mg/kg. Wekuronium (Norcuron®, Organon) stosowano po zniesieniu świadomości w celu umożliwienia intubacji dotchawiczej oraz w razie potrzeby w trakcie zabiegu. Płuca wentylowano mieszaniną powietrza i tlenu ( $FiO_2 = 0,5$ ). Znieczulenie ogólne podtrzymywano z zastosowaniem wlewu dożylnego propofolu (1% Propofol-Lipuro, B. Braun Melsungen) oraz sufentanylu (Sufentanil Chiesi 5 µg/ml) sterowanego stężeniem docelowym (system TCI Orchestra Base Primea, Fresenius Kabi AG, Niemcy). Głębokość znieczulenia ogólnego rejestrowano przy pomocy monitora AEP (AEP/2 Monitor, oprogramowanie w wersji 1.6, Danmeter, Dania), generującego parametr AAI w zakresie od 0 do 60. Szybkość wlewu propofolu modyfikowana była tak, aby stężenie anestetyku w kompartmentcie efektorowym odpowiadało wartości AAI w przedziale 10 - 30. Dawkowanie propofolu oparto na modelu farmakokinetycznym Schnidera, a sufentanylu - Gepts. Parametry hemodynamiczne monitorowano przy użyciu systemu FloTrac (Vigileo Monitor, Edwards Lifesciences).

Próbki krwi tętniczej o objętości 4 ml pobierano od pacjentów w następujących punktach czasowych: utrata świadomości, intubacja, 30 minut od indukcji znieczulenia ogólnego, nacięcie skóry, sternotomia, rozwarcie mostka, 150 minut od indukcji

znieczulenia oraz w momencie zakończenia TCI, a następnie 2, 5, 15, 30, 60 i 120 minut po zatrzymaniu wlewu propofolu. Odwirowane osocze przechowywano oraz transportowano do Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w temperaturze 4°C i oznaczano stężenie propofolu przed upływem 8 tygodni od momentu pobrania próbek.

Kryteria wyłączenia z udziału w badaniach obejmowały dla grup pacjentów poddawanych zabiegom chirurgii naczyniowej oraz OPCAB: wcześniejsze zabiegi kardiologiczne, frakcję wyrzutową < 40%, choroby zastawek serca, zawał serca w okresie 3 miesięcy poprzedzających operację, znaczną niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi > 1,5 mg%) lub wątroby (aktywność AspAT lub AlAT przewyższająca normę co najmniej o 50%), zaburzenia krążenia mózgowego, choroby ośrodkowego układu nerwowego, uzależnienie od leków i alkoholu, otyłość oraz zaburzenia słuchu. Do udziału w badaniu nie kwalifikowano pacjentów powyżej 75. roku życia.

## **2. Metodyka oznaczania propofolu w osoczu**

Do oznaczania stężenia propofolu w osoczu krwi pacjentów zaadaptowano metodę opracowaną przez Plummera [256]. Propofol ekstrahowano do fazy organicznej, a następnie próbki poddawano analizie wysokosprawnym chromatografem cieczowym z detektorem fluorescencyjnym.

### **2.1 Aparatura**

- wysokosprawnym chromatografem cieczowym Agilent Technologies serii 1200 sprzężonym z detektorem fluorescencyjnym, wyposażonym w pompę binarną, degazer próżniowy, termostat autosamplera oraz termostat kolumny chromatograficznej;
- kolumna chromatograficzna Waters XTerra RP18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm;
- waga analityczna Sartorius BP221S;
- wytrząsarka IKA - VIBRAX - VXR basic, Jankle & Kunkle;
- wirówka SIGMA 3K12, Kühn & Bayer;
- pH-metr Fisher Scientific Accumet Model 15;
- mieszadło magnetyczne MS 11 H, WIGO;
- urządzenie do odparowywania próbek pod strumieniem azotu RapidVap, Labonco;

- Minishaker MS2, IKA;
- pipety automatyczne Eppendorf Research 10 – 100  $\mu$ l, 100 – 1000  $\mu$ l, 1 – 5 ml;
- system oczyszczania wody Direct-Q3, Millipore;
- plastikowe probówki o pojemności 5 ml, zawierające 0,1 ml (18 I.U.) soli sodowej heparyny/1 ml krwi, Medlab Products.

## 2.2 Odczynniki

- cykloheksan do chromatografii cieczowej (LiChrosolv), Merck;
- 2-propanol, czystość gradientowa do chromatografii cieczowej (LiChrosolv), Merck;
- acetonitryl, czystość izokratyczna do chromatografii (LiChrosolv), Merck;
- metanol do chromatografii cieczowej (LiChrosolv), Merck;
- propofol - 2,6-diizopropylfenol (2,6-diisopropylphenol 97% Aldrich), Sigma-Aldrich;
- tymol – 5-metylo-2-izopropylfenol (thymol  $\geq 99,5\%$  Sigma), Sigma-Aldrich;
- kwas trifluoroctowy (trifluoroacetic acid ReagentPlus 99%), Sigma-Aldrich;
- wodorotlenek tetrametyloamoniowy (TMAH), 25% roztwór w metanolu, Aldrich;
- diwodorofosforan sodu, Fluka;
- woda ultraczysta.

## 2.3 Przygotowanie roztworów pomocniczych i odczynników

- Roztwór podstawowy propofolu

Sporządzono roztwór o stężeniu 1 mg/ml przez odważenie 100 mg propofolu i uzupełnienie acetonitrylem do 100 ml. Roztwór przechowywano do 8 tygodni w temperaturze 4 °C.

- Roztwór wzorca wewnętrznego

Przygotowano 10 ml roztworu tymolu w metanolu o stężeniu 0,01 mg/ml. Roztwór przechowywano w temperaturze 4 °C.

- Bufor fosforanowy

Bufor o pH = 4,4 przygotowano przez rozpuszczenie 1,36 g diwodorofosforanu sodu w 100 ml wody.

- Roztwór TMAH

Zmieszano 750  $\mu$ l 25% roztworu wodorotlenku tetrametyloamoniowego w metanolu z 9,25 ml 2-propanolu.

- Faza nośna do HPLC

Zmieszano acetonitryl z wodą ultraczystą w stosunku 6:4 (w/w). pH doprowadzono do wartości 2,3 przez dodanie kwasu trifluorooctowego.

#### **2.4 Przygotowanie próbek do analizy chromatograficznej**

Do 0,54 ml osocza dodano 60  $\mu$ l acetonitrylu, 20  $\mu$ l roztworu tymolu (wzorca wewnętrznego) o stężeniu 0,01 mg/ml, 1 ml buforu fosforanowego oraz 5 ml cykloheksanu. Powstałą mieszaninę w szklanych, zakręczanych probówkach umieszczono na wytrząsarce i poddawano ekstrakcji przez 15 minut przy 800 rpm. Następnie próbki odwirowano (5 min, 1200 g, 20°C) i przy pomocy pipety automatycznej przeniesiono 4 ml warstwy cykloheksanu do świeżych probówek. Po dodaniu 50  $\mu$ l roztworu TMAH odparowywano cykloheksan pod strumieniem azotu w temperaturze 40°C. Suchą pozostałość rozpuszczono w 200  $\mu$ l fazy nośnej i przenoszono roztwór do szklanych insertów o pojemności 300  $\mu$ l umieszczonych w fiolkach do HPLC.

#### **2.5 Krzywa wzorcowa**

Stężenie propofolu w próbkach osocza pacjentów oznaczano w oparciu o krzywą wzorcową sporządzoną z wykorzystaniem osocza ludzkiego dla następujących stężeń anestetyku: 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10  $\mu$ g/ml.

Do 0,54 ml osocza dodano 60  $\mu$ l roztworu propofolu w acetonitrylu o odpowiednim stężeniu, 20  $\mu$ l roztworu wzorca wewnętrznego, 1 ml buforu fosforanowego oraz 5 ml cykloheksanu. Dalsze etapy przygotowania próbek do analizy chromatograficznej przebiegały identycznie jak procedury opisane w punkcie dotyczącym analizy osocza



pacjentów. Sporządzono także próby kontrolne: ślepa (osocze wolne od propofolu) oraz zerową (wolne od propofolu osocze + wzorzec wewnętrzny).

## **2.6 Warunki analizy chromatograficznej**

- temperatura kolumny chromatograficznej: 20°C,
- objętość nasytu: 20 µl,
- szybkość przepływu fazy nośnej: 1 ml/min,
- elucja izokratyczna,
- czas analizy próbki: 10 minut,
- detektor fluorescencyjny – długość fali wzbudzenia: 276 nm, długość fali emisji: 310 nm.

## **2.7 Częściowa walidacja metody analitycznej**

W badaniach zastosowano zwalidowaną uprzednio w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu metodę oznaczania propofolu w osoczu ludzkim z wykorzystaniem wysokosprawnego chromatografu cieczowego z detektorem fluorescencyjnym. Dokonano modyfikacji metody polegającej na zmianie kolumny chromatograficznej. W związku z tym, zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA – *European Medicines Agency*) z 2012 roku dotyczącymi walidacji metod bioanalitycznych, przeprowadzono częściową walidację obejmującą wyznaczenie liniowości metody, selektywności oraz precyzji i dokładności w ciągu dnia dla dolnej granicy oznaczalności (LLOQ – *lower limit of quantification*) i prób kontroli jakości (QC – *quality control*).

### **2.7.1 Selektywność i specyficzność**

Metoda analityczna jest specyficzna wtedy, gdy daje odpowiedź tylko dla jednego związku, a więc mierzona wartość (sygnał) pochodzi wyłącznie od analitu. Selektywność to miara zdolności metody do odróżnienia i oznaczenia analitu w obecności innych związków występujących w matrycy (innych leków, metabolitów substancji macierzystej, witamin, białek, hormonów itp.). Metoda chromatograficzna musi być selektywna, ale specyficzność nie jest wymogiem bezwzględnym, ponieważ w jednym nasytku

na kolumnę chromatograficzną można ilościowo oznaczać kilka związków różniących się czasami retencji.

### 2.7.2 Liniowość metody

Liniowość metody określa przedział stężeń analitu, w jakim stężenie leku jest wprost proporcjonalne do zmierzonej wartości sygnału. Miarę liniowości stanowi współczynnik korelacji  $r$ , którego wartość powinna przekraczać 0,99. Zalecane kryteria akceptacji dla krzywej wzorcowej dopuszczają 20% odchyień od nominalnego stężenia dla LLOQ oraz maksymalnie 15% odchylenia dla pozostałych stężeń. Zmienność nachylenia krzywych kalibracyjnych wyrażona w postaci współczynnika zmienności ( $CV$  – *coefficient of variation*) nie powinna przekraczać 15% w ciągu całego badania, a zmienność współczynnika korelacji krzywych nie powinna przekraczać 5%.

Krzywa kalibracyjna przyjmuje postać prostej regresji liniowej, opisanej wzorem:

$$y = ax + b$$

gdzie:

$x$  – stężenie

$y$  – odpowiedź

$a$  – nachylenie

$b$  – punkt przecięcia z osią  $y$

Średnią krzywą wzorcową przedstawia Wykres 1. Równanie średniej krzywej wzorcowej sporządzonej dla oznaczeń propofolu w osoczu metodą HPLC:

$$y = 1,6271x + 0,0329$$

$$r^2 = 0,99698$$

Współczynniki zmienności:

$$a = 1,6271$$

$$CV\%_a = (SD/D) \cdot 100\% = 9,46\%$$

$$b = 0,0329$$

$$CV\%_b = (SD/D) \cdot 100\% = 15,04\%$$

$$r^2 = 0,99689$$

$$CV\%_r = (SD/D) \cdot 100\% = 0,32\%$$

### 2.7.3 Precyzja

Precyzja metody analitycznej określa stopień zgodności pomiędzy wynikami powtarzanych wielokrotnie, kolejnych analiz. Parametrem umożliwiającym porównanie precyzji jest wartość współczynnika zmienności wyrażona w procentach (%CV):

$$\%CV = \frac{SD}{C_{\text{sr}}} \cdot 100\%$$

gdzie:

SD – odchylenie standardowe

$C_{\text{sr}}$  – średnie stężenie propofolu w osoczu dla 5 próbek

lub wartość względnego odchylenia standardowego (RSD – *relative standard deviation*), będącego ilorazem odchylenia standardowego i średniej wartości pomiarów:

$$RSD = \frac{SD}{C_{\text{sr}}}$$

Precyzyjna metoda analityczna charakteryzuje się wartościami %CV poniżej 15% (RSD < 0,15).

Precyzję dzieli się na powtarzalność i precyzję pośrednią.

### 2.7.4 Powtarzalność

Powtarzalność to precyzja uzyskana w identycznych warunkach (to samo laboratorium, analityk, aparatura, odczynniki), w krótkim przedziale czasu (np. w ciągu jednego dnia). Pozwala ocenić precyzję w ramach jednej sekwencji analitycznej (jednej serii). Zalecane jest przeprowadzenie oznaczenia próbek o znanej zawartości leku dla czterech stężeń z zakresu krzywej wzorcowej (po 5 oznaczeń dla każdego stężenia): LLOQ, niskiego, średniego i wysokiego stężenia. Wartość CV nie może przekroczyć 15% dla wszystkich stężeń z wyjątkiem LLOQ ( $CV \leq 20\%$ ). Powtarzalność oznaczeń propofolu w prezentowanych badaniach oceniono na podstawie analizy próbek o stężeniach 0.01, 0.5, 5.0 i 8.0  $\mu\text{g/ml}$ . Wyniki badania precyzji metody HPLC służącej do oznaczania propofolu przedstawiono w Tabeli 4.

### 2.7.5 Precyzja pośrednia

Precyzja pośrednia wyraża zmienność wewnątrzlaboratoryjną (pomiar może być wykonany w różnych dniach lub przez różnych badaczy lub przy użyciu różnej aparatury). Jest to precyzja między seriami. Wartość CV nie może być większa niż 15% dla wszystkich stężeń z wyjątkiem LLOQ, dla którego dopuszcza się  $CV \leq 20\%$ .

Wyznaczono precyzję między trzema dniami na podstawie pięciokrotnej analizy stężeń propofolu w próbkach odpowiadających punktom 0.01, 0.5, 5.0 i 8.0  $\mu\text{g/ml}$  z krzywej wzorcowej. Dane dotyczące precyzji pośredniej wyznaczanej w ciągu 3 dni pracy zestawiono w Tabeli 5.

### 2.7.6 Dokładność

Dokładność metody jest miarą rozbieżności między wartością teoretyczną a zmierzoną stężenia leku w próbce. Można ją wyrazić jako błąd bezwzględny lub błąd względny (%):

$$\text{Dokładność (\% błędu)} = \frac{(C_{\text{ozn}} - C)}{C} \cdot 100\%$$

gdzie:

$C_{\text{ozn}}$  – stężenie leku oznaczone w próbce

$C$  – stężenie teoretyczne (nominalne)

Dokładność należy wyznaczyć w jednej serii (w ciągu dnia) oraz między seriami (w ciągu kilku dni). Zgodnie z wytycznymi EMA, dokładność wyznaczono na podstawie pięciokrotnego oznaczenia stężenia propofolu w próbach wchodzących w zakres krzywej wzorcowej: 0.01, 0.5, 5.0 i 8.0  $\mu\text{g/ml}$  (Tabela 6).

## 3. Metodyka obliczeń farmakokinetycznych i farmakodynamicznych

Parametry farmakokinetyczne propofolu obliczono z zastosowaniem metod farmakokinetyki bezmodelowej. W przypadku analizy modelowej, rozmieszczenie propofolu w poszczególnych tkankach najczęściej opisuje model trójkompartimentowy lub dwukompartimentowy. Dla zastosowania optymalnego modelu farmakokinetycznego w badanych grupach pacjentów, niezbędne byłoby pobieranie znacznej liczby próbek krwi w krótkich odstępach czasu, aby w pełni zobrazować zmiany stężenia anestetyku w kompartmentach, wynikające ze złożonego procesu dystrybucji i eliminacji propofolu.

Analiza bezmodelowa, oparta na teorii momentów statystycznych, umożliwia wyznaczenie parametrów farmakokinetycznych leku także w sytuacji, gdy badacz nie dysponuje tak dużą liczbą próbek krwi.

Wielu pacjentów włączonych do opisywanych w niniejszej pracy badań poddawano inwazyjnym zabiegom chirurgicznym, związanym ze znacznym krwawieniem. Pobieranie próbek zaplanowano tak, aby dodatkowa utrata krwi stanowiła możliwie najmniejsze obciążenie dla pacjenta i była akceptowalna z etycznego punktu widzenia. Przyjęte założenia zadecydowały o wykorzystaniu farmakokinetyki bezmodelowej do ilościowego opisu procesów dyspozycji i eliminacji propofolu w badanych grupach. Obliczenia wykonano z wykorzystaniem programu Microsoft Office Excel 2007.

Wyznaczono następujące parametry farmakokinetyczne [257–259]:

- AUC (*area under the curve*) – pole powierzchni pod krzywą  $C = f(t)$ , wyznaczoną od czasu  $t = 0$  do nieskończoności
- AUMC (*area under the first moment curve*) – pole powierzchni pod pierwszym momentem krzywej  $C = f(t)$ , wyznaczone od czasu  $t = 0$  do nieskończoności

AUC i AUMC obliczono metodą sumowania pól trapezów:

$$AUC^{(0 \rightarrow \infty)} = AUC^{(0 \rightarrow t)} + AUC^{(t \rightarrow \infty)} = \sum \left[ \frac{(C_n + C_{n+1})}{2} \right] \cdot (t_{n+1} - t_n) + \frac{C^*}{k_e}$$

$C_n, C_{n+1}$  – stężenia leku w kolejnych punktach czasowych

$t_n, t_{n+1}$  – wartości kolejnych punktów czasowych

$C^*$  – ostatnie zmierzone stężenie leku

$k_e$  – stała szybkości eliminacji leku

$$AUMC^{(0 \rightarrow t)} + AUMC^{(t \rightarrow \infty)} = \sum \left[ \left[ \frac{(C_n \cdot t_n) + (C_{n+1} \cdot t_{n+1})}{2} \right] \cdot (t_{n+1} - t_n) \right] + \left( \frac{t \cdot C^*}{k_e} + \frac{C^*}{k_e^2} \right)$$

$C_n \cdot t_n, C_{n+1} \cdot t_{n+1}$  – wartości kolejnych iloczynów stężenia i czasu

$t_n, t_{n+1}$  – wartości kolejnych punktów czasowych

- MRT (*mean residence time*) – średni czas przebywania leku w organizmie; czas niezbędny do wyeliminowania 63,2% podanej dawki leku

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC}$$

- $k_e$  – stała szybkości eliminacji

Stalą szybkości eliminacji ( $k_e$ ) wyznaczono z nachylenia prostej powstałej po zlogarytmowaniu stężeń propofolu oznaczonych w osoczu po zakończeniu wlewu.

- $V_{ss}$  – objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym i względna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (w przeliczeniu na kilogram masy ciała)

$$V_{ss} = \frac{D_{i.v.} \cdot AUMC}{AUC^2} = Cl \cdot MRT$$

$D_{i.v.}$  – dawka propofolu podana dożylnie

- Cl i Cl/m.c. – klirens i Cl przeliczony na masę ciała

$$Cl = \frac{D_{i.v.}}{AUC}$$

- $t_{0,5}$  – biologiczny okres półtrwania

$$t_{0,5} = \frac{\ln 2}{k_e}$$

#### 4. Parametry hemodynamiczne i farmakodynamiczne

U wszystkich pacjentów poddawanych zabiegom w znieczuleniu ogólnym rutynowo monitorowano skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze. Przybliżoną wartość średniego

ciśnienia tętniczego (MAP - *mean arterial pressure*) wyliczono korzystając z następującego wzoru [260]:

$$MAP \cong \frac{2}{3} DBP + \frac{1}{3} SBP$$

gdzie:

DBP (*diastolic blood pressure*) - rozkurczowe ciśnienie tętnicze

SBP (*systolic blood pressure*) - skurczowe ciśnienie tętnicze

Dostępność farmakodynamiczną propofolu (AUE - *area under time-effect curve*) obliczono metodą sumowania pól trapezów [155]:

$$AUE^{(0 \rightarrow t)} = \sum \left[ \frac{(E_{\max} - E_n) + (E_{\max} - E_{n+1})}{2} \cdot (t_{n+1} - t_n) \right]$$

gdzie:

$E_{\max}$  - maksymalna wartość, jaką może przyjąć parametr opisujący głębokość znieczulenia ogólnego, wynosząca 60 dla AAI i 100 dla BIS

$E_n, E_{n+1}$  - wartości AAI lub BIS zmierzone w kolejnych punktach czasowych, odpowiednio  $t_n$  i  $t_{n+1}$

Dostępność farmakodynamiczną propofolu normalizowaną dawką (DNAUE - *dose-normalised area under time-effect curve*) obliczono dzieląc wartość AUE przez całkowitą dawkę propofolu:

$$DNAUE = \frac{AUE}{D_{i.v.}}$$

## 5. Statystyczna ocena wyników

W populacjach pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym oraz laryngologicznym wyodrębniono podgrupy ze względu na rodzaj zastosowanej analgezji (analgezja wyprzedzająca ketoprofenem lub jej brak), premedykacji (melatonina lub klonidyna) oraz monitora głębokości znieczulenia ogólnego (AEP lub BIS). W obrębie danej populacji testem t-Studenta porównywano pomiędzy grupami pacjentów ich dane demograficzne, wybrane parametry biochemiczne oraz wartości parametrów farmakokinetycznych, hemodynamicznych i farmakodynamicznych. Przyjęto założenie

o jednorodności wariancji oraz poziom istotności  $\alpha = 0,05$ . Różnice między porównywanymi wartościami w poszczególnych grupach uznano za statystycznie istotne, jeśli  $p_{\text{value}}$  było niższe niż 0,05.

Ocenie statystycznej poddano także zależności między następującymi zmiennymi:

- wiekiem i masą ciała a średnim stężeniem propofolu w osoczu, wartościami parametrów farmakokinetycznych (AUC, AUC/D, MRT,  $t_{0,5}$ , CI,  $V_{SS}$ ) oraz dostępnością farmakodynamiczną propofolu (DNAUE w ramach jednego monitora - AEP lub BIS),
- biologicznym okresem półtrwania a całkowitą dawką, długością oraz szybkością wlewu propofolu,
- stężeniem propofolu w osoczu a wartościami parametrów hemodynamicznych (HR, MAP, CI),
- wartościami parametrów farmakodynamicznych charakteryzujących głębokość hipnozy (AAI lub BIS) a wartościami parametrów hemodynamicznych (HR, MAP, CI) oraz stężeniem propofolu w osoczu,
- parametrami opisującymi stan kliniczny pacjentów i wynikami badań laboratoryjnych,
- wskaźnikiem sercowym a wybranymi parametrami farmakokinetycznymi (CI,  $V_{SS}$ ).

Dla poszczególnych par parametrów obliczono współczynniki korelacji  $r$  Pearsona stanowiące miarę proporcjonalności dwóch zmiennych względem siebie, a także wartości współczynnika determinacji ( $r^2$ ) wyrażającego proporcję wspólnej zmienności dwóch zmiennych. Korelację uznawano za statystycznie istotną, gdy  $p_{\text{value}}$  dla współczynnika korelacji przyjmowała wartość niższą niż 0,05.

Analizę statystyczną wykonano przy pomocy programu Statistica (StatSoft Inc. 2011, wersja 10).

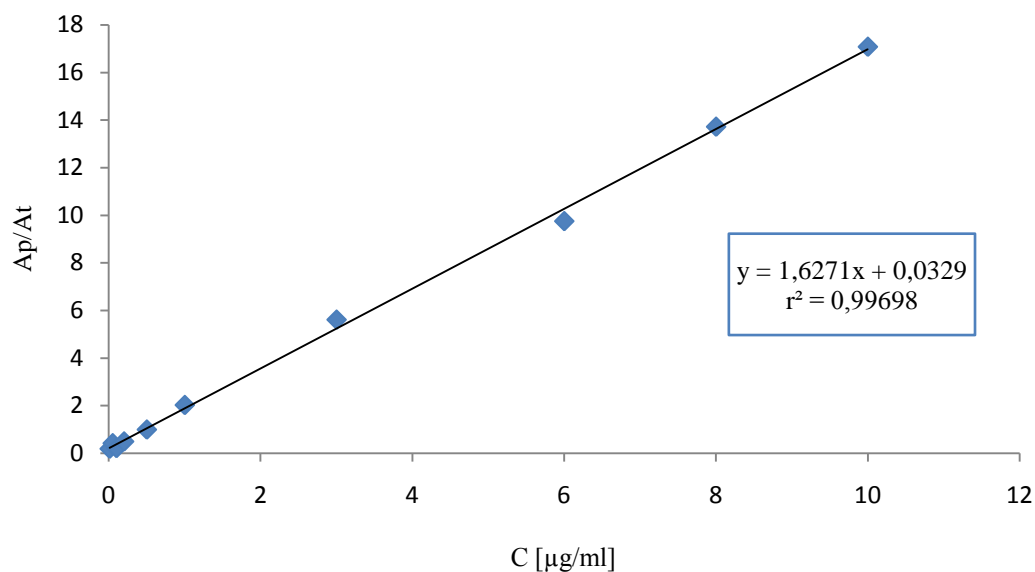


## WYNIKI BADAŃ

Parametry walidacyjne metody HPLC oznaczania propofolu w osoczu zamieszczono w Tabelach 4 - 6. Ryciny 10 - 14 przedstawiają przykładowe chromatogramy z oznaczeń propofolu w osoczu metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej.

Charakterystykę pacjentów zaprezentowano w Tabelach 7 - 15. Tabele 16 i 17 przedstawiają wartości wybranych parametrów biochemicznych oznaczonych we krwi pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym. Parametry farmakokinetyczne propofolu wyznaczone w poszczególnych grupach pacjentów zebrano w Tabelach 18 - 26. Tabele 27 - 34 przedstawiają parametry charakteryzujące wlew propofolu oraz wybudzanie pacjentów ze znieczulenia ogólnego. W Tabelach 35 - 42 zamieszczono parametry hemodynamiczne i dostępność farmakodynamiczną propofolu w badanych grupach. Statystyczną ocenę wyników przedstawiają Tabele 43 - 73. Dane dotyczące pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym (pacjenci 1 - 22) zestawiono w tabelach niebieskich, pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym (23 - 55) - zielonych, a pacjentów operowanych z powodu tętniaka aorty brzusznej oraz poddawanych pomostowaniu tętnic wieńcowych (56 - 73) - w tabelach czerwonych.

Wykresy 2 - 74 obrazują zmiany stężenia propofolu w osoczu, głębokości znieczulenia ogólnego oraz parametrów hemodynamicznych w czasie zabiegów chirurgicznych i w okresie eliminacji anestetyku u poszczególnych pacjentów. Na Wykresach 75 - 80 zaprezentowano obliczoną dostępność farmakodynamiczną propofolu. Wykresy 81 i 82 przedstawiają odpowiedź farmakodynamiczną na stężenie propofolu w osoczu w zależności od zastosowanej premedykacji oraz typu monitora głębokości znieczulenia ogólnego.



Wykres 1. Średnia krzywa wzorcowa dla oznaczeń propofolu w osoczu pacjentów. Ap/At – stosunek pola powierzchni pików propofolu do pola powierzchni pików tymolu.

Tabela 4. Precyzja metody dla oznaczeń stężenia propofolu wykonanych w ciągu jednego dnia analiz.

$C_{teoret}$ [µg/ml]	$C_{ozn}$ [µg/ml]					$C_{sr}$ [µg/ml]	SD	CV [%]
<b>0,01</b>	0,00942	0,01079	0,01088	0,00928	0,01068	0,01021	0,00079	7,74
<b>0,50</b>	0,48766	0,49113	0,46538	0,52288	0,48973	0,49136	0,02052	4,18
<b>5,00</b>	4,77207	4,90055	4,35917	5,15503	5,12692	4,86275	0,32344	6,65
<b>8,00</b>	8,06982	8,12362	7,80087	8,09477	7,62875	7,94356	0,21834	2,75

$C_{teoret}$  - teoretyczne stężenie propofolu w osoczu

$C_{ozn}$  - stężenie propofolu oznaczone w osoczu

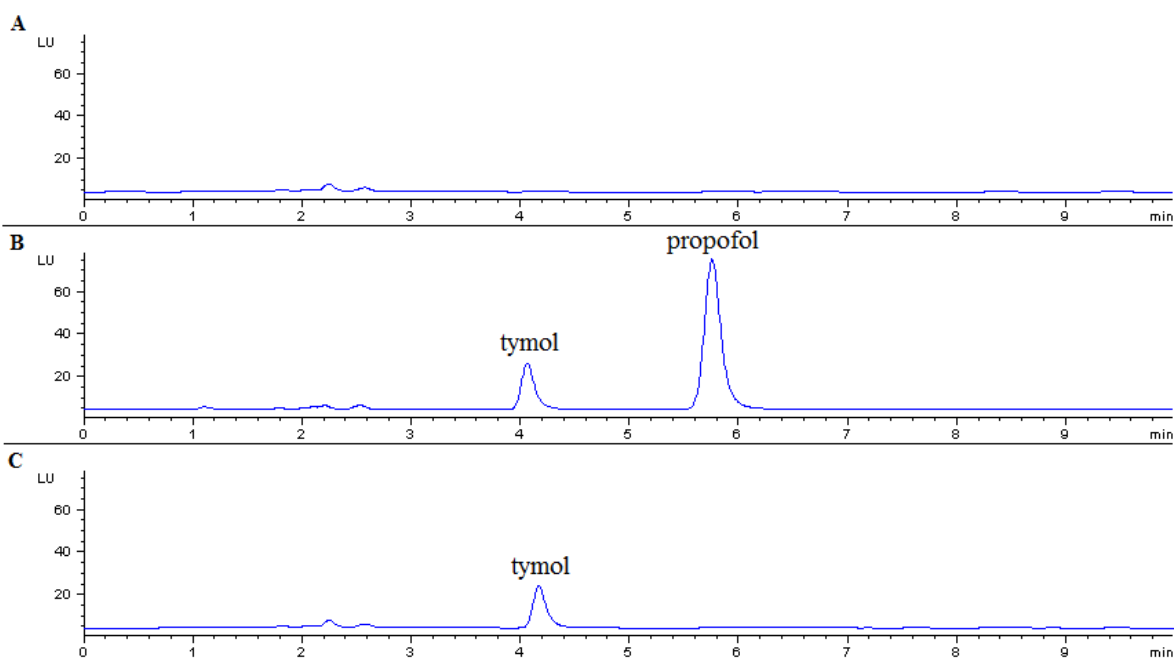
$C_{sr}$  - średnie stężenie propofolu w osoczu

Tabela 5. Precyzja metody dla oznaczeń stężenia propofolu wykonanych w ciągu trzech kolejnych dni analiz.

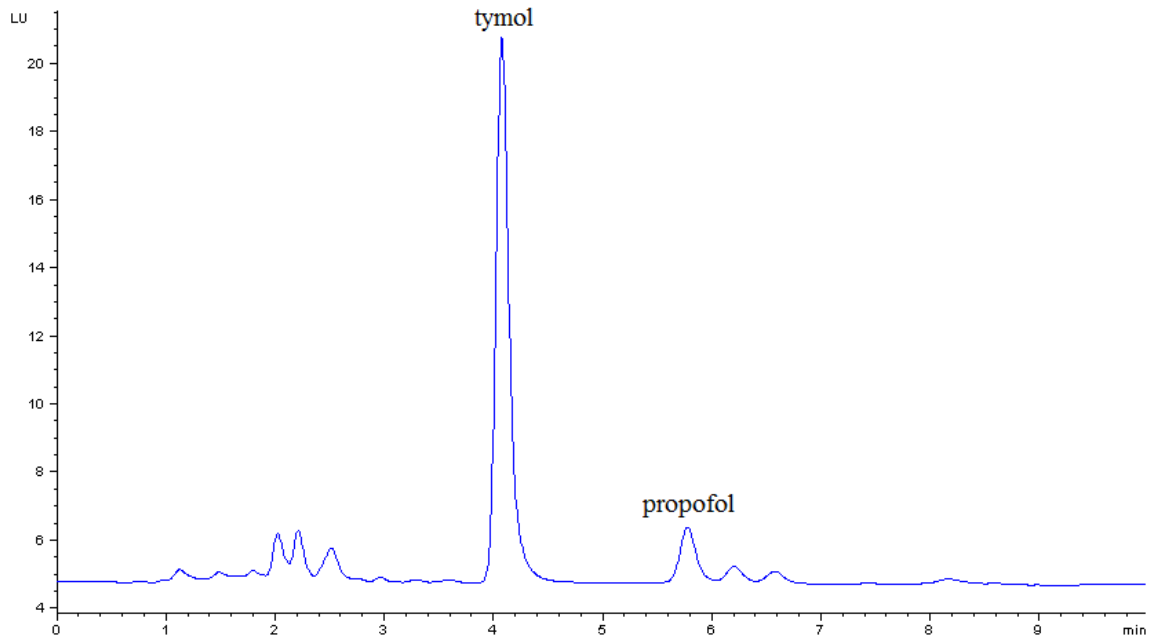
$C_{teoret}$ [µg/ml]	$C_{ozn}$ [µg/ml]			$C_{sr}$ [µg/ml]	SD	CV [%]
	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3			
<b>0,01</b>	0,01021	0,01123	0,01098	0,01081	0,00053	4,92
<b>0,50</b>	0,49136	0,52341	0,49675	0,50384	0,01716	3,41
<b>5,00</b>	4,86275	4,96431	5,12564	4,98423	0,13257	2,66
<b>8,00</b>	7,94356	8,20984	7,70427	7,95256	0,25290	3,18

Tabela 6. Dokładność metody dla oznaczeń stężenia propofolu wykonanych w ciągu jednego dnia analiz.

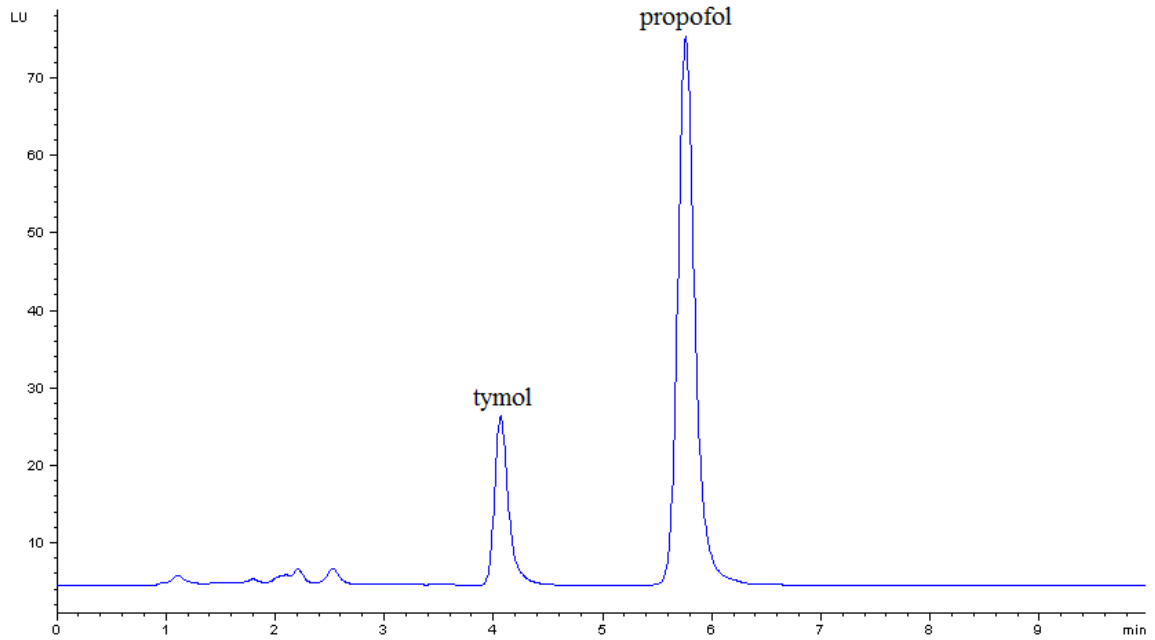
$C_{teoret}$ [ $\mu\text{g/ml}$ ]	$C_{ozn}$ [ $\mu\text{g/ml}$ ]					$C_{\text{sr}}$ [ $\mu\text{g/ml}$ ]	SD	D [%]
<b>0,01</b>	0,00942	0,01079	0,01088	0,00928	0,01068	0,01021	0,00079	2,10
<b>0,50</b>	0,48766	0,49113	0,46538	0,52288	0,48973	0,49136	0,02052	- 1,73
<b>5,00</b>	4,77207	4,90055	4,35917	5,15503	5,12692	4,86275	0,32344	- 2,75
<b>8,00</b>	8,06982	8,12362	7,80087	8,09477	7,62875	7,94356	0,21834	- 0,71



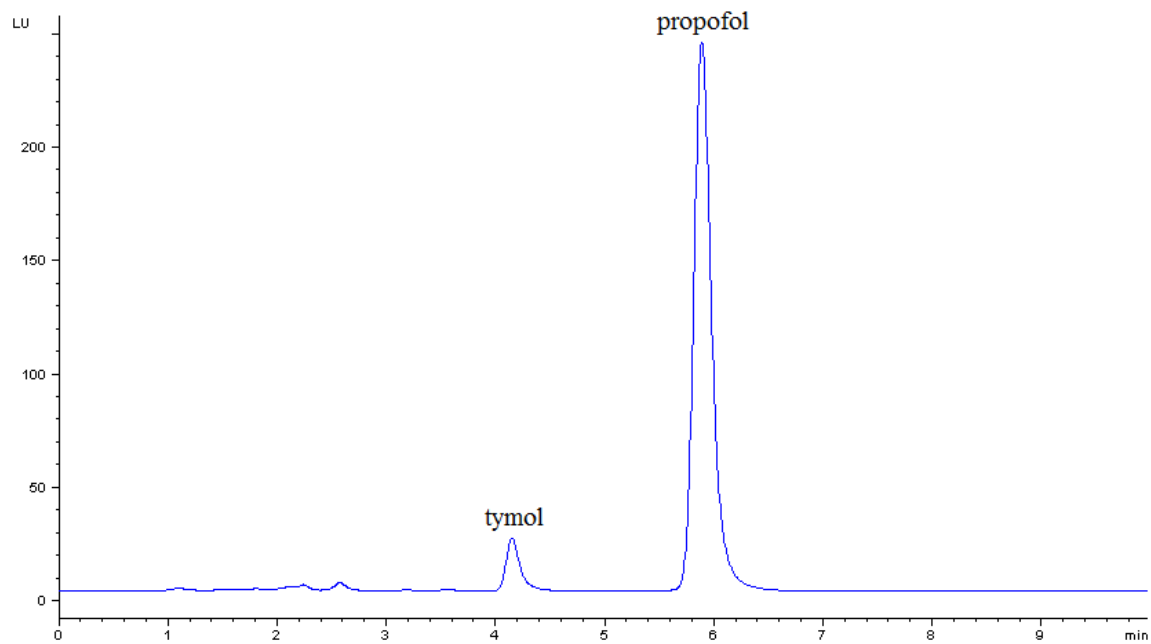
Rycina 10. Przykładowe chromatogramy: A - próby ślepej, B - próbki osocza z dodatkiem wzorca wewnętrznego oraz propofolu w stężeniu 3  $\mu\text{g/ml}$ , C - próby zerowej.



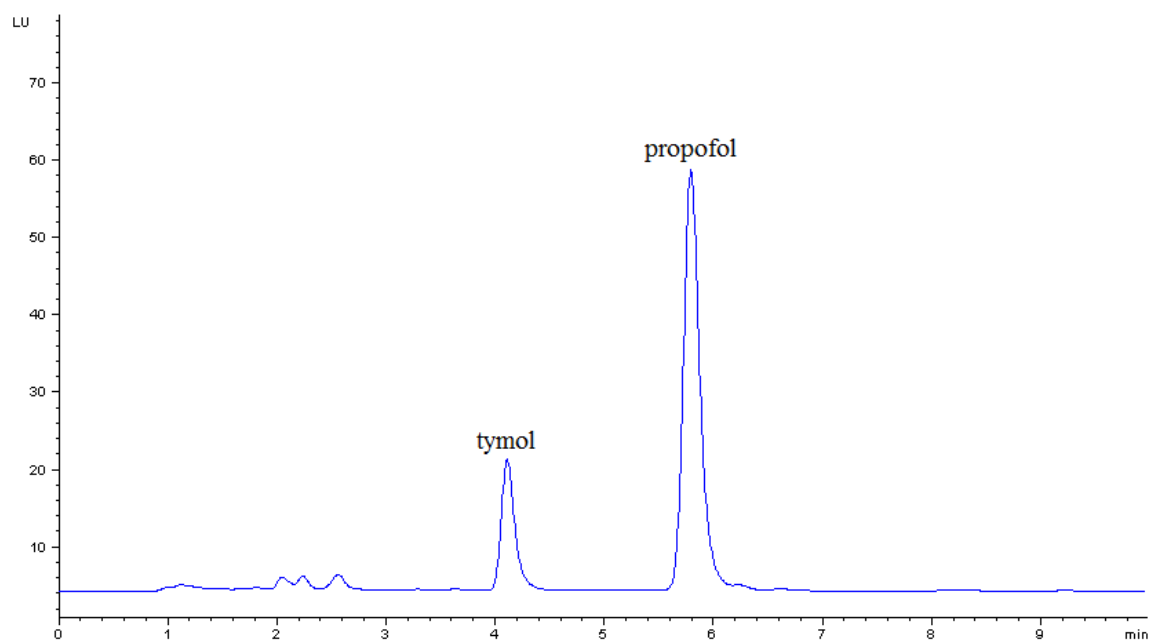
Rycina 11. Przykładowy chromatogram próbki osocza o stężeniu propofolu 0,1 µg/ml.



Rycina 12. Przykładowy chromatogram próbki osocza o stężeniu propofolu 3 µg/ml.



Rycina 13. Przykładowy chromatogram próbki osocza o stężeniu propofolu 10 µg/ml.



Rycina 14. Przykładowy chromatogram próbki osocza jednego z pacjentów.

Tabela 7. Charakterystyka pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym, bez analgezji wyprzedzającej ketoprofenem.

Pacjent	Płeć	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]
1	M	68	90	30,42
2	M	59	125	37,74
3	M	64	70	24,80
4	K	66	62	24,22
5	K	60	b.d.	b.d.
6	M	63	82	27,04
7	M	62	93	b.d.
8	K	75	98	39,26
9	M	62	91	29,38
10	M	55	67	24,61
11	K	66	65	26,04
12	M	51	85	25,66
13	K	63	60	22,31
<b>Średnia [mediana] (zakres)</b>	5K / 8M	62,67 [63] (51 - 75)	82,33 [83,5] (60 - 125)	28,32 [26,04] (22,31 - 39,26)
<b>SD</b>		5,92	18,88	5,54

b.d. - brak danych

Tabela 8. Charakterystyka pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym, którym podano ketoprofen w ramach analgezji wyprzedzającej.

Pacjent	Płeć	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]
14	K	56	44	19,04
15	M	67	67	20,23
16	K	58	73	26,81
17	M	55	87	25,98
18	M	59	86	b.d.
19	K	54	87	33,15
20	M	57	73	23,84
21	M	63	75	23,67
22	M	58	77	26,03
<b>Średnia [mediana] (zakres)</b>	3K / 6M	58,56 [58] (54 - 67)	74,33 [75] (44 - 87)	24,84 [24,91] (19,04 - 33,15)
<b>SD</b>		4,10	13,43	4,36

Tabela 9. Charakterystyka pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych melatoniną, u których zastosowano monitor AEP.

<b>Pacjent</b>	<b>Płeć</b>	<b>Wiek [lata]</b>	<b>Masa ciała [kg]</b>
<b>23</b>	M	40	93
<b>24</b>	M	45	85
<b>25</b>	M	72	61
<b>26</b>	M	54	62
<b>27</b>	M	25	98
<b>28</b>	M	47	85
<b>29</b>	M	51	74
<b>30</b>	K	46	58
<b>31</b>	M	53	65
<b>32</b>	K	65	86
<b>Średnia [mediana] (zakres)</b>	2K / 8M	49,80 [49] (25 - 72)	76,70 [79,5] (58 - 98)
<b>SD</b>		12,95	14,53

Tabela 10. Charakterystyka pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych klonidyną, u których zastosowano monitor AEP.

<b>Pacjent</b>	<b>Płeć</b>	<b>Wiek [lata]</b>	<b>Masa ciała [kg]</b>
<b>33</b>	M	65	86
<b>34</b>	M	61	76
<b>Średnia [mediana] (zakres)</b>	0K / 2M	63,00 [63] (61 - 65)	81,00 [81] (76 - 86)
<b>SD</b>		2,83	7,07

Tabela 11. Charakterystyka pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych melatoniną, u których zastosowano monitor BIS.

Pacjent	Płeć	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]
35	K	53	55
36	K	45	55
37	K	40	62
38	M	59	78
39	K	30	80
40	M	47	90
41	M	60	72
42	M	52	105
43	M	46	75
<b>Średnia [mediana] (zakres)</b>	4K / 5M	48,00 [47] (30 - 60)	74,67 [75] (55 - 105)
<b>SD</b>		9,41	16,34

Tabela 12. Charakterystyka pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych klonidyną, u których zastosowano monitor BIS.

Pacjent	Płeć	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]
44	M	30	70
45	M	51	61
46	M	28	69
47	M	25	107
48	K	53	59
49	K	65	77
50	K	37	58
51	K	37	62
52	K	62	82
53	K	23	65
54	M	33	93
55	K	52	70
<b>Średnia [mediana] (zakres)</b>	7K / 5M	41,33 [37] (23 - 65)	72,75 [69,5] (58 - 107)
<b>SD</b>		14,61	14,88



Tabela 13. Charakterystyka pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym.

Pacjent	Płeć	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]
56	M	61	100	29,22
57	M	75	60	21,51
58	M	57	83	29,23
59	M	60	64	22,15
60	M	62	62	21,45
61	M	60	66	23,38
62	M	61	72	21,65
63	M	64	60	22,31
64	M	51	96	31,35
Średnia [mediana] (zakres)	9M	61,22 [61] (51 - 75)	73,67 [66] (60 - 100)	24,69 [22,31] (21,45 - 31,35)
SD		6,36	15,55	4,02

Tabela 14. Charakterystyka pacjentów poddawanych zabiegom OPCAB.

Pacjent	Płeć	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]
65	K	64	75	b.d.
66	K	66	68	25,28
67	K	b.d.	56	b.d.
68	M	b.d.	62	b.d.
69	M	57	83	29,06
70	K	63	90	32,27
71	K	78	55	34,21
72	M	75	67	30,04
73	M	74	67	25,60
Średnia [mediana] (zakres)	5K / 4M	68,14 [66] (57 - 78)	69,22 [67] (55 - 90)	29,41 [29,55] (25,28 - 34,21)
SD		7,65	11,70	3,56

Tabela 15. Podsumowanie charakterystyki wszystkich grup pacjentów - średnia (odchylenie standardowe) [mediana].

Parametr	Torako chirurgia całość	Torako chirurgia bez ketoprofenu	Torako chirurgia ketoprofen	Laryngologia całość	Laryngologia melatonina AEP	Laryngologia klonidyna AEP	Laryngologia melatonina BIS	Laryngologia klonidyna BIS	Chirurgia naczyniowa	OPCAB
Liczebność grupy	22	13	9	33	10	2	9	12	9	9
Płeć K/M	8/14	5/8	3/6	13/20	2/8	0/2	4/5	7/5	0/9	5/4
Wiek	60,95 (5,53) [61]	62,67 (5,92) [63]	58,56 (4,10) [58]	47,03 (13,18) [47]	49,80 (12,95) [49]	63,00 (2,83) [63]	48,00 (9,41) [47]	41,33 (14,61) [37]	61,22 (6,36) [61]	68,14 (7,65) [66]
Masa ciała	78,90 (16,87) [77]	82,33 (18,88) [83,5]	74,33 (13,43) [75]	74,97 (14,45) [74]	76,70 (14,53) [79,5]	81,00 (7,07) [81]	74,67 (16,34) [75]	72,75 (14,88) [69,5]	73,67 (15,55) [66]	69,22 (11,70) [67]
BMI	26,85 (5,25) [25,98]	28,32 (5,54) [26,04]	24,84 (4,36) [24,91]	-	-	-	-	-	24,69 (4,02) [22,31]	29,41 (3,56) [29,55]
ASA	III	III	III	I / II	I / II	I / II	I / II	I / II	III	III
Monitor	AEP	AEP	AEP	AEP / BIS	AEP	AEP	BIS	BIS	BIS	AEP
Opioid	fentanyl	fentanyl	fentanyl	remifentanyl	remifentanyl	remifentanyl	remifentanyl	remifentanyl	fentanyl	sufentanyl
Całkowita dawka propofolu	1197 (311)	1197 (303)	1197 (342)	644 (129)	599 (102)	554 (232)	711 (150)	648 (109)	1310 (649)	1107 (303)
Długość wlewu propofolu	2,32 (0,67)	2,28 (0,63)	2,37 (0,75)	1,27 (0,26)	1,15 (0,19)	1,69 (0,16)	1,33 (0,31)	1,26 (0,21)	2,38 (0,45)	4,00 (1,40)
Szybkość wlewu propofolu	6,96 (1,29)	6,80 (1,27)	7,17 (1,34)	7,05 (1,50)	6,94 (1,08)	4,06 (1,71)	7,46 (1,42)	7,34 (1,41)	7,29 (1,79)	4,10 (1,41)
HR <sub>baseline</sub>	69 (11)	73 (10)	64 (10)	73 (14)	74 (14)	54 (2)	78 (15)	71 (12)	74 (19)	65 (9)
HR	73 (13)	75 (12)	69 (9)	63 (7)	66 (8)	58 (1)	67 (7)	59 (6)	75 (12)	64 (11)
MAP <sub>baseline</sub>	99 (14)	100 (15)	96 (13)	95 (13)	104 (14)	92 (6)	96 (12)	88 (9)	84 (30)	101 (16)
MAP	85 (20)	82 (12)	87 (14)	86 (11)	93 (11)	89 (7)	89 (9)	77 (5)	96 (8)	81 (6)
CI <sub>baseline</sub>	-	-	-	-	-	-	-	-	3,54 (1,81)	4,16 (1,11)
CI	-	-	-	-	-	-	-	-	4,00 (0,56)	3,33 (1,20)

Tabela 16. Wybrane parametry biochemiczne u pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym, bez analgezji wyprzedzającej ketoprofenem.

Pacjent	WBC [K/ $\mu$ l]	LYM [%]	LYM [K/ $\mu$ l]	NEU [%]	NEU [K/ $\mu$ l]	TG [mg/dl]	CHOL [mg/dl]	HCT [%]
1	7,3	28,6	2,1	64,5	4,7	120	189	41,6
2	7,8	24,4	1,9	68,8	5,4	272	286	49,7
3	8,2	30,3	2,5	59,9	4,9	b.d.	b.d.	45,6
4	10,0	20,5	2,1	66,7	6,6	188	230	45,3
5	6,3	26,2	1,7	69,2	4,3	167	239	40,6
6	7,7	18,5	1,4	68,8	5,3	161	b.d.	36,4
7	9,5	31,3	3,0	62,8	5,9	b.d.	227	40,5
8	6,5	15,3	1,0	73,8	4,8	b.d.	192	40,2
9	8,3	27,3	2,3	67,8	5,6	b.d.	231	41,3
10	9,4	23,9	2,2	71,5	6,8	b.d.	157	30,5
11	5,9	20,4	1,2	72,6	4,3	b.d.	186	36,5
12	12,0	30,2	3,6	64,3	7,7	b.d.	235	43,0
13	7,7	14,9	1,1	63,1	4,9	b.d.	128	35,1
<b>Średnia</b> (zakres)	<b>8,2</b> (5,9-12,0)	<b>24,0</b> (14,9-31,3)	<b>2,0</b> (1,0-3,6)	<b>67,2</b> (59,9-73,8)	<b>5,5</b> (4,3-7,7)	<b>182</b> (120-272)	<b>209</b> (128-286)	<b>40,5</b> (30,5-49,7)
<b>SD</b>	<b>1,7</b>	<b>5,6</b>	<b>0,8</b>	<b>4,1</b>	<b>1,0</b>	<b>56</b>	<b>44</b>	<b>5,0</b>
<b>Norma</b>	4,0-10,0	20,0-45,0	1,5-3,5	46,0-75,0	2,5-5,0	36-165	150-220	♀ 37,0-47,0 ♂ 40,0-54,0

♀ - kobiety ♂ - mężczyźni WBC – leukocyty LYM – limfocyty NEU – neutrofile TG – triglicerydy  
CHOL – cholesterol HCT - hematokryt

Tabela 17. Wybrane parametry biochemiczne u pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym, którym podano ketoprofen w ramach analgezji wyprzedzającej.

Pacjent	WBC [K/ $\mu$ l]	LYM [%]	LYM [K/ $\mu$ l]	NEU [%]	NEU [K/ $\mu$ l]	TG [mg/dl]	CHOL [mg/dl]	HCT [%]
14	8,9	20,2	1,8	74,9	6,7	82	155	36,1
15	8,2	27,9	2,3	57,7	4,7	b.d.	234	41,8
16	8,6	32,7	2,8	58	5,0	98	166	43,4
17	4,9	21,4	1,0	64,2	3,2	216	274	43,7
18	7,7	18,3	1,4	76,7	5,9	173	b.d.	45,6
19	7,1	30,0	2,1	62,1	4,4	b.d.	232	43,8
20	13,3	22,9	3,0	65,0	8,7	127	b.d.	37,0
21	7,6	28,4	2,2	59,3	4,5	b.d.	215	43,8
22	6,9	30,9	2,1	61,1	4,2	b.d.	222	40,2
<b>Średnia</b> (zakres)	<b>8,1</b> (4,9-13,3)	<b>25,9</b> (18,3-32,7)	<b>2,1</b> (1,0-3,0)	<b>64,3</b> (57,7-76,7)	<b>8,4</b> (3,2-32,4)	<b>139</b> (82-216)	<b>214</b> (155-274)	<b>41,7</b> (36,1-45,6)
<b>SD</b>	<b>2,3</b>	<b>5,2</b>	<b>0,6</b>	<b>7,0</b>	<b>9,1</b>	<b>55</b>	<b>41</b>	<b>3,3</b>
<b>Norma</b>	4,0-10,0	20,0-45,0	1,5-3,5	46,0-75,0	2,5-5,0	36-165	150-220	♀ 37,0-47,0 ♂ 40,0-54,0

Tabela 18. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym, bez analgezji wyprzedzającej ketoprofenem.

Pacjent	AUC [mg·min/l]	AUC/D [min/l]	MRT [min]	k <sub>e</sub> [1/h]	t <sub>0,5</sub> [min]	Cl [l/min]	Cl/m.c. [l/min·kg]	V <sub>ss</sub> [l]	V <sub>ss</sub> [l/kg]
1	254,14	0,33	50,27	0,75	55,42	3,60	0,04	181,19	2,01
2	451,24	0,36	71,01	2,55	16,30	3,10	0,03	220,31	1,76
3	395,71	0,37	58,27	2,60	16,02	3,00	0,05	174,79	2,50
4	749,73	0,49	116,55	0,56	74,26	2,18	0,04	254,34	4,10
5	375,44	0,37	84,56	0,88	47,18	2,95	b.d.	249,55	b.d.
6	379,30	0,37	69,89	1,77	23,45	3,08	0,04	215,57	2,69
7	411,50	0,37	97,62	0,60	69,70	3,03	0,03	296,05	3,18
8	291,34	0,35	58,96	1,17	35,57	2,90	0,03	170,79	1,74
9	276,35	0,30	52,17	1,18	35,35	3,35	0,01	174,63	1,92
10	461,19	0,37	92,94	1,09	38,22	2,72	0,04	253,11	3,78
11	590,24	0,42	95,96	1,32	31,59	2,41	0,04	230,87	3,55
12	576,23	0,33	90,67	1,06	39,26	3,07	0,04	278,20	3,27
13	909,13	0,58	137,85	1,07	38,98	1,74	0,03	239,27	3,99
Średnia	<b>470,89</b>	<b>0,38</b>	<b>82,82</b>	<b>1,28</b>	<b>40,10</b>	<b>2,86</b>	<b>0,03</b>	<b>226,05</b>	<b>2,87</b>
SD	<b>191,35</b>	<b>0,07</b>	<b>26,14</b>	<b>0,66</b>	<b>17,96</b>	<b>0,49</b>	<b>0,01</b>	<b>41,21</b>	<b>0,89</b>
CV [%]	<b>41</b>	<b>19</b>	<b>32</b>	<b>51</b>	<b>45</b>	<b>17</b>	<b>29</b>	<b>18</b>	<b>31</b>

Tabela 19. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym, którym podano ketoprofen w ramach analgezji wyprzedzającej.

Pacjent	AUC [mg·min/l]	AUC/D [min/l]	MRT [min]	k <sub>e</sub> [1/h]	t <sub>0,5</sub> [min]	Cl [l/min]	Cl/m.c. [l/min·kg]	V <sub>ss</sub> [l]	V <sub>ss</sub> [l/kg]
14	287,35	0,31	75,96	1,74	23,83	3,51	0,08	266,99	6,07
15	442,93	0,38	78,78	2,46	16,88	2,95	0,04	232,45	3,47
16	523,42	0,39	91,71	2,80	14,88	2,77	0,04	253,88	3,48
17	712,65	0,45	81,00	2,04	20,37	2,47	0,03	199,71	2,30
18	422,06	0,25	74,70	1,95	21,36	4,08	0,05	304,78	3,54
19	257,03	0,21	67,22	4,12	10,09	4,77	0,06	321,01	3,69
20	305,91	0,23	84,74	3,56	11,70	4,28	0,06	362,33	4,96
21	276,74	0,37	43,87	1,88	22,18	2,72	0,04	119,21	1,59
22	364,08	0,49	50,47	1,05	39,76	2,05	0,03	103,41	1,34
Średnia	<b>399,13</b>	<b>0,34</b>	<b>72,05</b>	<b>2,40</b>	<b>20,12</b>	<b>3,29</b>	<b>0,05</b>	<b>240,42</b>	<b>3,38</b>
SD	<b>147,38</b>	<b>0,10</b>	<b>15,73</b>	<b>0,96</b>	<b>8,77</b>	<b>0,92</b>	<b>0,02</b>	<b>87,73</b>	<b>1,52</b>
CV [%]	<b>37</b>	<b>29</b>	<b>22</b>	<b>40</b>	<b>44</b>	<b>28</b>	<b>34</b>	<b>36</b>	<b>45</b>

Tabela 20. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych melatoniną, u których zastosowano monitor AEP.

Pacjent	AUC [mg·min/l]	AUC/D [min/l]	MRT [min]	k <sub>e</sub> [1/h]	t <sub>0,5</sub> [min]	Cl [l/min]	Cl/m.c. [l/min·kg]	V <sub>ss</sub> [l]	V <sub>ss</sub> [l/kg]
23	428,44	0,78	49,34	1,22	34,20	1,29	0,01	63,57	0,68
24	259,75	0,38	45,70	1,31	31,67	2,63	0,03	120,34	1,42
25	197,50	0,44	69,13	0,87	47,91	2,29	0,04	158,21	2,59
26	289,22	0,62	43,64	1,37	30,25	1,61	0,03	70,17	1,13
27	329,25	0,45	55,92	1,07	38,75	2,20	0,02	123,13	1,26
28	265,39	0,44	73,33	0,82	50,82	2,27	0,03	166,61	1,96
29	402,50	0,54	63,22	0,95	43,81	1,84	0,02	116,23	1,57
30	280,28	0,52	53,05	1,13	36,76	1,93	0,03	102,40	1,77
31	267,33	0,48	56,35	1,06	39,05	2,10	0,03	118,25	1,82
32	277,11	0,42	50,23	1,19	34,81	2,40	0,03	120,72	1,40
<b>Średnia</b>	<b>299,68</b>	<b>0,51</b>	<b>55,99</b>	<b>1,10</b>	<b>38,80</b>	<b>2,06</b>	<b>0,03</b>	<b>105,96</b>	<b>1,56</b>
<b>SD</b>	<b>69,34</b>	<b>0,12</b>	<b>9,83</b>	<b>0,18</b>	<b>6,81</b>	<b>0,40</b>	<b>0,01</b>	<b>44,74</b>	<b>0,52</b>
<b>CV [%]</b>	<b>23</b>	<b>23</b>	<b>18</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>30</b>	<b>28</b>	<b>33</b>

Tabela 21. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych klonidyną, u których zastosowano monitor AEP.

Pacjent	AUC [mg·min/l]	AUC/D [min/l]	MRT [min]	k <sub>e</sub> [1/h]	t <sub>0,5</sub> [min]	Cl [l/min]	Cl/m.c. [l/min·kg]	V <sub>ss</sub> [l]	V <sub>ss</sub> [l/kg]
33	508,81	0,71	50,85	1,18	35,24	1,41	0,02	71,25	0,83
34	359,41	0,92	67,79	0,89	46,98	1,09	0,01	73,56	0,97
<b>Średnia</b>	<b>434,11</b>	<b>0,82</b>	<b>59,32</b>	<b>1,04</b>	<b>41,11</b>	<b>1,25</b>	<b>0,015</b>	<b>72,66</b>	<b>0,90</b>
<b>SD</b>	<b>105,64</b>	<b>0,15</b>	<b>11,98</b>	<b>0,21</b>	<b>8,30</b>	<b>0,23</b>	<b>0,002</b>	<b>1,28</b>	<b>0,10</b>
<b>CV [%]</b>	<b>24</b>	<b>18</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>20</b>	<b>18</b>	<b>47</b>	<b>2</b>	<b>11</b>

Tabela 22. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych melatoniną, u których zastosowano monitor BIS.

Pacjent	AUC [mg·min/l]	AUC/D [min/l]	MRT [min]	k <sub>e</sub> [1/h]	t <sub>0,5</sub> [min]	Cl [l/min]	Cl/m.c. [l/min·kg]	V <sub>ss</sub> [l]	V <sub>ss</sub> [l/kg]
35	414,26	0,74	54,77	1,10	37,96	1,36	0,02	74,44	1,35
36	536,43	0,70	72,52	0,83	50,26	1,44	0,03	104,24	1,90
37	258,85	0,58	39,31	1,53	27,24	1,73	0,03	68,03	1,10
38	567,03	0,73	69,45	0,86	48,13	1,37	0,02	95,41	1,22
39	262,33	0,42	45,37	1,32	31,44	2,39	0,03	108,62	1,36
40	507,22	0,58	69,52	0,86	48,18	1,74	0,02	120,88	1,34
41	412,99	0,57	57,30	1,05	39,71	1,76	0,02	101,00	1,40
42	409,97	0,60	59,48	1,01	41,22	1,66	0,02	98,95	0,94
43	580,24	0,63	61,45	0,98	42,59	1,59	0,02	97,44	1,30
<b>Średnia</b>	<b>438,81</b>	<b>0,61</b>	<b>58,80</b>	<b>1,06</b>	<b>40,75</b>	<b>1,67</b>	<b>0,023</b>	<b>96,56</b>	<b>1,32</b>
<b>SD</b>	<b>120,56</b>	<b>0,10</b>	<b>11,20</b>	<b>0,23</b>	<b>7,76</b>	<b>0,31</b>	<b>0,005</b>	<b>16,30</b>	<b>0,26</b>
<b>CV [%]</b>	<b>27</b>	<b>16</b>	<b>19</b>	<b>22</b>	<b>19</b>	<b>19</b>	<b>21</b>	<b>17</b>	<b>20</b>

Tabela 23. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych klonidyną, u których zastosowano monitor BIS.

Pacjent	AUC [mg·min/l]	AUC/D [min/l]	MRT [min]	k <sub>e</sub> [1/h]	t <sub>0,5</sub> [min]	Cl [l/min]	Cl/m.c. [l/min·kg]	V <sub>ss</sub> [l]	V <sub>ss</sub> [l/kg]
44	281,07	0,56	46,79	1,28	32,42	1,78	0,03	83,40	1,19
45	323,44	0,62	44,44	1,35	30,80	1,61	0,03	71,58	1,17
46	330,54	0,49	64,76	0,93	44,88	2,05	0,03	133,04	1,93
47	525,48	0,66	55,92	1,07	38,75	1,52	0,01	85,13	0,80
48	293,59	0,53	51,55	1,16	35,73	1,89	0,03	97,28	1,65
49	565,55	0,89	53,07	1,13	36,78	1,12	0,01	59,59	0,77
50	407,72	0,57	66,91	0,90	46,37	1,74	0,03	116,51	2,01
51	370,59	0,60	52,33	1,15	36,27	1,67	0,03	87,41	1,41
52	261,03	0,51	43,87	1,37	30,40	1,95	0,02	85,55	1,04
53	300,12	0,39	56,11	1,07	38,88	2,57	0,04	144,05	2,22
54	501,25	0,64	54,70	1,10	37,91	1,56	0,02	85,45	0,92
55	250,90	0,36	64,44	0,93	44,66	2,76	0,04	177,73	2,54
<b>Średnia</b>	<b>367,61</b>	<b>0,57</b>	<b>54,57</b>	<b>1,12</b>	<b>37,82</b>	<b>1,85</b>	<b>0,03</b>	<b>102,23</b>	<b>1,47</b>
<b>SD</b>	<b>108,46</b>	<b>0,14</b>	<b>7,70</b>	<b>0,16</b>	<b>5,33</b>	<b>0,45</b>	<b>0,01</b>	<b>34,13</b>	<b>0,59</b>
<b>CV [%]</b>	<b>30</b>	<b>24</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>24</b>	<b>37</b>	<b>33</b>	<b>40</b>

Tabela 24. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym.

Pacjent	AUC [mg·min/l]	AUC/D [min/l]	MRT [min]	k <sub>e</sub> [1/h]	t <sub>0,5</sub> [min]	Cl [l/min]	Cl/m.c. [l/min·kg]	V <sub>ss</sub> [l]	V <sub>ss</sub> [l/kg]
56	282,33	0,17	155,12	0,40	104,20	5,91	0,06	917,25	9,17
57	303,05	0,39	109,23	0,69	60,57	2,53	0,04	276,80	4,61
58	565,05	0,48	98,36	1,60	26,04	2,10	0,03	206,86	2,51
59	324,49	0,34	65,52	2,34	17,80	2,03	0,03	178,86	2,79
60	359,95	0,46	81,40	1,76	23,58	2,13	0,03	176,70	2,85
61	289,67	0,33	66,62	1,99	20,95	3,00	0,05	200,08	3,03
62	672,91	0,55	95,95	2,60	16,01	1,82	0,03	174,20	2,40
63	659,14	0,44	121,65	0,52	79,47	2,29	0,04	278,69	4,64
64	1759,56	0,62	126,25	0,99	41,85	1,60	0,02	202,57	2,11
Średnia	<b>579,57</b>	<b>0,42</b>	<b>102,23</b>	<b>1,43</b>	<b>43,39</b>	<b>2,60</b>	<b>0,04</b>	<b>290,22</b>	<b>3,79</b>
SD	<b>470,34</b>	<b>0,13</b>	<b>29,38</b>	<b>0,81</b>	<b>31,42</b>	<b>1,31</b>	<b>0,01</b>	<b>238,48</b>	<b>2,21</b>
CV [%]	<b>81</b>	<b>32</b>	<b>29</b>	<b>57</b>	<b>72</b>	<b>50</b>	<b>33</b>	<b>82</b>	<b>58</b>

Tabela 25. Parametry farmakokinetyczne u pacjentów poddawanych zabiegom OPCAB.

Pacjent	AUC [mg·min/l]	AUC/D [min/l]	MRT [min]	k <sub>e</sub> [1/h]	t <sub>0,5</sub> [min]	Cl [l/min]	Cl/m.c. [l/min·kg]	V <sub>ss</sub> [l]	V <sub>ss</sub> [l/kg]
65	403,47	0,37	115,44	0,84	49,73	2,73	0,04	314,73	4,20
66	249,37	0,35	70,66	1,04	40,09	2,85	0,04	201,46	2,96
67	1010,78	0,86	151,12	0,73	56,59	1,16	0,02	174,92	3,12
68	508,91	0,68	97,73	0,20	207,34	1,47	0,02	144,03	2,32
69	824,24	0,62	166,84	0,24	170,63	1,62	0,02	269,60	3,25
70	527,87	0,37	181,15	0,86	48,26	2,68	0,03	485,28	5,39
71	430,70	0,40	125,48	1,17	35,60	2,47	0,03	310,20	3,45
72	335,23	0,40	108,95	0,48	86,97	2,50	0,03	272,56	3,63
73	586,68	0,37	160,04	0,95	43,93	2,70	0,04	432,76	5,85
Średnia	<b>541,92</b>	<b>0,49</b>	<b>130,82</b>	<b>0,72</b>	<b>82,13</b>	<b>2,24</b>	<b>0,03</b>	<b>289,50</b>	<b>3,80</b>
SD	<b>240,49</b>	<b>0,18</b>	<b>36,32</b>	<b>0,34</b>	<b>63,02</b>	<b>0,64</b>	<b>0,01</b>	<b>113,27</b>	<b>1,16</b>
CV [%]	<b>44</b>	<b>37</b>	<b>28</b>	<b>48</b>	<b>77</b>	<b>29</b>	<b>29</b>	<b>39</b>	<b>30</b>

Tabela 26. Wartości parametrów farmakokinetycznych propofolu w badanych grupach pacjentów - podsumowanie. Średnia (odchylenie standardowe).

Parametr	Torako chirurgia	Torako chirurgia bez ketoprofenu	Torako chirurgia ketoprofen	Laryngologia	Laryngologia melatonina AEP	Laryngologia klonidyna AEP	Laryngologia melatonina BIS	Laryngologia klonidyna BIS	Chirurgia naczyniowa	OPCAB
AUC [mg·min/l]	441,53 (174,65)	470,89 (191,35)	399,13 (147,38)	370,47 (111,87)	299,68 (69,34)	434,11 (105,64)	438,81 (120,56)	367,61 (108,46)	579,57 (470,34)	541,92 (240,49)
AUC/D [min/l]	0,37 (0,09)	0,38 (0,07)	0,34 (0,10)	0,58 (0,14)	0,51 (0,12)	0,82 (0,15)	0,61 (0,10)	0,57 (0,14)	0,42 (0,13)	0,49 (0,18)
MRT [min]	78,42 (22,68)	82,82 (26,14)	72,05 (15,73)	56,44 (9,32)	55,99 (9,83)	59,32 (11,98)	58,80 (11,20)	54,57 (7,70)	102,23 (29,38)	130,82 (36,32)
k <sub>e</sub> [1/h]	1,74 (0,96)	1,28 (0,66)	2,40 (0,96)	1,09 (0,18)	1,10 (0,18)	1,04 (0,21)	1,06 (0,23)	1,12 (0,16)	1,43 (0,81)	0,72 (0,34)
t <sub>0,5</sub> [min]	31,93 (17,74)	40,10 (17,96)	20,12 (8,77)	39,12 (6,46)	38,80 (6,81)	41,11 (8,30)	40,75 (7,76)	37,82 (5,33)	43,39 (31,42)	82,13 (63,02)
Cl [l/min]	3,03 (0,71)	2,86 (0,49)	3,29 (0,92)	1,83 (0,43)	2,06 (0,40)	1,25 (0,23)	1,67 (0,31)	1,85 (0,45)	2,60 (1,31)	2,24 (0,64)
Cl/m.c. [l/min·kg]	0,04 (0,01)	0,03 (0,01)	0,05 (0,02)	0,03 (0,01)	0,03 (0,01)	0,015 (0,002)	0,02 (0,005)	0,03 (0,01)	0,04 (0,01)	0,03 (0,01)
V <sub>ss</sub> [l]	231,93 (62,89)	226,05 (41,21)	240,42 (87,73)	103,04 (29,76)	105,96 (44,74)	72,66 (1,28)	96,56 (16,30)	102,23 (34,13)	290,22 (238,48)	289,50 (113,27)
V <sub>ss</sub> [l/kg]	3,09 (1,19)	2,87 (0,89)	3,38 (1,52)	1,42 (0,49)	1,56 (0,52)	0,90 (0,10)	1,32 (0,26)	1,47 (0,59)	3,79 (2,21)	3,80 (1,16)



Tabela 27. Parametry wybudzania, długość wlewu, całkowita dawka, szybkość wlewu propofolu, średnia wartość AAI w czasie wlewu propofolu oraz średnie stężenie propofolu w czasie wlewu u pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym, bez analgezji wyprzedzającej ketoprofenem.

Pacjent	t <sub>ori</sub>	c <sub>ori</sub>	t <sub>ekst</sub> [min]	c <sub>ekst</sub> [µg/ml]	Długość wlewu [h]	Dawka całkowita [mg]	Szybkość wlewu [mg/kg/h]	AAI <sub>sr</sub>	C <sub>sr</sub> [µg/ml]
1	30	0,18	34	b.d.	1,50	776	5,75	16	3,10
2	15	0,60	22	0,20	2,10	1260	4,80	13	3,44
3	30	b.d.	36	b.d.	1,87	1057	8,09	17	3,52
4	30	0,39	30	0,39	3,57	1526	6,90	16	3,44
5	15	0,51	18	0,42	2,33	1008	b.d.	19	2,33
6	30	b.d.	30	b.d.	2,03	1030	6,33	10	2,78
7	16	0,83	16	0,83	1,80	1108	6,62	b.d.	2,71
8	11	b.d.	25	b.d.	1,88	844	4,57	b.d.	2,97
9	13	0,07	13	0,07	1,50	925	6,78	11	3,32
10	15	0,9	15	0,90	2,60	1256	7,21	15	2,77
11	37	0,85	37	0,85	2,67	1420	8,19	21	3,21
12	6	1,69	6	1,69	2,50	1768	8,32	17	3,56
13	30	1,12	30	1,12	3,28	1578	8,01	11	4,06
<b>Średnia</b>	<b>21</b>	<b>0,71</b>	<b>24</b>	<b>0,72</b>	<b>2,28</b>	<b>1197</b>	<b>6,80</b>	<b>15</b>	<b>3,17</b>
<b>SD</b>	<b>10</b>	<b>0,48</b>	<b>10</b>	<b>0,51</b>	<b>0,63</b>	<b>303</b>	<b>1,27</b>	<b>3</b>	<b>0,46</b>

Tabela 28. Parametry wybudzania, długość wlewu, całkowita dawka, szybkość wlewu propofolu, średnia wartość AAI w czasie wlewu propofolu oraz średnie stężenie propofolu w czasie wlewu u pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym, którym podano ketoprofen w ramach analgezji wyprzedzającej.

Pacjent	t <sub>ori</sub>	c <sub>ori</sub>	t <sub>ekst</sub> [min]	c <sub>ekst</sub> [µg/ml]	Długość wlewu [h]	Dawka całkowita [mg]	Szybkość wlewu [mg/kg/h]	AAI <sub>sr</sub>	C <sub>sr</sub> [µg/ml]
14	10	b.d.	15	0,14	2,53	920	8,26	10	1,87
15	15	0,43	27	b.d.	3,18	1177	5,52	8	3,25
16	38	0,29	38	0,29	3,00	1339	6,11	12	3,06
17	18	1,24	26	0,96	2,45	1579	7,41	14	4,85
18	5	b.d.	3	b.d.	2,75	1722	7,28	18	3,55
19	6	b.d.	7	b.d.	2,83	1226	4,97	19	2,20
20	29	0,66	29	0,66	2,33	1308	7,68	13	1,78
21	12	0,84	12	0,84	1,17	752	8,59	14	4,00
22	15	0,89	15	0,89	1,12	746	8,67	12	4,78
<b>Średnia</b>	<b>16</b>	<b>0,72</b>	<b>19</b>	<b>0,63</b>	<b>2,37</b>	<b>1197</b>	<b>7,17</b>	<b>13</b>	<b>3,26</b>
<b>SD</b>	<b>11</b>	<b>0,34</b>	<b>11</b>	<b>0,34</b>	<b>0,75</b>	<b>342</b>	<b>1,34</b>	<b>4</b>	<b>1,16</b>

Tabela 29. Czas orientacji, długość wlewu, całkowita dawka, szybkość wlewu propofolu, średnia wartość AAI w czasie wlewu propofolu, średnie stężenie propofolu w czasie wlewu oraz całkowita dawka remifentanylu u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych melatoniną, u których zastosowano monitor AEP.

Pacjent	$t_{ori}$	Długość wlewu [h]	Dawka całkowita [mg]	Szybkość wlewu [mg/kg/h]	$AAI_{sr}$	$C_{sr}$ [ $\mu$ g/ml]	Dawka całkowita remifentanylu [ $\mu$ g]
23	13	1,18	552	5,02	35	4,60	534
24	12	1,25	684	6,44	35	2,99	816
25	14	0,98	452	7,54	37	3,51	264
26	12	0,83	465	9,00	30	5,74	468
27	6	1,15	725	6,23	43	3,50	763
28	9	1,12	603	6,35	32	2,76	514
29	10	1,53	740	6,52	36	3,59	769
30	6	1,30	541	7,18	35	3,04	323
31	10	1,10	561	7,85	32	3,16	769
32	8	1,07	666	7,26	34	3,91	558
<b>Średnia</b>	<b>10</b>	<b>1,15</b>	<b>599</b>	<b>6,94</b>	<b>35</b>	<b>3,68</b>	<b>578</b>
<b>SD</b>	<b>3</b>	<b>0,19</b>	<b>102</b>	<b>1,08</b>	<b>4</b>	<b>0,90</b>	<b>196</b>

Tabela 30. Czas orientacji, długość wlewu, całkowita dawka, szybkość wlewu propofolu, średnia wartość AAI w czasie wlewu propofolu, średnie stężenie propofolu w czasie wlewu oraz całkowita dawka remifentanylu u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych klonidyną, u których zastosowano monitor AEP.

Pacjent	$t_{ori}$	Długość wlewu [h]	Dawka całkowita [mg]	Szybkość wlewu [mg/kg/h]	$AAI_{sr}$	$C_{sr}$ [ $\mu$ g/ml]	Dawka całkowita remifentanylu [ $\mu$ g]
33	10	1,58	718	5,27	26	5,04	599
34	5	1,8	390	2,85	30	2,67	494
<b>Średnia</b>	<b>7,5</b>	<b>1,69</b>	<b>554</b>	<b>4,06</b>	<b>28</b>	<b>3,86</b>	<b>547</b>
<b>SD</b>	<b>3,5</b>	<b>0,16</b>	<b>232</b>	<b>1,71</b>	<b>3</b>	<b>1,68</b>	<b>74</b>

Tabela 31. Czas orientacji, długość wlewu, całkowita dawka, szybkość wlewu propofolu, średnia wartość AAI w czasie wlewu propofolu, średnie stężenie propofolu w czasie wlewu oraz całkowita dawka remifentanylu u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych melatoniną, u których zastosowano monitor BIS.

Pacjent	t <sub>ori</sub>	Długość wlewu [h]	Dawka całkowita [mg]	Szybkość wlewu [mg/kg/h]	BIS <sub>sr</sub>	C <sub>sr</sub> [µg/ml]	Dawka całkowita remifentanylu [µg]
35	12	1,33	563	7,68	58	4,22	410
36	10	1,60	771	8,76	52	4,62	784
37	14	0,78	448	9,22	54	4,29	228
38	11	1,60	779	6,24	43	5,17	708
39	8	0,90	628	8,72	56	3,84	588
40	6	1,63	882	6,00	61	4,22	855
41	13	1,40	728	7,22	52	4,05	714
42	11	1,27	682	5,13	40	4,29	581
43	14	1,50	920	8,18	57	5,33	851
<b>Średnia</b>	<b>11</b>	<b>1,33</b>	<b>711</b>	<b>7,46</b>	<b>53</b>	<b>4,45</b>	<b>635</b>
<b>SD</b>	<b>2,7</b>	<b>0,31</b>	<b>150</b>	<b>1,42</b>	<b>7</b>	<b>0,50</b>	<b>209</b>

Tabela 32. Czas orientacji, długość wlewu, całkowita dawka, szybkość wlewu propofolu, średnia wartość AAI w czasie wlewu propofolu, średnie stężenie propofolu w czasie wlewu oraz całkowita dawka remifentanylu u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych klonidyną, u których zastosowano monitor BIS.

Pacjent	t <sub>ori</sub>	Długość wlewu [h]	Dawka całkowita [mg]	Szybkość wlewu [mg/kg/h]	BIS <sub>sr</sub>	C <sub>sr</sub> [µg/ml]	Dawka całkowita remifentanylu [µg]
44	8	1,17	501	6,13	58	2,95	554
45	20	1,10	521	7,76	56	4,43	558
46	9	1,75	679	5,62	54	2,73	733
47	12	1,17	800	6,41	60	6,17	665
48	9	1,10	554	8,54	43	3,37	353
49	13	1,37	635	6,03	59	5,71	397
50	8	1,47	710	8,35	57	3,54	802
51	13	1,00	619	9,98	57	4,56	515
52	6	1,07	509	5,82	52	3,53	337
53	8	1,42	771	8,37	61	2,74	667
54	8	1,28	783	6,56	65	5,44	665
55	9	1,17	692	8,47	67	3,58	383
<b>Średnia</b>	<b>10,3</b>	<b>1,26</b>	<b>648</b>	<b>7,34</b>	<b>57</b>	<b>4,06</b>	<b>552</b>
<b>SD</b>	<b>3,8</b>	<b>0,21</b>	<b>109</b>	<b>1,41</b>	<b>6</b>	<b>1,19</b>	<b>158</b>

Tabela 33. Długość wlewu, całkowita dawka, szybkość wlewu propofolu, średnia wartość BIS w czasie wlewu propofolu oraz średnie stężenie propofolu w czasie wlewu u pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym.

Pacjent	Długość wlewu [h]	Dawka całkowita [mg]	Szybkość wlewu [mg/kg/h]	BIS <sub>sr</sub>	C <sub>sr</sub> [µg/ml]
56	2,78	1670	6,00	44	0,93
57	2,33	768	5,49	42	1,32
58	2,63	1188	5,47	39	2,98
59	1,68	960	8,93	31	2,33
60	2,12	783	5,97	28	2,26
61	1,77	870	7,46	38	2,38
62	2,53	1222	6,66	39	3,72
63	2,57	1510	9,81	41	3,00
64	3,00	2823	9,80	45	6,68
<b>Średnia</b>	<b>2,38</b>	<b>1310</b>	<b>7,29</b>	<b>39</b>	<b>2,84</b>
<b>SD</b>	<b>0,45</b>	<b>649</b>	<b>1,79</b>	<b>6</b>	<b>1,67</b>

Tabela 34. Długość wlewu, całkowita dawka, szybkość wlewu propofolu, średnia wartość AAI w czasie wlewu propofolu oraz średnie stężenie propofolu w czasie wlewu u pacjentów poddawanych zabiegom OPCAB.

Pacjent	Długość wlewu [h]	Dawka całkowita [mg]	Szybkość wlewu [mg/kg/h]	AAI <sub>sr</sub>	C <sub>sr</sub> [µg/ml]
65	3,47	1100	4,23	20	1,71
66	1,42	711	7,38	20	1,93
67	4,13	1170	5,05	24	3,82
68	3,20	750	3,78	24	2,99
69	6,13	1332	2,62	38	2,60
70	4,55	1414	3,45	27	1,19
71	3,80	1065	3,59	27	1,72
72	3,62	839	3,09	25	1,60
73	5,72	1586	3,75	28	1,91
<b>Średnia</b>	<b>4,00</b>	<b>1107</b>	<b>4,10</b>	<b>26</b>	<b>2,16</b>
<b>SD</b>	<b>1,40</b>	<b>303</b>	<b>1,41</b>	<b>5</b>	<b>0,82</b>

Tabela 35. Parametry hemodynamiczne i dostępność farmakodynamiczna propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym, bez analgezji wyprzedzającej ketoprofenem, u których zastosowano monitor AEP.

<b>Pacjent</b>	<b>MAP [mmHg]</b>	<b>HR [bpm]</b>	<b>AUE (AAI) [% · min]</b>	<b>DNAUE (AAI) [% · min/mg]</b>
<b>1</b>	70	58	4844	6,24
<b>2</b>	101	67	6075	4,82
<b>3</b>	91	60	5920,5	5,60
<b>4</b>	82	97	10252	6,27
<b>5</b>	93	64	5799,5	5,75
<b>6</b>	62	75	6746,5	6,55
<b>7</b>	85	80	b.d.	b.d.
<b>8</b>	83	90	b.d.	b.d.
<b>9</b>	94	70	4965,5	5,37
<b>10</b>	90	77	7389,5	5,88
<b>11</b>	67	78	7741	5,45
<b>12</b>	78	87	6322,5	3,58
<b>13</b>	75	75	10097,5	6,40
<b>Średnia</b>	<b>82</b>	<b>75</b>	<b>6923,05</b>	<b>5,63</b>
<b>SD</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>1832,45</b>	<b>0,85</b>

Tabela 36. Parametry hemodynamiczne i dostępność farmakodynamiczna propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym, którym podano ketoprofen w ramach analgezji wyprzedzającej i zastosowano monitor AEP.

<b>Pacjent</b>	<b>MAP [mmHg]</b>	<b>HR [bpm]</b>	<b>AUE (AAI) [% · min]</b>	<b>DNAUE (AAI) [% · min/mg]</b>
<b>14</b>	69	80	7255,5	7,18
<b>15</b>	68	59	10436,0	7,98
<b>16</b>	94	56	9595,0	6,62
<b>17</b>	104	62	8201,5	5,19
<b>18</b>	90	66	7156,0	4,16
<b>19</b>	93	82	6463,0	5,27
<b>20</b>	82	78	7300,0	5,58
<b>21</b>	108	72	4120,0	5,48
<b>22</b>	75	65	3713,5	4,98
<b>Średnia</b>	<b>87</b>	<b>69</b>	<b>7137,8</b>	<b>5,83</b>
<b>SD</b>	<b>14</b>	<b>9</b>	<b>2218,6</b>	<b>1,20</b>

Tabela 37. Parametry hemodynamiczne i dostępność farmakodynamiczna propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych melatoniną, u których zastosowano monitor AEP.

<b>Pacjent</b>	<b>MAP [mmHg]</b>	<b>HR [bpm]</b>	<b>AUE (AAI) [% · min]</b>	<b>DNAUE (AAI) [% · min/mg]</b>
<b>23</b>	95	59	3021,5	5,47
<b>24</b>	103	63	3036,5	4,44
<b>25</b>	88	69	2222,8	4,92
<b>26</b>	77	75	2408,0	5,18
<b>27</b>	108	82	2443,5	3,37
<b>28</b>	81	62	3112,5	5,16
<b>29</b>	99	61	3184,3	4,30
<b>30</b>	83	58	3405,5	6,29
<b>31</b>	97	73	1873,5	3,34
<b>32</b>	103	59	2659,8	3,99
<b>Średnia</b>	<b>93</b>	<b>66</b>	<b>2736,8</b>	<b>4,65</b>
<b>SD</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>490,9</b>	<b>0,94</b>

Tabela 38. Parametry hemodynamiczne i dostępność farmakodynamiczna propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych klonidyną, u których zastosowano monitor AEP.

<b>Pacjent</b>	<b>MAP [mmHg]</b>	<b>HR [bpm]</b>	<b>AUE (AAI) [% · min]</b>	<b>DNAUE (AAI) [% · min/mg]</b>
<b>33</b>	93	59	4257,3	5,93
<b>34</b>	84	57	4552,8	11,67
<b>Średnia</b>	<b>89</b>	<b>58</b>	<b>4405,0</b>	<b>8,80</b>
<b>SD</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>209,0</b>	<b>4,06</b>

Tabela 39. Parametry hemodynamiczne i dostępność farmakodynamiczna propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych melatoniną, u których zastosowano monitor BIS.

<b>Pacjent</b>	<b>MAP [mmHg]</b>	<b>HR [bpm]</b>	<b>AUE (BIS) [% · min]</b>	<b>DNAUE (BIS) [% · min/mg]</b>
<b>35</b>	82	73	4774,8	8,48
<b>36</b>	102	60	6414,3	8,32
<b>37</b>	85	73	3379,8	7,54
<b>38</b>	80	55	6734,0	8,64
<b>39</b>	76	67	3461,3	5,51
<b>40</b>	102	69	5482,8	6,22
<b>41</b>	87	71	5258,3	7,22
<b>42</b>	93	61	5567,8	8,16
<b>43</b>	93	74	5440,0	5,91
<b>Średnia</b>	<b>89</b>	<b>67</b>	<b>5168,1</b>	<b>7,34</b>
<b>SD</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>1151,7</b>	<b>1,19</b>

Tabela 40. Parametry hemodynamiczne i dostępność farmakodynamiczna propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych klonidyną, u których zastosowano monitor BIS.

<b>Pacjent</b>	<b>MAP [mmHg]</b>	<b>HR [bpm]</b>	<b>AUE (BIS) [% · min]</b>	<b>DNAUE (BIS) [% · min/mg]</b>
<b>44</b>	70	52	4303,5	8,59
<b>45</b>	78	64	4666,0	8,96
<b>46</b>	81	52	6774,3	9,98
<b>47</b>	79	55	3856,8	4,82
<b>48</b>	74	54	5134,8	9,27
<b>49</b>	81	58	5205,3	8,20
<b>50</b>	84	66	5443,5	7,67
<b>51</b>	70	61	3670,0	5,93
<b>52</b>	82	64	4442,0	8,73
<b>53</b>	75	68	4989,8	6,47
<b>54</b>	72	57	4224,5	5,40
<b>55</b>	80	60	3413,3	4,93
<b>Średnia</b>	<b>77</b>	<b>59</b>	<b>4677,0</b>	<b>7,41</b>
<b>SD</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>917,3</b>	<b>1,81</b>

Tabela 41. Parametry hemodynamiczne i dostępność farmakodynamiczna propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym, u których zastosowano monitor BIS.

<b>Pacjent</b>	<b>MAP [mmHg]</b>	<b>HR [bpm]</b>	<b>CI [l/min/m<sup>2</sup>]</b>	<b>AUE (BIS) [% · min]</b>	<b>DNAUE (BIS) [% · min/mg]</b>
<b>56</b>	90	67	2,82	14327,3	8,58
<b>57</b>	93	66	3,41	13288,5	17,30
<b>58</b>	85	60	4,22	10088,0	8,49
<b>59</b>	89	74	4,17	6678,0	6,96
<b>60</b>	107	93	4,50	8690,0	11,10
<b>61</b>	109	83	4,20	6460,0	7,43
<b>62</b>	95	65	3,99	9853,0	8,06
<b>63</b>	98	86	4,63	10198,0	6,75
<b>64</b>	100	85	4,10	12115,5	4,29
<b>Średnia</b>	<b>96</b>	<b>75</b>	<b>4,00</b>	<b>10188,7</b>	<b>8,77</b>
<b>SD</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>0,56</b>	<b>2716,8</b>	<b>3,67</b>

Tabela 42. Parametry hemodynamiczne i dostępność farmakodynamiczna propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom OPCAB, u których zastosowano monitor AEP.

<b>Pacjent</b>	<b>MAP [mmHg]</b>	<b>HR [bpm]</b>	<b>CI [l/min/m<sup>2</sup>]</b>	<b>AUE (AAI) [% · min]</b>	<b>DNAUE (AAI) [% · min/mg]</b>
<b>65</b>	83	72	4,39	11161,5	10,15
<b>66</b>	93	88	4,70	5288,3	7,44
<b>67</b>	80	58	3,66	10979,5	9,38
<b>68</b>	80	68	5,21	9017,0	12,02
<b>69</b>	80	57	2,80	12189,0	9,15
<b>70</b>	80	54	2,38	10327,0	7,30
<b>71</b>	81	65	2,35	10575,3	9,93
<b>72</b>	71	52	1,91	10509,5	12,53
<b>73</b>	84	61	2,53	15272,3	9,63
<b>Średnia</b>	<b>81</b>	<b>64</b>	<b>3,33</b>	<b>10591,0</b>	<b>9,73</b>
<b>SD</b>	<b>6</b>	<b>11</b>	<b>1,20</b>	<b>2636,7</b>	<b>1,76</b>



Tabela 43. Porównanie charakterystyki pacjentów, parametrów wybudzenia, długości i szybkości wlewu propofolu, średniej wartości AAI w czasie wlewu oraz średniego stężenia propofolu w osoczu w czasie wlewu między grupami pacjentów 1-13 oraz 14-22 - test t-Studenta.

Parametr	Pacj. 1-13	Pacj. 14-22	P <sub>value</sub>
Wiek [lata]	62,62 ± 5,92	58,56 ± 4,10	0,091
Masa ciała [kg]	82,33 ± 18,88	74,33 ± 13,43	0,294
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,32 ± 5,54	24,84 ± 4,36	0,160
Długość wlewu propofolu [h]	2,28 ± 0,64	2,37 ± 0,75	0,753
Szybkość wlewu propofolu [mg/kg/h]	6,80 ± 1,27	7,17 ± 1,34	0,530
Dawka całkowita propofolu [mg]	1197 ± 303	1197 ± 342	0,999
Czas wybudzenia [min]	21 ± 10	16 ± 11	0,281
Stężenie propofolu w momencie wybudzenia [µg/ml]	0,714 ± 0,476	0,725 ± 0,342	0,961
Czas ekstubacji [min]	24 ± 10	19 ± 11	0,296
Stężenie propofolu w momencie ekstubacji [µg/ml]	0,719 ± 0,507	0,630 ± 0,340	0,714
Średnia wartość AAI w czasie wlewu propofolu	15 ± 4	13 ± 4	0,279
Średnie stężenie propofolu w osoczu w czasie wlewu [µg/ml]	3,170 ± 0,457	3,260 ± 1,160	0,801

Tabela 44. Porównanie parametrów farmakokinetycznych między grupami pacjentów 1-13 i 14-22 poddawanych zabiegom torakochirurgicznym - test t-Studenta.

Parametr	Pacj. 1-13	Pacj. 14-22	P <sub>value</sub>
AUC [mg·min/l]	470,89 ± 191,35	399,13 ± 147,38	0,356
AUC/D [min/l]	0,38 ± 0,07	0,34 ± 0,10	0,254
MRT [min]	82,83 ± 26,14	72,05 ± 15,73	0,284
k <sub>e</sub> [h <sup>-1</sup> ]	1,28 ± 0,66	2,40 ± 0,96	<b>0,004</b>
t <sub>0,5</sub> [min]	40,10 ± 17,96	20,12 ± 8,77	<b>0,006</b>
Cl [l/min]	2,86 ± 0,49	3,29 ± 0,92	0,167
Cl/m.c. [l·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> ]	0,03 ± 0,01	0,05 ± 0,02	<b>0,039</b>
V <sub>SS</sub> [l]	226,05 ± 41,21	240,42 ± 87,73	0,610
V <sub>SS</sub> [l/kg]	2,87 ± 0,89	3,38 ± 1,52	0,346

Tabela 45. Porównanie parametrów hemodynamicznych oraz farmakodynamicznych między grupami pacjentów 1-13 i 14-22 poddawanych zabiegom torakochirurgicznym - test t-Studenta.

Parametr	Pacj. 1-13	Pacj. 14-22	P <sub>value</sub>
MAP [mmHg]	82 ± 12	87 ± 14	0,434
HR [bpm]	75 ± 12	69 ± 9	0,201
AAI <sub>0-t</sub>	22 ± 6	20 ± 5	0,432
AUE [%·min]	6923,05 ± 1832,45	7137,83 ± 2218,56	0,815
DNAUE [%·min/mg]	5,63 ± 0,85	5,83 ± 1,20	0,670

Tabela 46. Korelacja r Pearsona między parametrami hemodynamicznymi a stężeniem propofolu w osoczu oraz wartością AAI u pacjentów 1-13.

	AAI	Stężenie [µg/ml]
MAP [mmHg]	<b>r = 0,4603</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,2118</b> <b>p &lt; 0,001</b>	r = 0,0296 r <sup>2</sup> = 0,0009 p = 0,665
HR [bpm]	r = 0,1271 r <sup>2</sup> = 0,0161 p = 0,090	<b>r = 0,1445</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,0209</b> <b>p = 0,035</b>
Stężenie [µg/ml]	<b>r = 0,1878</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,0353</b> <b>p = 0,008</b>	

Tabela 47. Korelacja r Pearsona między parametrami hemodynamicznymi a stężeniem propofolu w osoczu oraz wartością AAI u pacjentów 14-22.

	AAI	Stężenie [µg/ml]
MAP [mmHg]	<b>r = 0,3860</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,1490</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>r = 0,1850</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,0342</b> <b>p = 0,032</b>
HR [bpm]	<b>r = 0,2804</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,0786</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>r = - 0,2916</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,0850</b> <b>p &lt; 0,001</b>
Stężenie [µg/ml]	<b>r = -0,2518</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,0634</b> <b>p = 0,002</b>	

Tabela 48. Korelacja r Pearsona między parametrami hemodynamicznymi a stężeniem propofolu w osoczu oraz wartością AAI u wszystkich pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym (1-22).

	AAI	Stężenie [ $\mu\text{g/ml}$ ]
MAP [mmHg]	<b><math>r = 0,4159</math> <math>r^2 = 0,1730</math> <math>p &lt; 0,001</math></b>	$r = -0,0115$ $r^2 = 0,0001$ $p = 0,830$
HR [bpm]	<b><math>r = 0,1643</math> <math>r^2 = 0,0270</math> <math>p = 0,003</math></b>	$r = -0,0862$ $r^2 = 0,0074$ $p = 0,109$
Stężenie [ $\mu\text{g/ml}$ ]	<b><math>r = -0,4392</math> <math>r^2 = 0,1929</math> <math>p &lt; 0,001</math></b>	

Tabela 49. Korelacja r Pearsona między wiekiem i masą ciała a średnim stężeniem propofolu w osoczu, parametrami farmakokinetycznymi propofolu oraz dostępnością farmakodynamiczną propofolu normalizowaną dawką u pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym (1-22).

	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]
Średnie stężenie propofolu w osoczu [ $\mu\text{g/ml}$ ]	$r = 0,0485$ $r^2 = 0,0024$ $p = 0,830$	$r = 0,1479$ $r^2 = 0,0219$ $p = 0,522$
AUC [ $\text{mg}\cdot\text{min/l}$ ]	$r = -0,0684$ $r^2 = 0,0047$ $p = 0,762$	$r = -0,2526$ $r^2 = 0,0638$ $p = 0,269$
AUC/D [ $\text{min/l}$ ]	$r = 0,2450$ $r^2 = 0,0600$ $p = 0,272$	$r = -0,2741$ $r^2 = 0,0751$ $p = 0,229$
MRT [min]	$r = -0,1227$ $r^2 = 0,0151$ $p = 0,586$	$r = -0,3798$ $r^2 = 0,1442$ $p = 0,090$
$t_{0,5}$ [min]	$r = 0,2928$ $r^2 = 0,0857$ $p = 0,186$	$r = -0,0358$ $r^2 = 0,0013$ $p = 0,877$
Cl [l/min]	$r = -0,2620$ $r^2 = 0,0687$ $p = 0,239$	$r = 0,2478$ $r^2 = 0,0614$ $p = 0,279$
$V_{ss}$ [l]	$r = -0,4169$ $r^2 = 0,1738$ $p = 0,054$	$r = -0,1169$ $r^2 = 0,0137$ $p = 0,614$
DNAUE (AAI) [ $\% \cdot \text{min/mg}$ ]	<b><math>r = 0,4942</math> <math>r^2 = 0,2442</math> <math>p = 0,027</math></b>	<b><math>r = -0,5442</math> <math>r^2 = 0,2962</math> <math>p = 0,016</math></b>

Tabela 50. Korelacja r Pearsona między wybranymi parametrami biochemicznymi a klirensiem i objętością dystrybucji propofolu w stanie stacjonarnym u pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym (1-22).

	<b>Cl [l/min]</b>	<b>V<sub>ss</sub> [l]</b>
<b>Triglicerydy [mg/dl]</b>	r = 0,3522 r <sup>2</sup> = 0,1240 p = 0,318	r = 0,1690 r <sup>2</sup> = 0,0286 p = 0,641
<b>Cholesterol [mg/dl]</b>	r = 0,1377 r <sup>2</sup> = 0,0190 p = 0,586	r = 0,0177 r <sup>2</sup> = 0,0003 p = 0,944
<b>Hematokryt [%]</b>	r = 0,1128 r <sup>2</sup> = 0,0127 p = 0,617	r = 0,0210 r <sup>2</sup> = 0,0004 p = 0,926

Tabela 51. Korelacja r Pearsona między całkowitą dawką propofolu i długością wlewu propofolu a biologicznym okresem półtrwania propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym (1-22).

	<b>t<sub>0,5</sub> [min]</b>
<b>Dawka całkowita [mg]</b>	r = -0,0561 r <sup>2</sup> = 0,0031 p = 0,804
<b>Długość wlewu propofolu [h]</b>	r = -0,0382 r <sup>2</sup> = 0,0015 p = 0,866

Tabela 52. Porównanie charakterystyki pacjentów, długości i szybkości wlewu propofolu, całkowitej dawki propofolu, czasu wybudzenia, średniego stężenia propofolu w osoczu w czasie wlewu oraz całkowitej dawki remifentanylu u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, między grupami premedykowanymi melatoniną (23-32, 35-43) i klonidyną (33-34, 44-55) - test t-Studenta.

Parametr	Melatonina	Klonidyna	P <sub>value</sub>
Wiek [lata]	49 ± 11	44 ± 16	0,338
Masa ciała [kg]	76 ± 15	74 ± 14	0,728
Długość wlewu propofolu [h]	1,24 ± 0,26	1,32 ± 0,26	0,388
Szybkość wlewu propofolu [mg/kg/h]	7,186 ± 1,245	6,869 ± 1,823	0,556
Dawka całkowita propofolu [mg]	652,1 ± 136,2	634,4 ± 123,7	0,705
Czas wybudzenia [min]	10 ± 3	10 ± 4	0,587
Średnie stężenie propofolu w osoczu w czasie wlewu [µg/ml]	4,044 ± 0,817	4,033 ± 1,188	0,975
Dawka całkowita remifentanylu [µg]	605 ± 199	552 ± 147	0,402

Tabela 53. Porównanie parametrów farmakokinetycznych propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, między grupami premedykowanymi melatoniną (23-32, 35-43) i klonidyną (33-34, 44-55) - test t-Studenta.

Parametr	Melatonina	Klonidyna	P <sub>value</sub>
AUC [mg·min/l]	365,58 ± 118,15	377,11 ± 106,75	0,775
AUC/D [min/l]	0,56 ± 0,12	0,60 ± 0,16	0,367
MRT [min]	57,32 ± 10,30	55,25 ± 8,01	0,537
k <sub>e</sub> [h <sup>-1</sup> ]	1,08 ± 0,20	1,11 ± 0,16	0,678
t <sub>0,5</sub> [min]	39,72 ± 7,14	38,29 ± 5,55	0,537
Cl [l/min]	1,87 ± 0,40	1,77 ± 0,47	0,484
Cl/m.c. [l·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup> ]	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,930
V <sub>SS</sub> [l]	106,77 ± 27,27	97,97 ± 33,21	0,410
V <sub>SS</sub> [l/kg]	1,45 ± 0,42	1,39 ± 0,58	0,740

Tabela 54. Porównanie parametrów hemodynamicznych i farmakodynamicznych u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, między grupami premedykowanymi melatoniną (35-43) i klonidyną (44-55), w których zastosowano monitor BIS - test t-Studenta.

Parametr	Melatonina (BIS)	Klonidyna (BIS)	P <sub>value</sub>
MAP [mmHg]	89 ± 9	77 ± 5	<b>0,001</b>
HR [bpm]	67 ± 7	59 ± 6	<b>0,010</b>
BIS <sub>0-t</sub>	53 ± 7	57 ± 6	0,122
AUE (BIS) [%·min]	5168,08 ± 1151,74	4676,96 ± 917,304	0,290
DNAUE (BIS) [%·min/mg]	7,34 ± 1,19	7,41 ± 1,81	0,915

Tabela 55. Porównanie parametrów hemodynamicznych u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, między grupami premedykowanymi melatoniną (23-32, 35-43) i klonidyną (33-34, 44-55) - test t-Studenta.

Parametr	Melatonina	Klonidyna	P <sub>value</sub>
MAP [mmHg]	91 ± 10	79 ± 6	<b>&lt; 0,001</b>
HR [bpm]	67 ± 7	59 ± 5	<b>0,003</b>

Tabela 56. Porównanie szybkości wlewu propofolu, całkowitej dawki propofolu, czasu wybudzenia, średniego stężenia propofolu w osoczu, AUC oraz AUC normalizowanego dawką (AUC/D) u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, między grupami premedykowanymi melatoniną (35-43) i klonidyną (44-55), w których zastosowano monitor BIS - test t-Studenta.

Parametr	Melatonina (BIS)	Klonidyna (BIS)	P <sub>value</sub>
Szybkość wlewu propofolu [mg/kg/h]	7,46 ± 1,42	7,34 ± 1,41	0,844
Dawka całkowita propofolu [mg]	711,22 ± 150,10	647,83 ± 108,75	0,275
Czas wybudzenia [min]	11 ± 3	10 ± 4	0,618
Średnie stężenie propofolu w osoczu w czasie wlewu	4,448 ± 0,501	4,063 ± 1,186	0,374
AUC [mg·min/l]	438,81 ± 120,56	367,61 ± 108,46	0,172
AUC/D [min/l]	0,61 ± 0,10	0,57 ± 0,14	0,383

Tabela 57. Porównanie szybkości wlewu propofolu, całkowitej dawki propofolu, czasu wybudzenia, średniego stężenia propofolu w osoczu podczas wlewu, AUC, AUC normalizowanego dawką (AUC/D) oraz parametrów hemodynamicznych u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, między grupami monitorowanymi AEP (23-34) oraz BIS (35-55) - test t-Studenta.

Parametr	AEP	BIS	P <sub>value</sub>
Szybkość wlewu propofolu [mg/kg/h]	6,94 ± 1,08	7,46 ± 1,42	0,376
Dawka całkowita propofolu [mg]	598,90 ± 102,24	711,22 ± 150,10	0,071
Czas wybudzenia [min]	10 ± 3	11 ± 3	0,439
Średnie stężenie propofolu w osoczu w czasie wlewu [µg/ml]	3,680 ± 0,895	4,448 ± 0,501	<b>0,037</b>
AUC [mg·min/l]	299,68 ± 69,34	438,81 ± 120,56	<b>0,006</b>
AUC/D [min/l]	0,56 ± 0,17	0,59 ± 0,12	0,550
MAP [mmHg]	93 ± 11	89 ± 9	0,337
HR [bpm]	66 ± 8	67 ± 7	0,774

Tabela 58. Korelacja r Pearsona między parametrami hemodynamicznymi a stężeniem propofolu w osoczu oraz wartością AAI u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych melatoniną, u których zastosowano monitor AEP (23-32).

	AAI	Stężenie [µg/ml]
MAP [mmHg]	<b>r = 0,2859</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,0817</b> <b>p = 0,001</b>	<b>r = -0,3788</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,1435</b> <b>p &lt; 0,001</b>
HR [bpm]	<b>r = 0,3051</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,0931</b> <b>p &lt; 0,001</b>	r = -0,1162 r <sup>2</sup> = 0,0135 p = 0,2895
Stężenie [µg/ml]	<b>r = -0,4320</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,1866</b> <b>p = 0,001</b>	

Tabela 59. Korelacja r Pearsona między parametrami hemodynamicznymi a stężeniem propofolu w osoczu oraz wartością AAI u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych melatoniną lub klonidyną, u których zastosowano monitor AEP (23-34).

	AAI	Stężenie [ $\mu\text{g/ml}$ ]
MAP [mmHg]	<b><math>r = 0,2856</math> <math>r^2 = 0,0816</math> <math>p &lt; 0,001</math></b>	<b><math>r = -0,4264</math> <math>r^2 = 0,1819</math> <math>p &lt; 0,001</math></b>
HR [bpm]	<b><math>r = 0,3253</math> <math>r^2 = 0,1058</math> <math>p &lt; 0,001</math></b>	$r = -0,0951$ $r^2 = 0,0090$ $p = 0,3419$
Stężenie [ $\mu\text{g/ml}$ ]	<b><math>r = -0,4281</math> <math>r^2 = 0,1833</math> <math>p &lt; 0,001</math></b>	

Tabela 60. Korelacja r Pearsona między parametrami hemodynamicznymi a stężeniem propofolu w osoczu oraz wartością BIS u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych melatoniną, u których zastosowano monitor BIS (35-43).

	BIS	Stężenie [ $\mu\text{g/ml}$ ]
MAP [mmHg]	$r = 0,1278$ $r^2 = 0,0163$ $p = 0,1506$	$r = -0,2108$ $r^2 = 0,0444$ $p = 0,066$
HR [bpm]	<b><math>r = 0,4456</math> <math>r^2 = 0,1985</math> <math>p &lt; 0,001</math></b>	$r = -0,0265$ $r^2 = 0,0007$ $p = 0,8180$
Stężenie [ $\mu\text{g/ml}$ ]	<b><math>r = -0,3587</math> <math>r^2 = 0,1287</math> <math>p = 0,008</math></b>	



Tabela 61. Korelacja r Pearsona między parametrami hemodynamicznymi a stężeniem propofolu w osoczu oraz wartością BIS u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych klonidyną, u których zastosowano monitor BIS (44-55).

	<b>BIS</b>	<b>Stężenie [µg/ml]</b>
<b>MAP [mmHg]</b>	<b>r = 0,3668 r<sup>2</sup> = 0,1345 p &lt; 0,001</b>	<b>r = -0,3943 r<sup>2</sup> = 0,1554 p &lt; 0,001</b>
<b>HR [bpm]</b>	<b>r = 0,4007 r<sup>2</sup> = 0,1605 p &lt; 0,001</b>	<b>r = -0,4311 r<sup>2</sup> = 0,1858 p &lt; 0,001</b>
<b>Stężenie [µg/ml]</b>	<b>r = -0,4101 r<sup>2</sup> = 0,1681 p &lt; 0,001</b>	

Tabela 62. Korelacja r Pearsona między parametrami hemodynamicznymi a stężeniem propofolu w osoczu oraz wartością BIS u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym, premedykowanych melatoniną lub klonidyną, u których zastosowano monitor BIS (35-55).

	<b>BIS</b>	<b>Stężenie [µg/ml]</b>
<b>MAP [mmHg]</b>	<b>r = 0,1603 r<sup>2</sup> = 0,0257 p = 0,006</b>	<b>r = -0,2333 r<sup>2</sup> = 0,0544 p = 0,002</b>
<b>HR [bpm]</b>	<b>r = 0,3166 r<sup>2</sup> = 0,1002 p &lt; 0,001</b>	<b>r = -0,1893 r<sup>2</sup> = 0,0358 p = 0,01</b>
<b>Stężenie [µg/ml]</b>	<b>r = -0,4113 r<sup>2</sup> = 0,1692 p &lt; 0,001</b>	

Tabela 63. Korelacja r Pearsona między wiekiem i masą ciała a średnim stężeniem propofolu w osoczu, parametrami farmakokinetycznymi propofolu oraz dostępnością farmakodynamiczną propofolu normalizowaną dawką u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym (23-55).

	<b>Wiek [lata]</b>	<b>Masa ciała [kg]</b>
<b>Średnie stężenie propofolu w osoczu [µg/ml]</b>	r = 0,0972 r <sup>2</sup> = 0,0095 p = 0,590	r = 0,2596 r <sup>2</sup> = 0,0674 p = 0,145
<b>AUC [mg·min/l]</b>	r = 0,0108 r <sup>2</sup> = 0,0001 p = 0,953	r = 0,2904 r <sup>2</sup> = 0,0843 p = 0,101
<b>AUC/D [min/l]</b>	r = 0,2493 r <sup>2</sup> = 0,0621 p = 0,162	r = 0,0463 r <sup>2</sup> = 0,0021 p = 0,798
<b>MRT [min]</b>	r = 0,1094 r <sup>2</sup> = 0,0120 p = 0,545	r = -0,0029 r <sup>2</sup> = 9·10 <sup>-6</sup> p = 0,987
<b>t<sub>0,5</sub> [min]</b>	r = 0,1095 r <sup>2</sup> = 0,0120 p = 0,544	r = -0,0030 r <sup>2</sup> = 9·10 <sup>-6</sup> p = 0,987
<b>Cl [l/min]</b>	r = -0,1924 r <sup>2</sup> = 0,0370 p = 0,283	r = -0,0250 r <sup>2</sup> = 0,0006 p = 0,890
<b>V<sub>ss</sub> [l]</b>	r = -0,0892 r <sup>2</sup> = 0,0080 p = 0,621	r = -0,0307 r <sup>2</sup> = 0,0009 p = 0,865
<b>DNAUE (AAI) [%·min/mg]</b>	r = 0,2917 r <sup>2</sup> = 0,0851 p = 0,358	r = -0,1320 r <sup>2</sup> = 0,0174 p = 0,683
<b>DNAUE (BIS) [%·min/mg]</b>	r = 0,3585 r <sup>2</sup> = 0,1285 p = 0,111	r = -0,4004 r <sup>2</sup> = 0,1603 p = 0,072

Tabela 64. Korelacja r Pearsona między biologicznym okresem półtrwania a całkowitą dawką oraz długością wlewu propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom laryngologicznym (23-55).

	<b>t<sub>0,5</sub> [min]</b>
<b>Dawka całkowita [mg]</b>	<b>r = 0,3939</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,1552</b> <b>p = 0,023</b>
<b>Długość wlewu propofolu [h]</b>	<b>r = 0,6212</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,3859</b> <b>p &lt; 0,001</b>

Tabela 65. Korelacja r Pearsona między parametrami hemodynamicznymi a stężeniem propofolu w osoczu oraz wartością BIS u pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym (56-64).

	<b>BIS</b>	<b>Stężenie [µg/ml]</b>
<b>MAP [mmHg]</b>	r = -0,1875 r <sup>2</sup> = 0,0352 p = 0,063	r = 0,1811 r <sup>2</sup> = 0,0328 p = 0,062
<b>HR [bpm]</b>	r = -0,1461 r <sup>2</sup> = 0,0213 p = 0,151	<b>r = 0,2276</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,0518</b> <b>p = 0,020</b>
<b>CI [l/min/m<sup>2</sup>]</b>	<b>r = -0,2175</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,0473</b> <b>p = 0,031</b>	<b>r = 0,2490</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,0620</b> <b>p = 0,012</b>
<b>Stężenie [µg/ml]</b>	<b>r = -0,2406</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,0579</b> <b>p = 0,018</b>	

Tabela 66. Korelacja r Pearsona między wiekiem i masą ciała a średnim stężeniem propofolu w osoczu, parametrami farmakokinetycznymi propofolu oraz dostępnością farmakodynamiczną propofolu normalizowaną dawką u pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym (56-64).

	Wiek [lata]	Masa ciała [kg]
Średnie stężenie propofolu w osoczu [ $\mu\text{g/ml}$ ]	<b><math>r = -0,6986</math> <math>r^2 = 0,4880</math> <math>p = 0,036</math></b>	$r = 0,3344$ $r^2 = 0,1118$ $p = 0,379$
AUC [ $\text{mg}\cdot\text{min/l}$ ]	$r = -0,6289$ $r^2 = 0,3955$ $p = 0,070$	$r = 0,4826$ $r^2 = 0,2329$ $p = 0,188$
AUC/D [ $\text{min/l}$ ]	$r = -0,3546$ $r^2 = 0,1257$ $p = 0,349$	$r = -0,0367$ $r^2 = 0,0013$ $p = 0,925$
MRT [min]	$r = -0,0114$ $r^2 = 0,0001$ $p = 0,977$	$r = 0,6602$ $r^2 = 0,4359$ $p = 0,053$
$t_{0,5}$ [min]	$r = 0,2889$ $r^2 = 0,0834$ $p = 0,451$	$r = 0,3501$ $r^2 = 0,1226$ $p = 0,356$
Cl [ $\text{l/min}$ ]	$r = 0,1474$ $r^2 = 0,0217$ $p = 0,705$	$r = 0,4587$ $r^2 = 0,2104$ $p = 0,214$
$V_{ss}$ [l]	$r = 0,0886$ $r^2 = 0,0079$ $p = 0,821$	$r = 0,5862$ $r^2 = 0,3436$ $p = 0,097$
DNAUE (BIS) [ $\% \cdot \text{min/mg}$ ]	<b><math>r = 0,8812</math> <math>r^2 = 0,7766</math> <math>p = 0,002</math></b>	$r = -0,4269$ $r^2 = 0,1822$ $p = 0,252$

Tabela 67. Korelacja r Pearsona między biologicznym okresem półtrwania a całkowitą dawką, długością wlewu oraz szybkością wlewu propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym (56-64).

	$t_{0,5}$ [min]
Dawka całkowita [mg]	$r = 0,3142$ $r^2 = 0,0988$ $p = 0,410$
Długość wlewu propofolu [h]	$r = 0,5134$ $r^2 = 0,2636$ $p = 0,157$
Szybkość wlewu propofolu [ $\text{mg/kg/h}$ ]	$r = 0,0153$ $r^2 = 0,0002$ $p = 0,969$

Tabela 68. Korelacja r Pearsona między klirensiem i objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym propofolu a średnim wskaźnikiem sercowym u pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym (56-64).

	<b>CI [l/min/m<sup>2</sup>]</b>
<b>CI [l/min]</b>	<b>r = -0,7713</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,5949</b> <b>p = 0,015</b>
<b>V<sub>ss</sub> [l]</b>	<b>r = -0,8030</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,6448</b> <b>p = 0,009</b>

Tabela 69. Korelacja r Pearsona między parametrami hemodynamicznymi a stężeniem propofolu w osoczu oraz wartością AAI u pacjentów poddawanych zabiegom OPCAB (65-73).

	<b>AAI</b>	<b>Stężenie [µg/ml]</b>
<b>MAP [mmHg]</b>	<b>r = 0,2532</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,0641</b> <b>p = 0,008</b>	r = -0,0874 r <sup>2</sup> = 0,0076 p = 0,3686
<b>HR [bpm]</b>	<b>r = 0,2940</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,0864</b> <b>p = 0,002</b>	<b>r = -0,3589</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,1288</b> <b>p &lt; 0,001</b>
<b>CI [l/min/m<sup>2</sup>]</b>	r = 0,1540 r <sup>2</sup> = 0,0237 p = 0,111	r = 0,0518 r <sup>2</sup> = 0,0027 p = 0,595
<b>Stężenie [µg/ml]</b>	<b>r = -0,4429</b> <b>r<sup>2</sup> = 0,1962</b> <b>p &lt; 0,001</b>	

Tabela 70. Korelacja  $r$  Pearsona między wiekiem i masą ciała a średnim stężeniem propofolu w osoczu, parametrami farmakokinetycznymi propofolu oraz dostępnością farmakodynamiczną propofolu normalizowaną dawką u pacjentów poddawanych zabiegom OPCAB (65-73).

	<b>Wiek [lata]</b>	<b>Masa ciała [kg]</b>
<b>Średnie stężenie propofolu w osoczu [<math>\mu\text{g/ml}</math>]</b>	$r = -0,3672$ $r^2 = 0,1349$ $p = 0,418$	$r = -0,4717$ $r^2 = 0,2225$ $p = 0,200$
<b>AUC [<math>\text{mg}\cdot\text{min/l}</math>]</b>	$r = -0,4753$ $r^2 = 0,2259$ $p = 0,281$	$r = -0,0384$ $r^2 = 0,0015$ $p = 0,922$
<b>AUC/D [<math>\text{min/l}</math>]</b>	$r = -0,5213$ $r^2 = 0,2718$ $p = 0,230$	$r = -0,335$ $r^2 = 0,1119$ $p = 0,379$
<b>MRT [min]</b>	$r = -0,2805$ $r^2 = 0,0787$ $p = 0,542$	$r = 0,4579$ $r^2 = 0,2096$ $p = 0,215$
<b><math>t_{0,5}</math> [min]</b>	$r = -0,5576$ $r^2 = 0,3109$ $p = 0,193$	$r = 0,0931$ $r^2 = 0,0087$ $p = 0,812$
<b>Cl [<math>\text{l/min}</math>]</b>	$r = 0,4251$ $r^2 = 0,1807$ $p = 0,342$	$r = 0,2945$ $r^2 = 0,0867$ $p = 0,442$
<b><math>V_{ss}</math> [l]</b>	$r = 0,0498$ $r^2 = 0,0025$ $p = 0,916$	$r = 0,5694$ $r^2 = 0,3242$ $p = 0,110$
<b>DNAUE (AAI) [<math>\% \cdot \text{min/mg}</math>]</b>	$r = 0,1093$ $r^2 = 0,119$ $p = 0,816$	$r = -0,2255$ $r^2 = 0,1059$ $p = 0,393$

Tabela 71. Korelacja r Pearsona między biologicznym okresem półtrwania a całkowitą dawką, długością wlewu oraz szybkością wlewu propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom OPCAB (65-73).

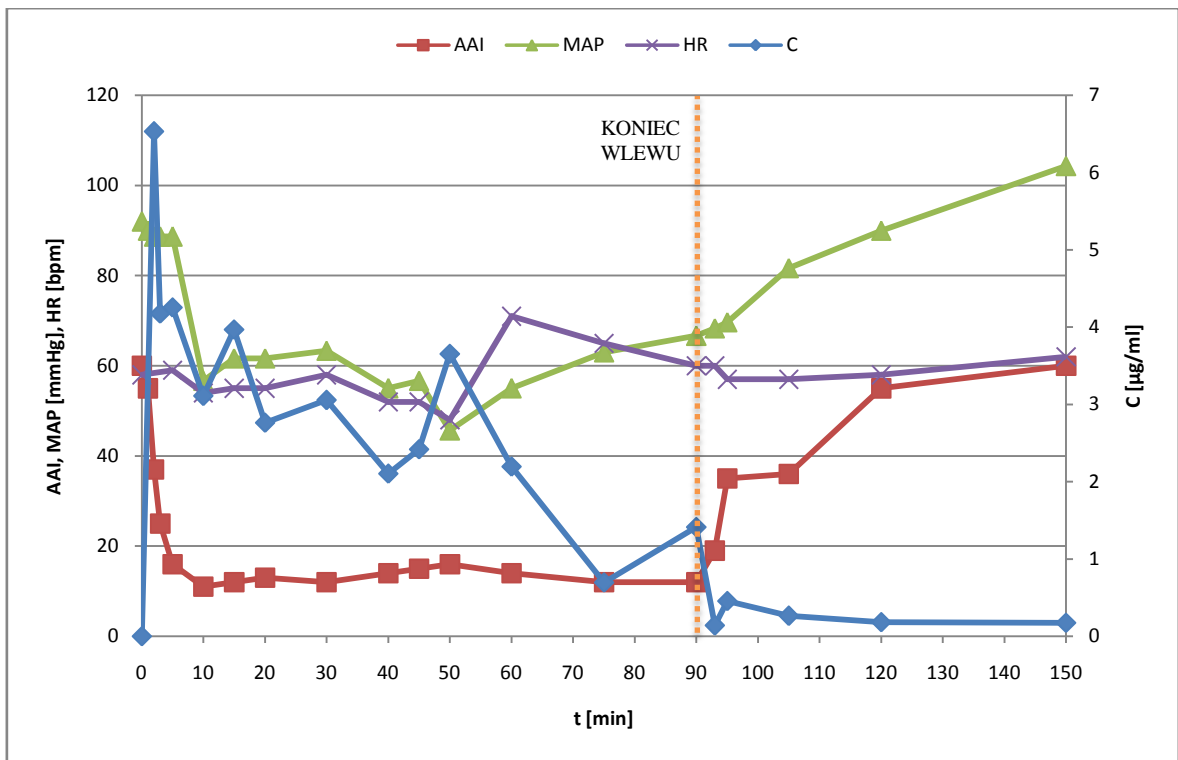
	<b>t<sub>0,5</sub> [min]</b>
<b>Dawka całkowita [mg]</b>	r = -0,2456 r <sup>2</sup> = 0,0603 p = 0,524
<b>Długość wlewu propofolu [h]</b>	r = 0,1902 r <sup>2</sup> = 0,0362 p = 0,624
<b>Szybkość wlewu propofolu [mg/kg/h]</b>	r = -0,3997 r <sup>2</sup> = 0,1598 p = 0,286

Tabela 72. Korelacja r Pearsona między klirensiem i objętością dystrybucji w stanie stacjonarnym propofolu a średnim wskaźnikiem sercowym u pacjentów poddawanych zabiegom OPCAB (65-73).

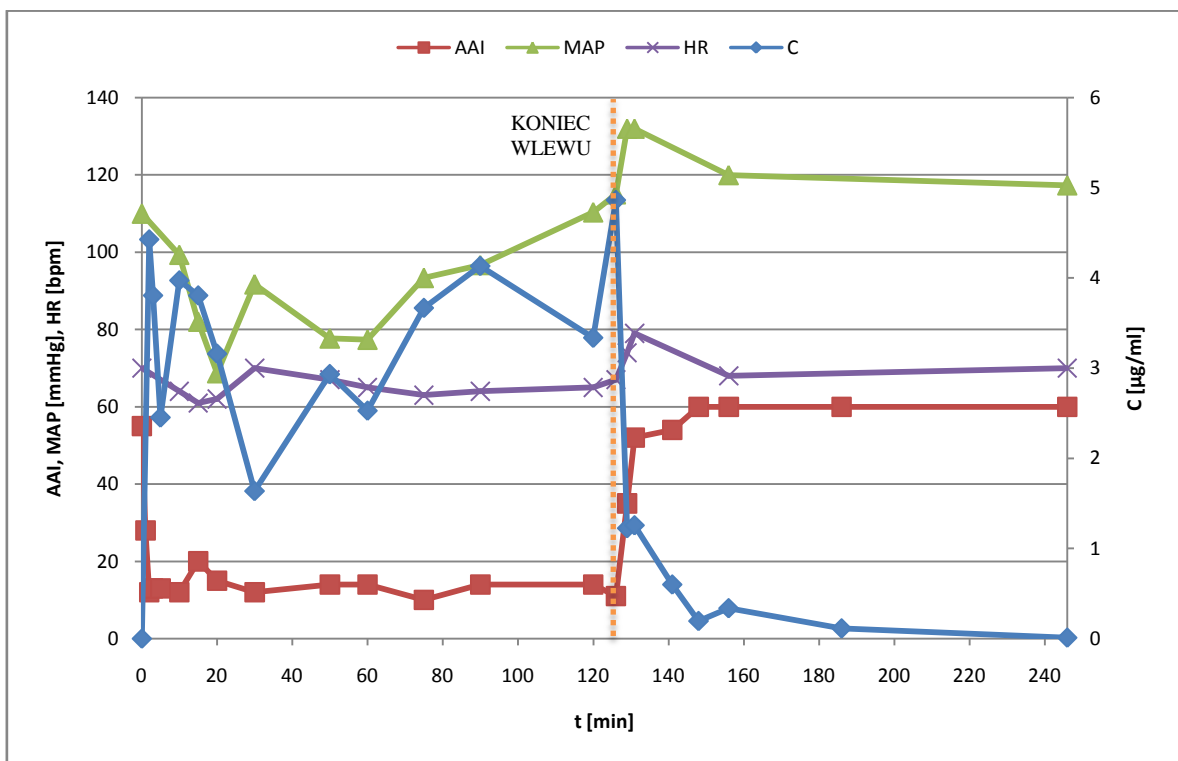
	<b>CI [l/min/m<sup>2</sup>]</b>
<b>CI [l/min]</b>	r = -0,2447 r <sup>2</sup> = 0,0599 p = 0,526
<b>V<sub>ss</sub> [l]</b>	r = -0,6380 r <sup>2</sup> = 0,4070 p = 0,064

Tabela 73. Porównanie wartości parametrów hemodynamicznych oraz klirensu i względnej objętości dystrybucji propofolu między grupami pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym i OPCAB – test t-Studenta.

<b>Parametr</b>	<b>Chirurgia naczyniowa</b>	<b>OPCAB</b>	<b>P<sub>value</sub></b>
<b>CI [l/min/m<sup>2</sup>]</b>	4,00 ± 0,56	3,33 ± 1,20	0,151
<b>MAP [mmHg]</b>	96 ± 8	81 ± 6	<b>&lt; 0,001</b>
<b>HR [bpm]</b>	75 ± 12	64 ± 11	<b>0,047</b>
<b>CI [l/min]</b>	2,60 ± 1,31	2,24 ± 0,64	0,474
<b>V<sub>ss</sub> [l/kg]</b>	3,79 ± 2,21	3,80 ± 1,16	0,994

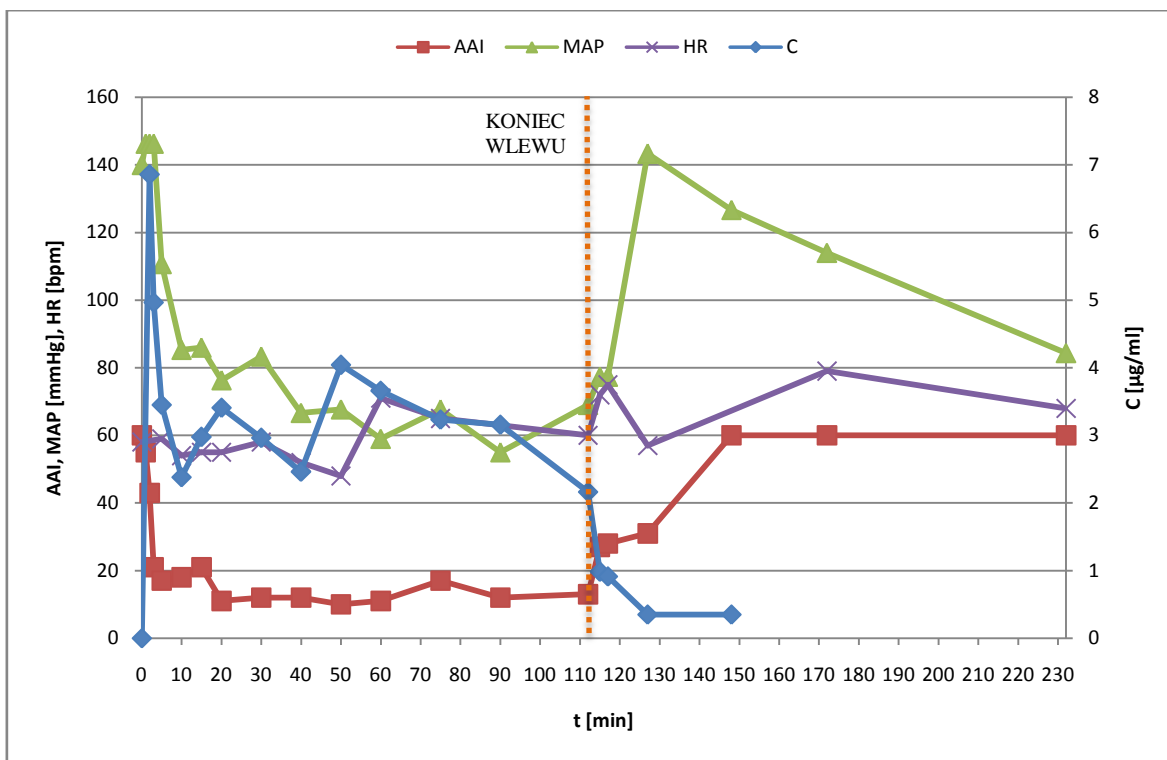


Wykres 2. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 1.

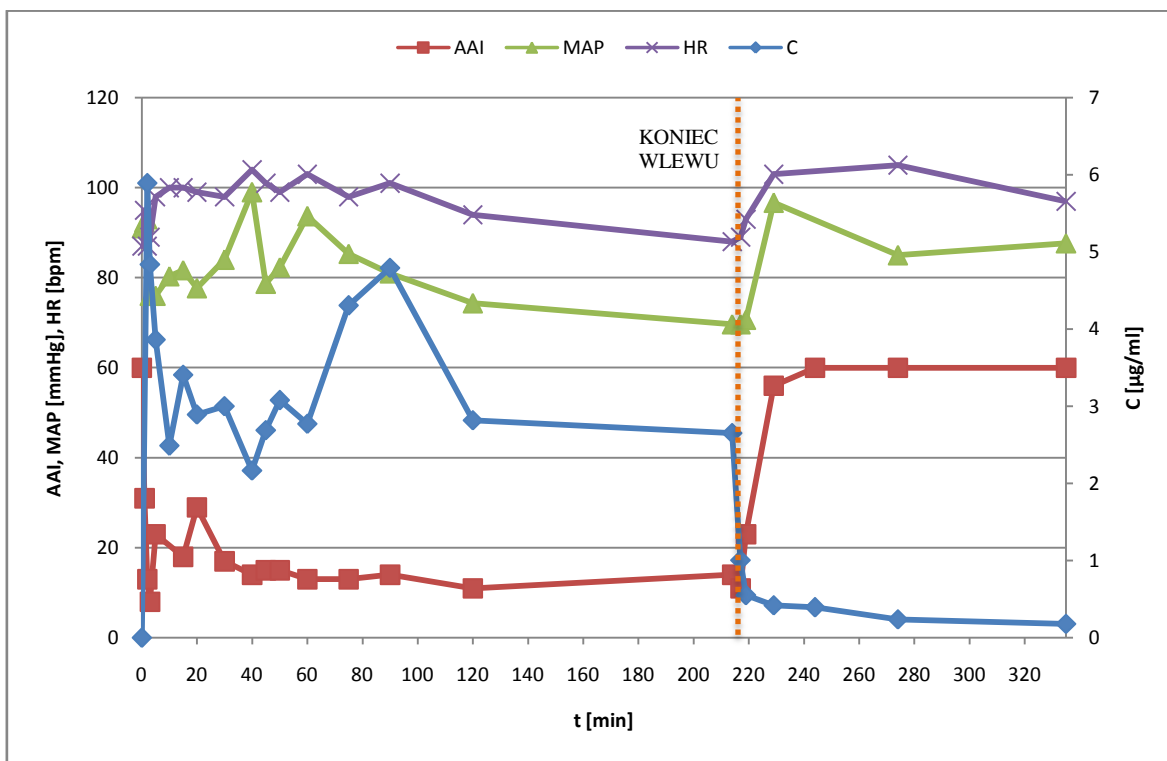


Wykres 3. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 2.

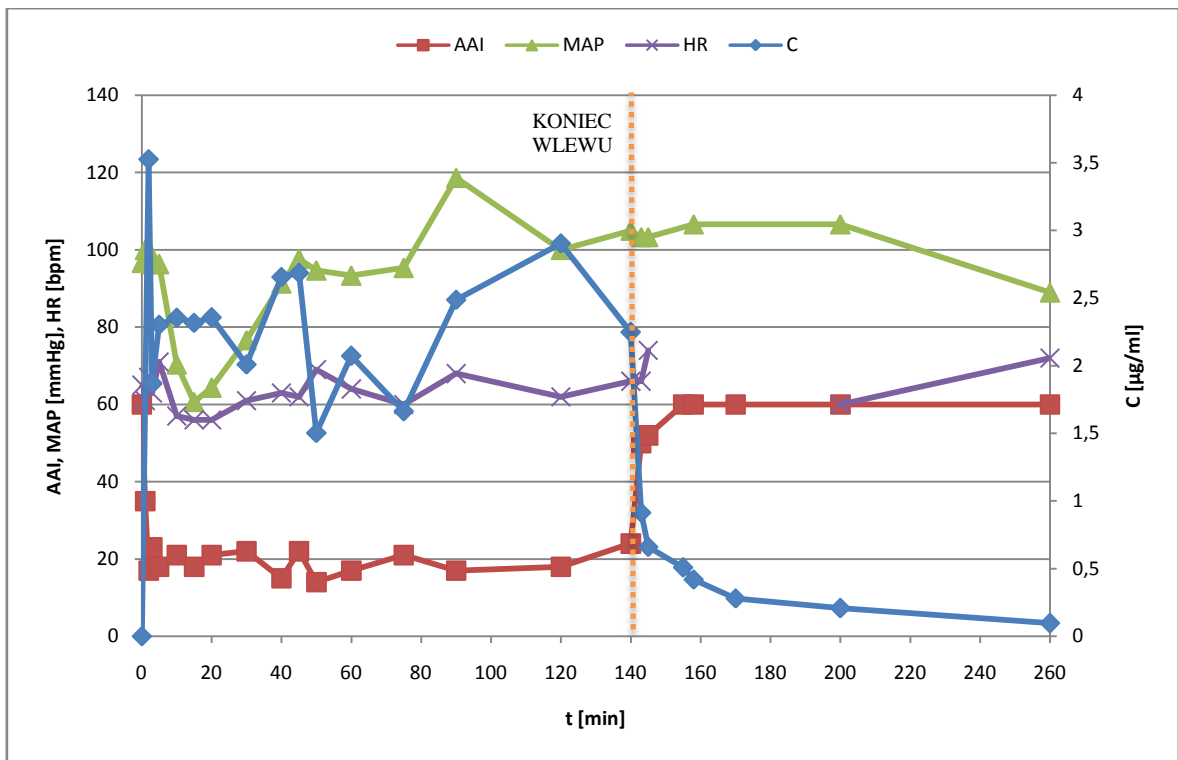




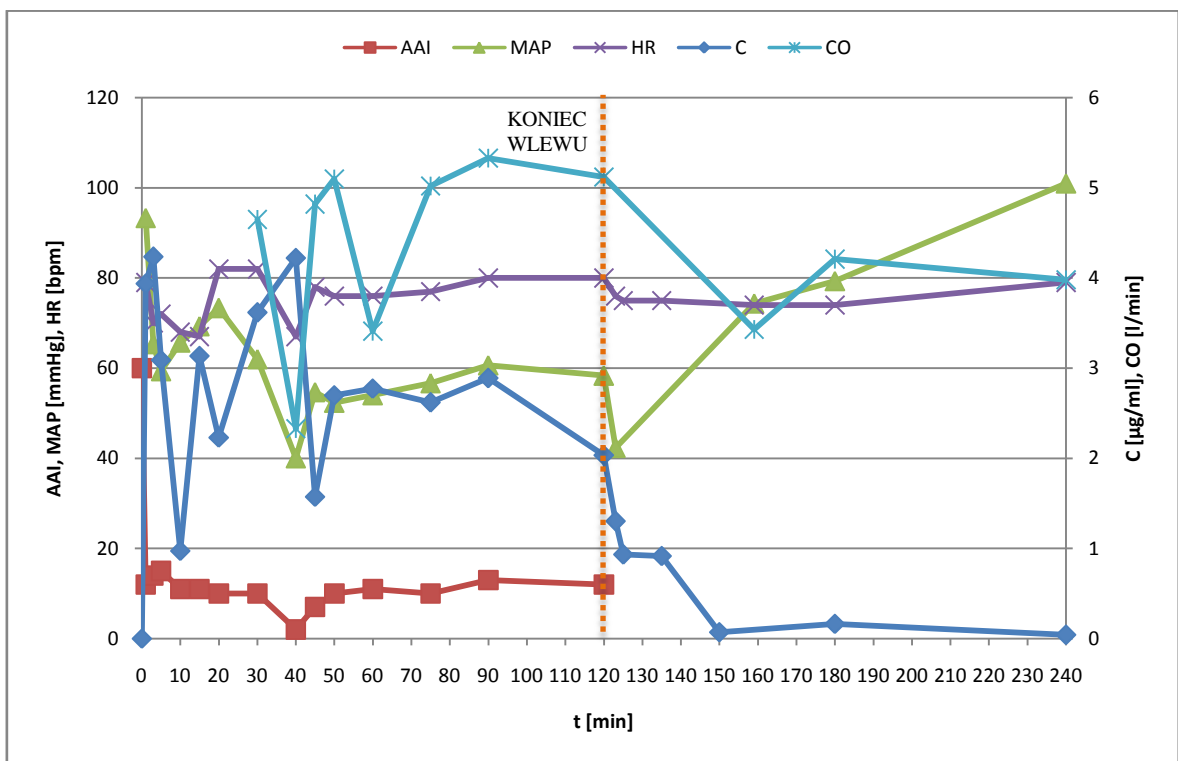
Wykres 4. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 3.



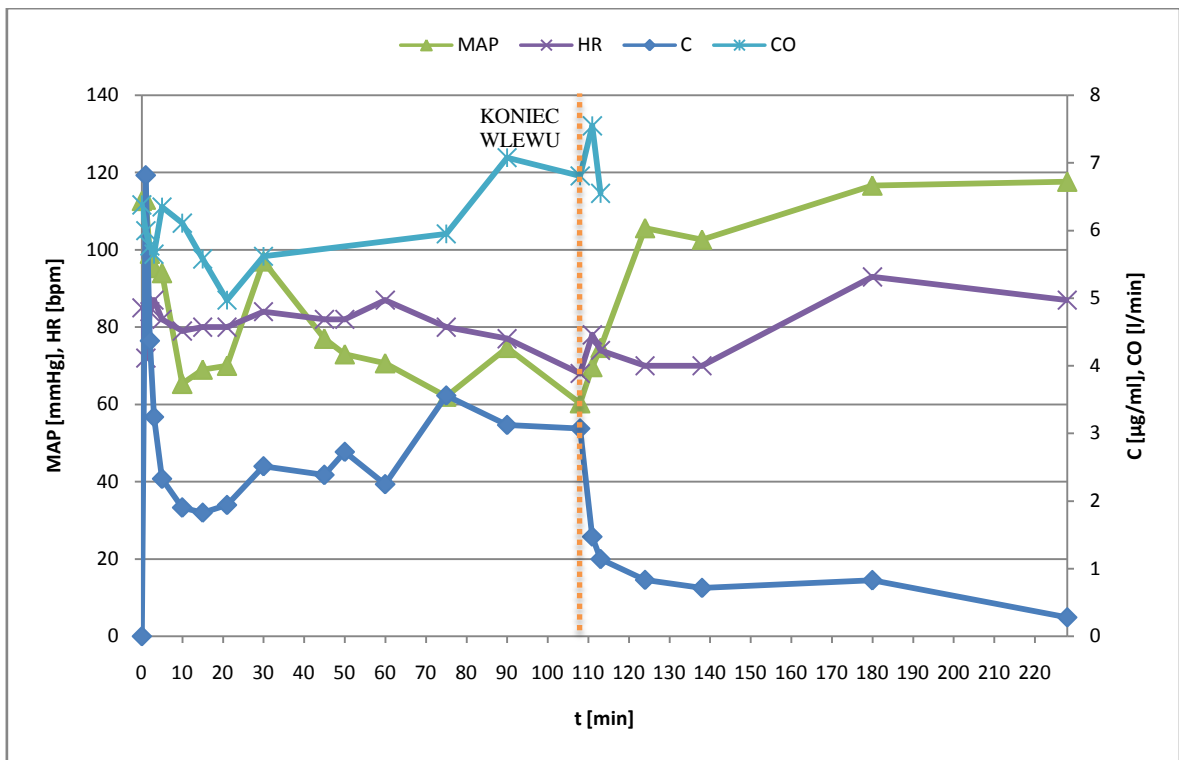
Wykres 5. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 4.



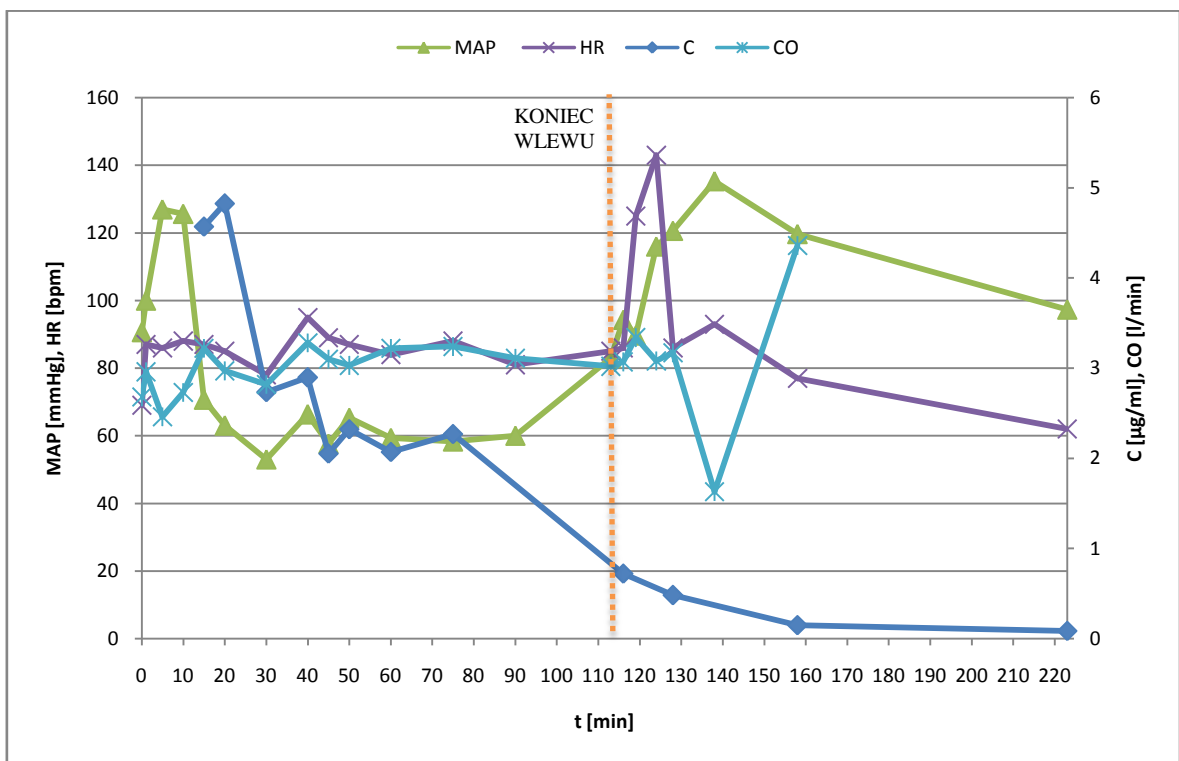
Wykres 6. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 5.



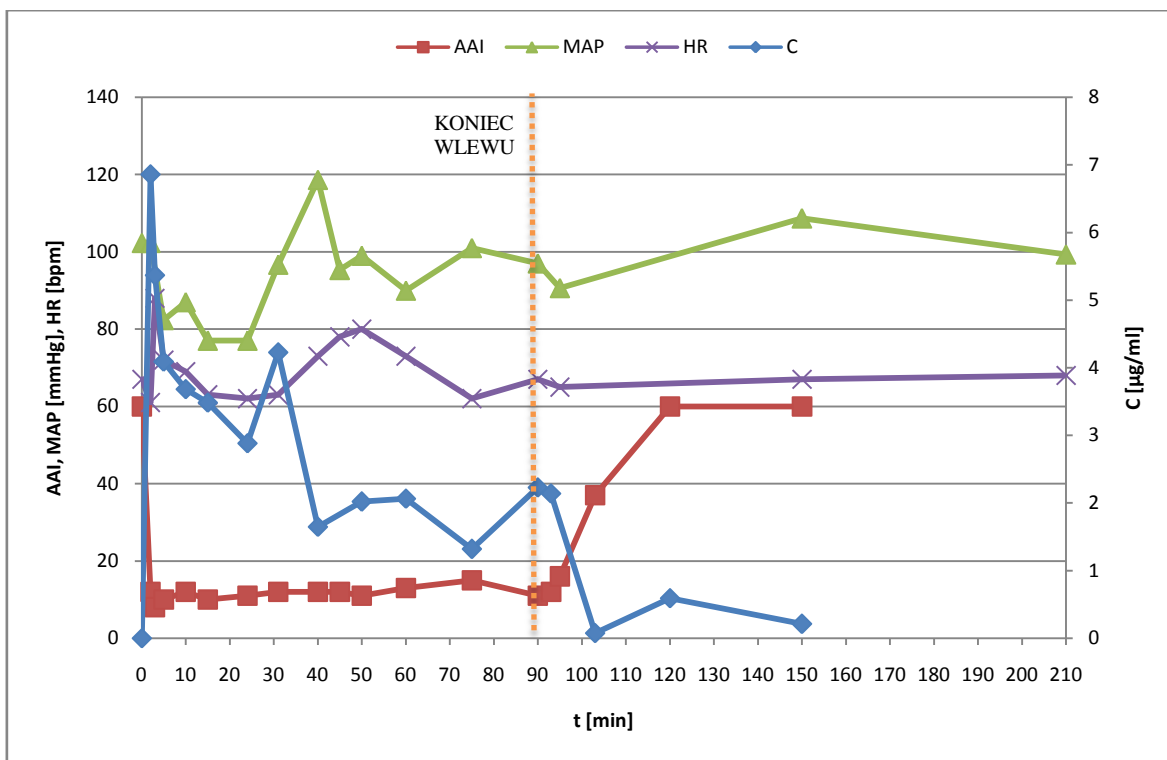
Wykres 7. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, rzutu serca, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 6.



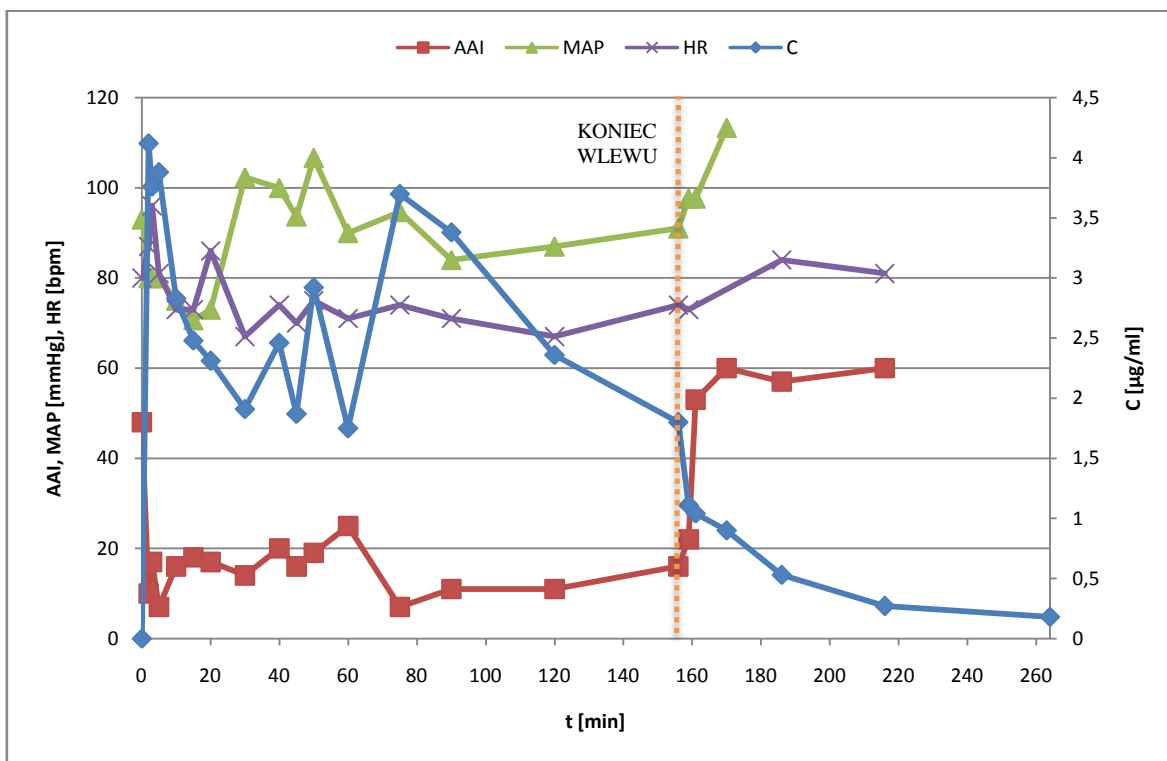
Wykres 8. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, rzutu serca, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 7.



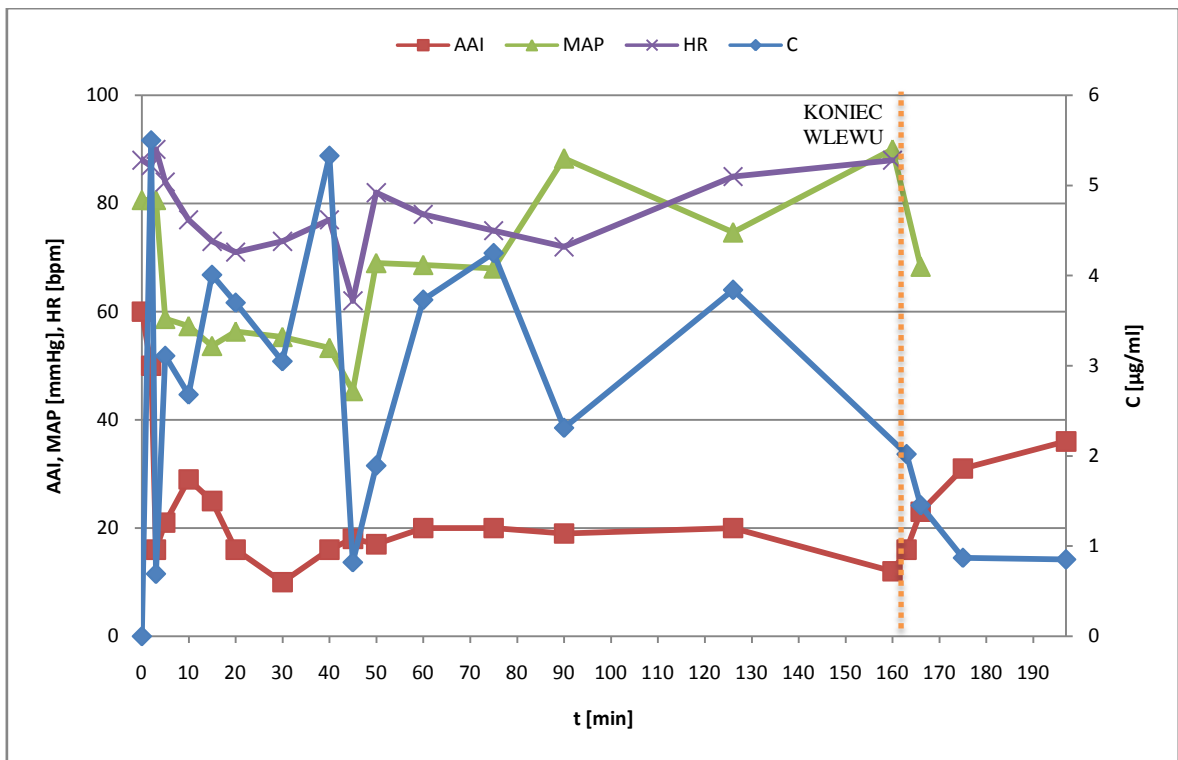
Wykres 9. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, rzutu serca, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 8.



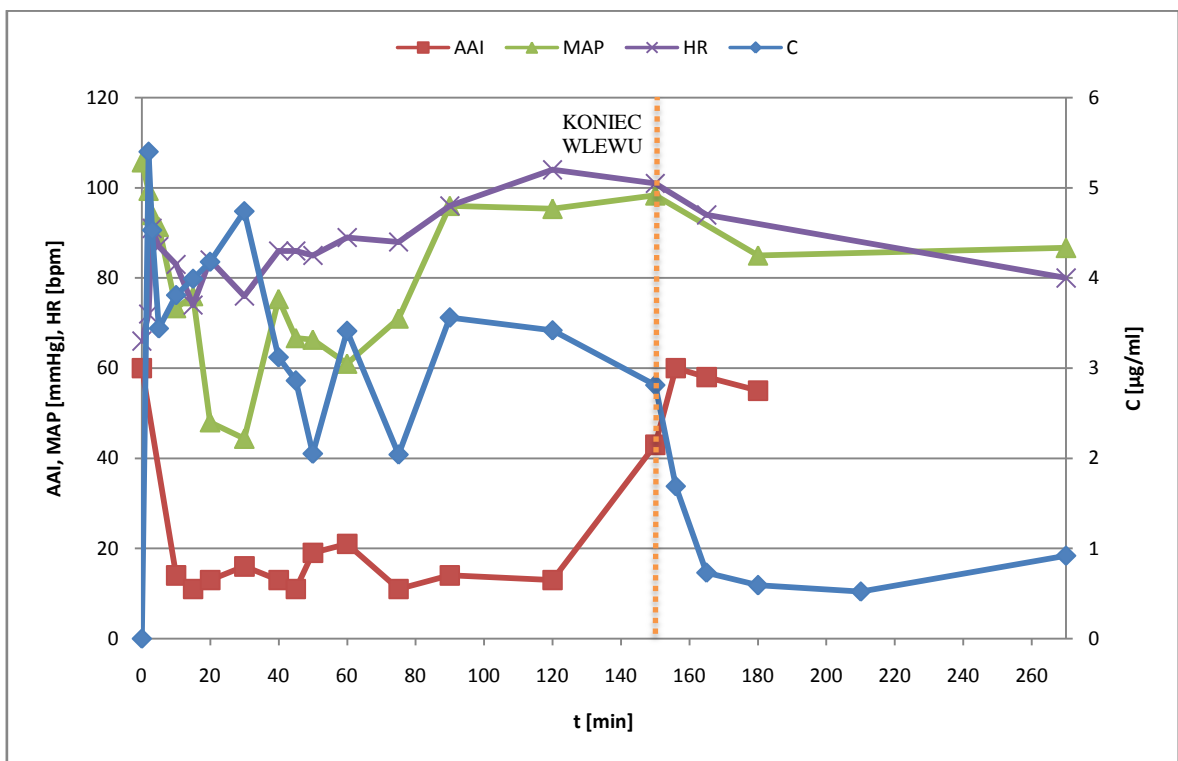
Wykres 10. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 9.



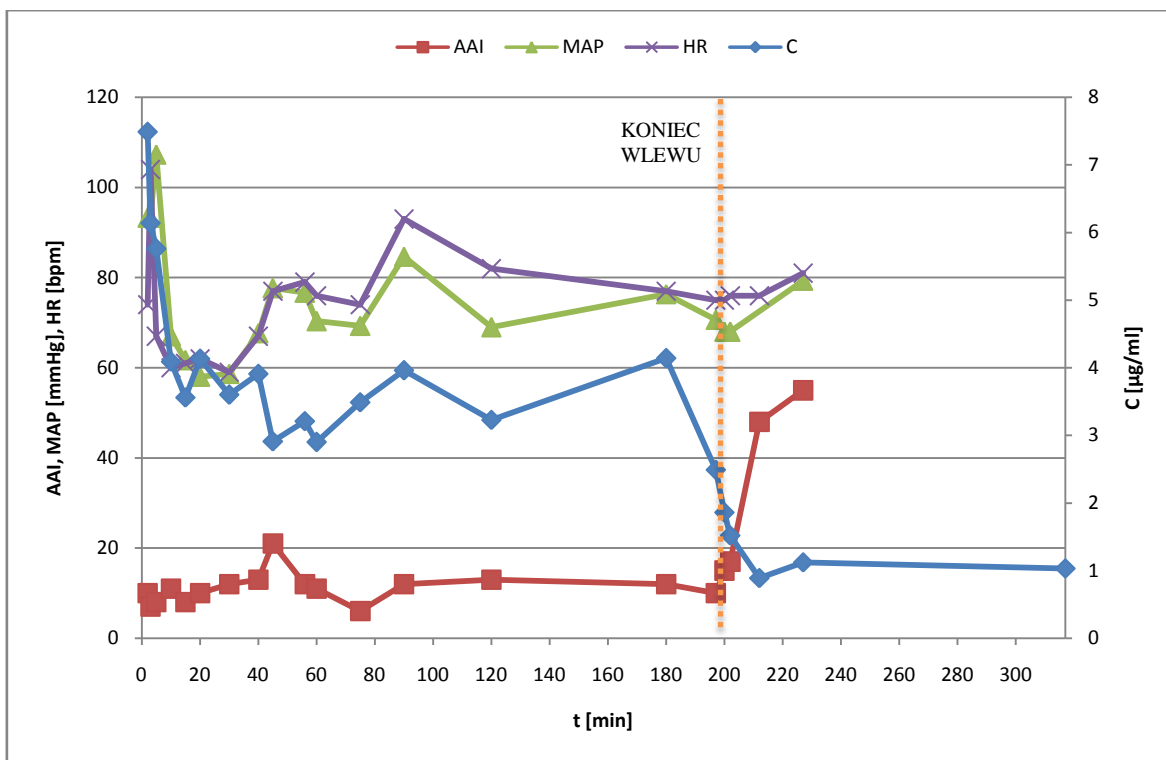
Wykres 11. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 10.



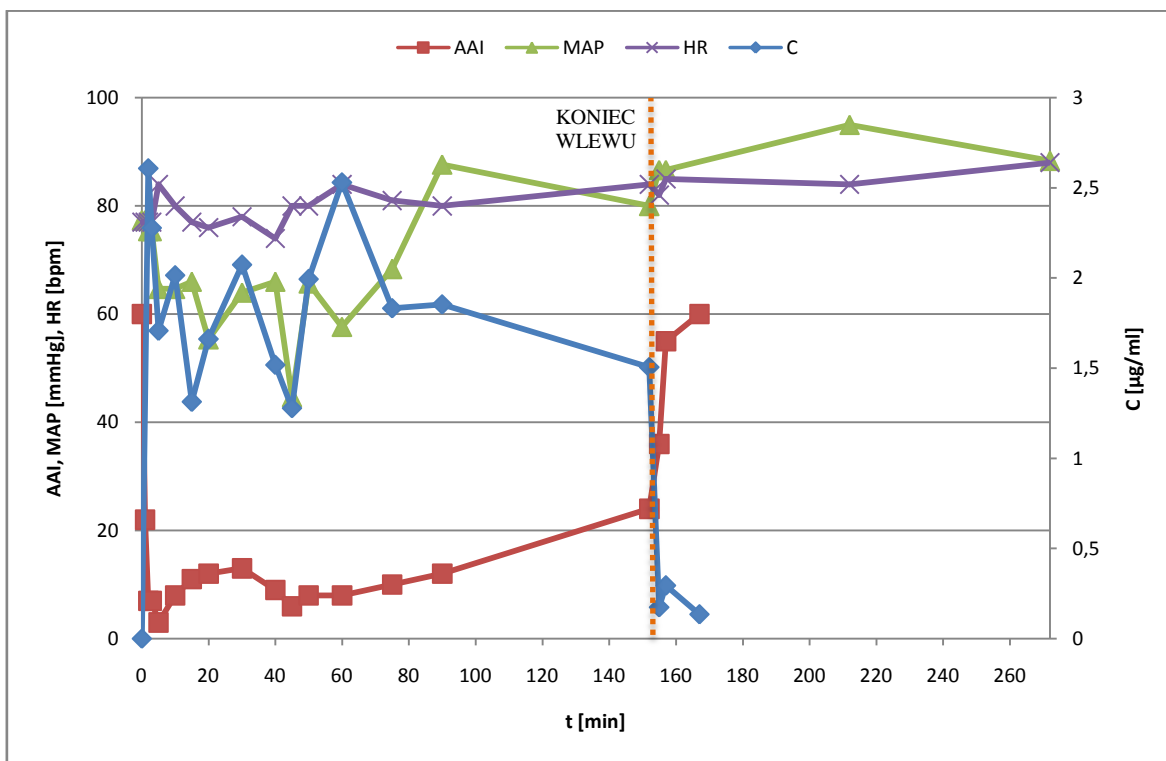
Wykres 12. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 11.



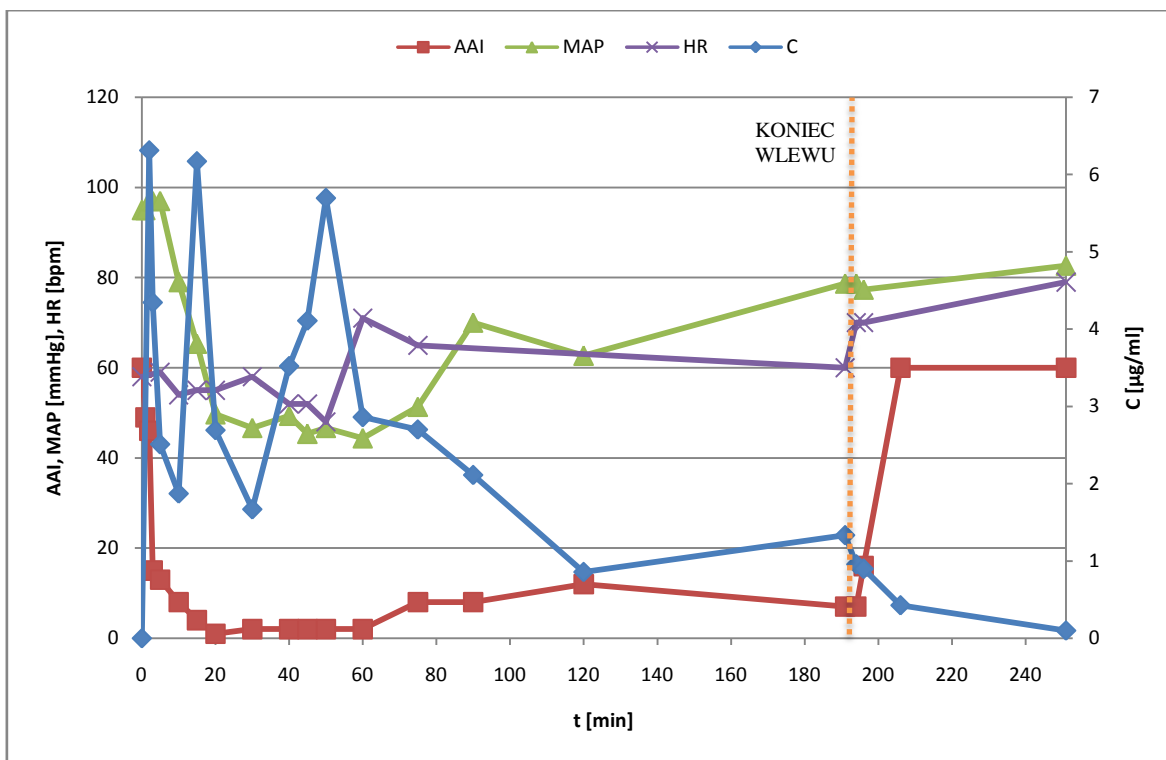
Wykres 13. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 12.



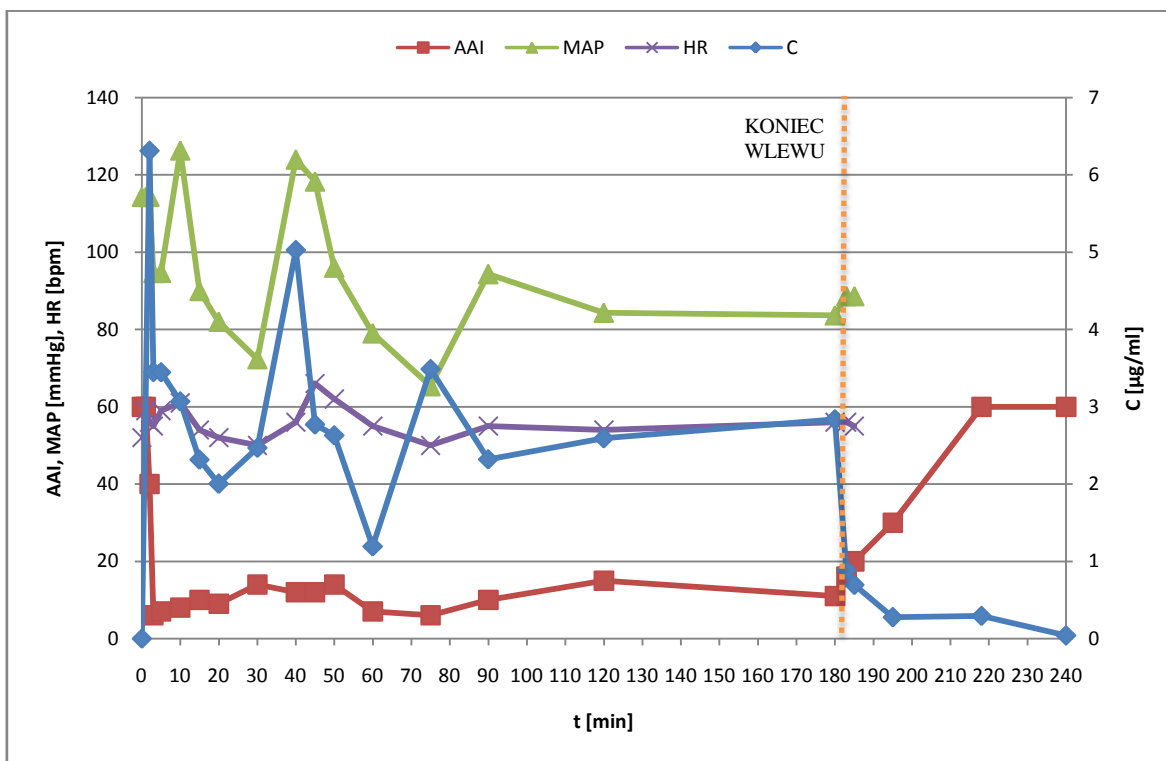
Wykres 14. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 13.



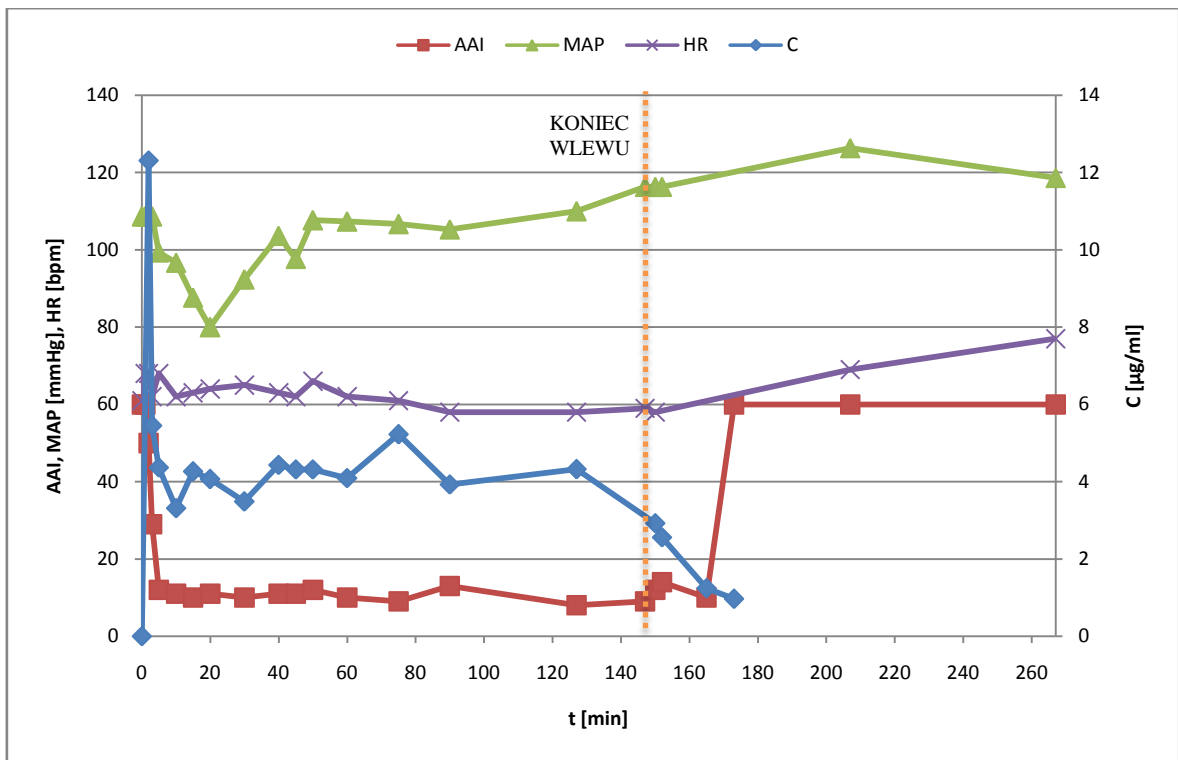
Wykres 15. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 14.



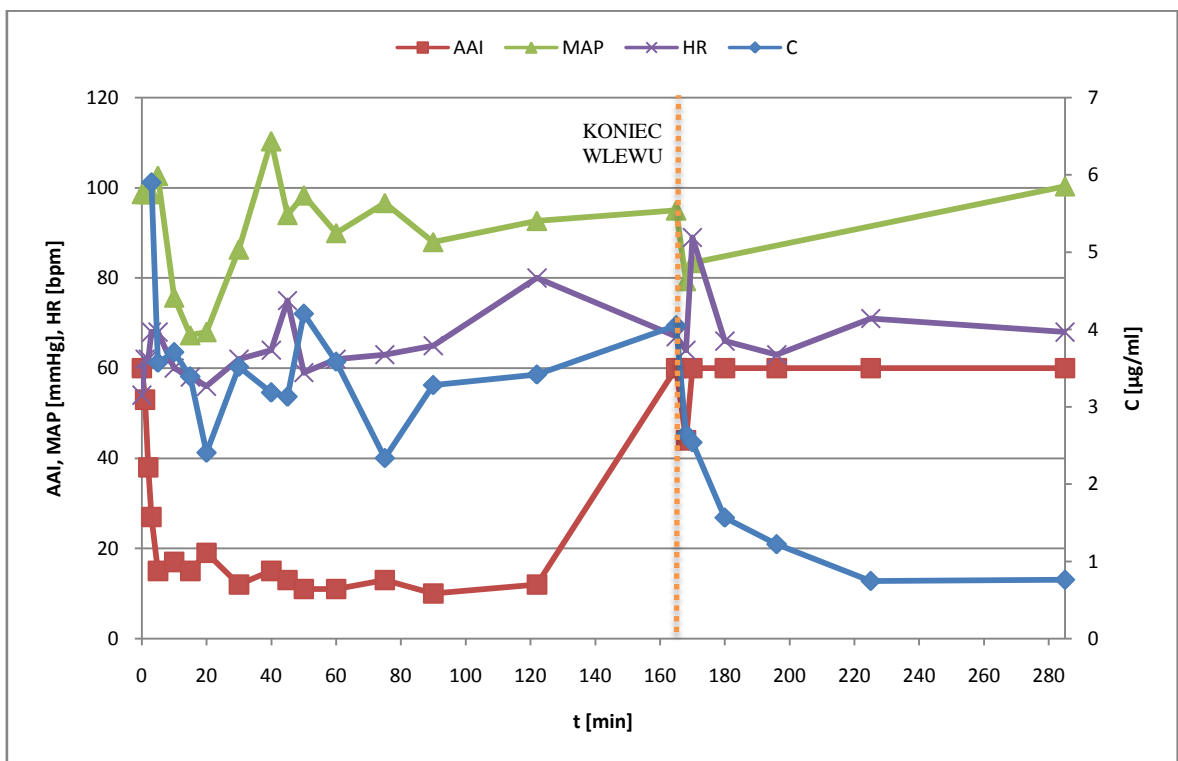
Wykres 16. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 15.



Wykres 17. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 16.

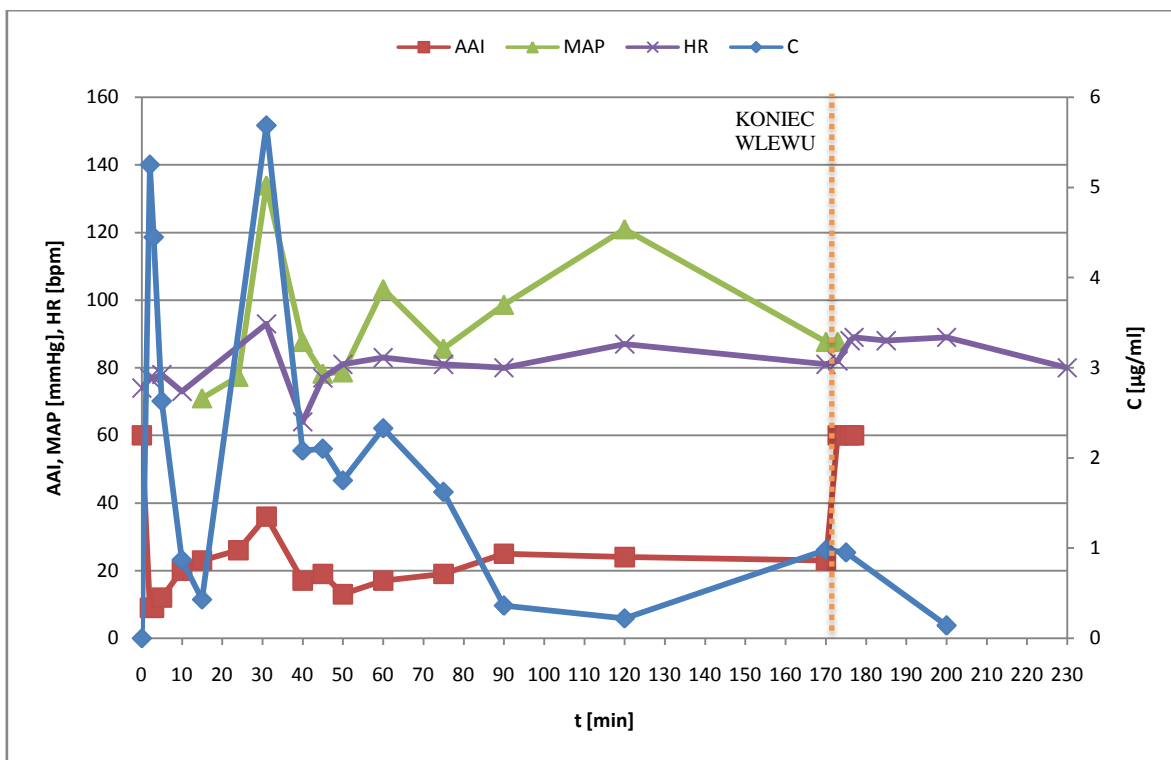


Wykres 18. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 17.

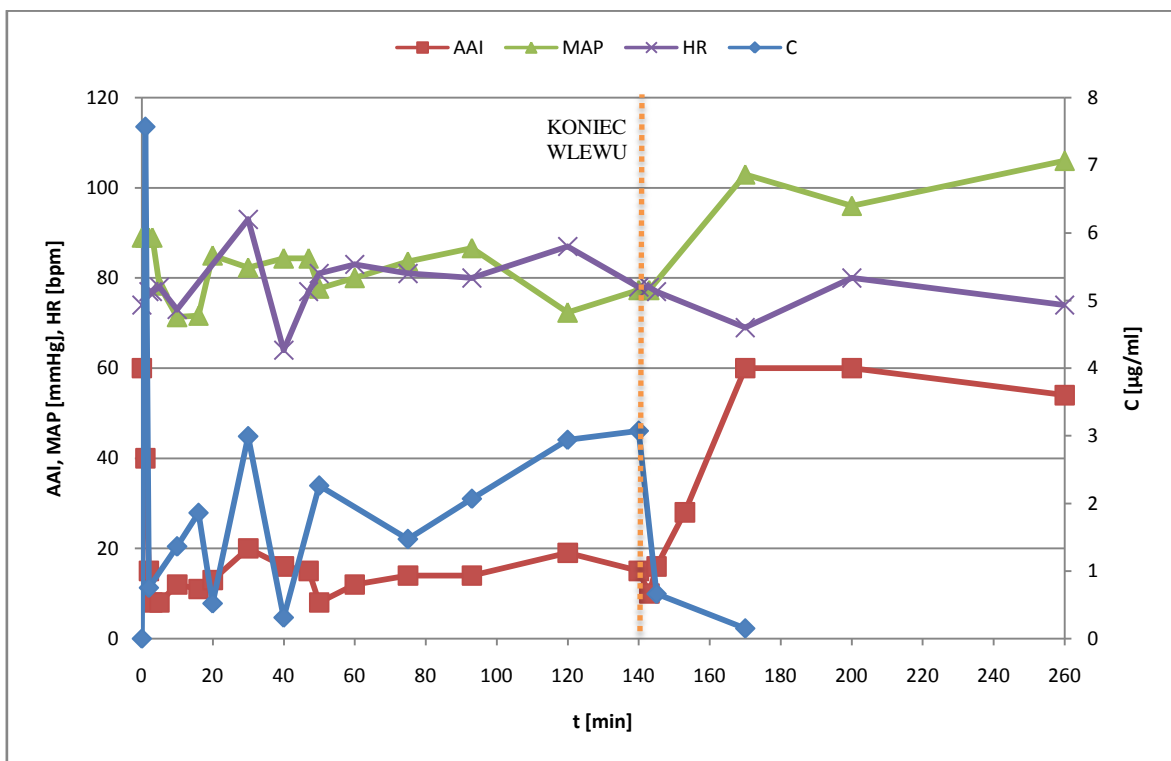


Wykres 19. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 18.

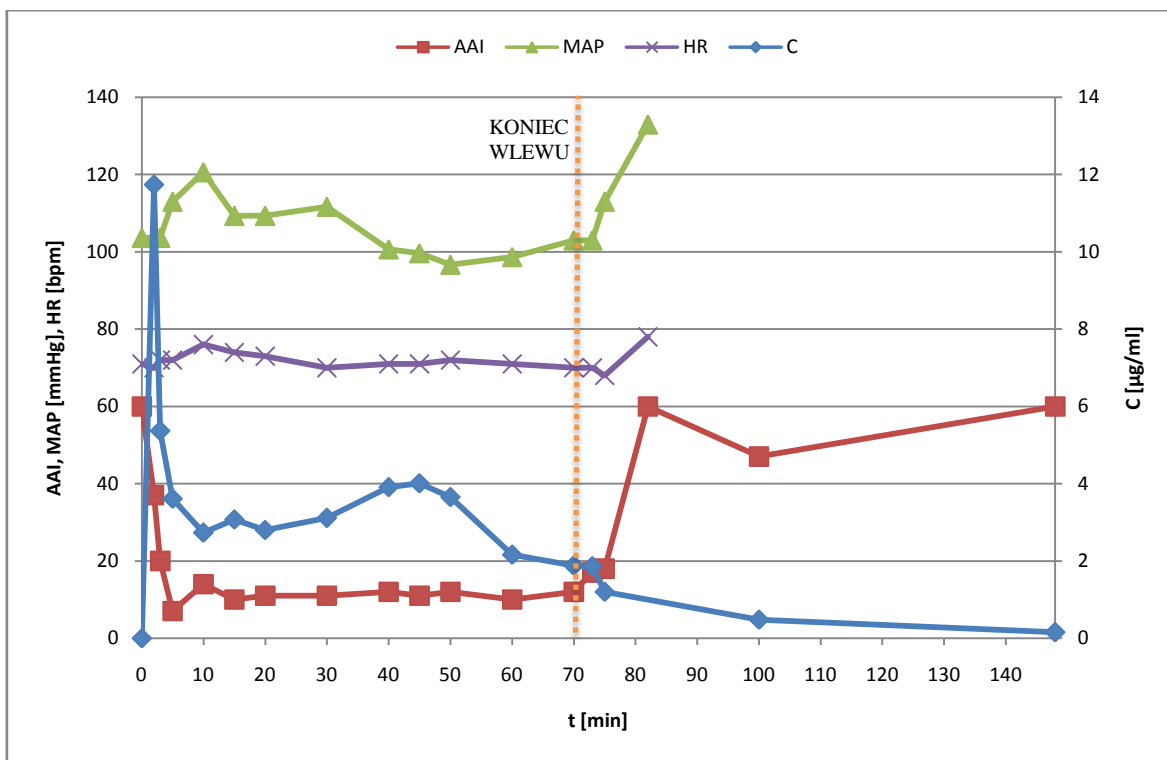




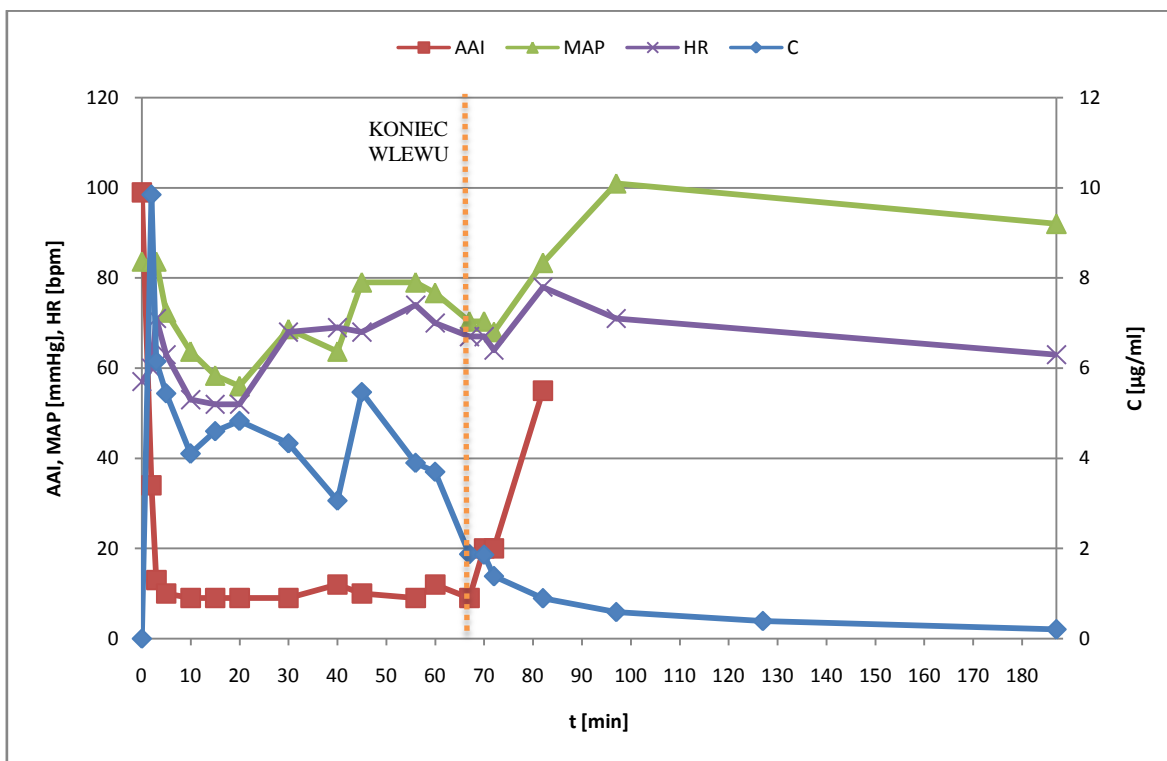
Wykres 20. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 19.



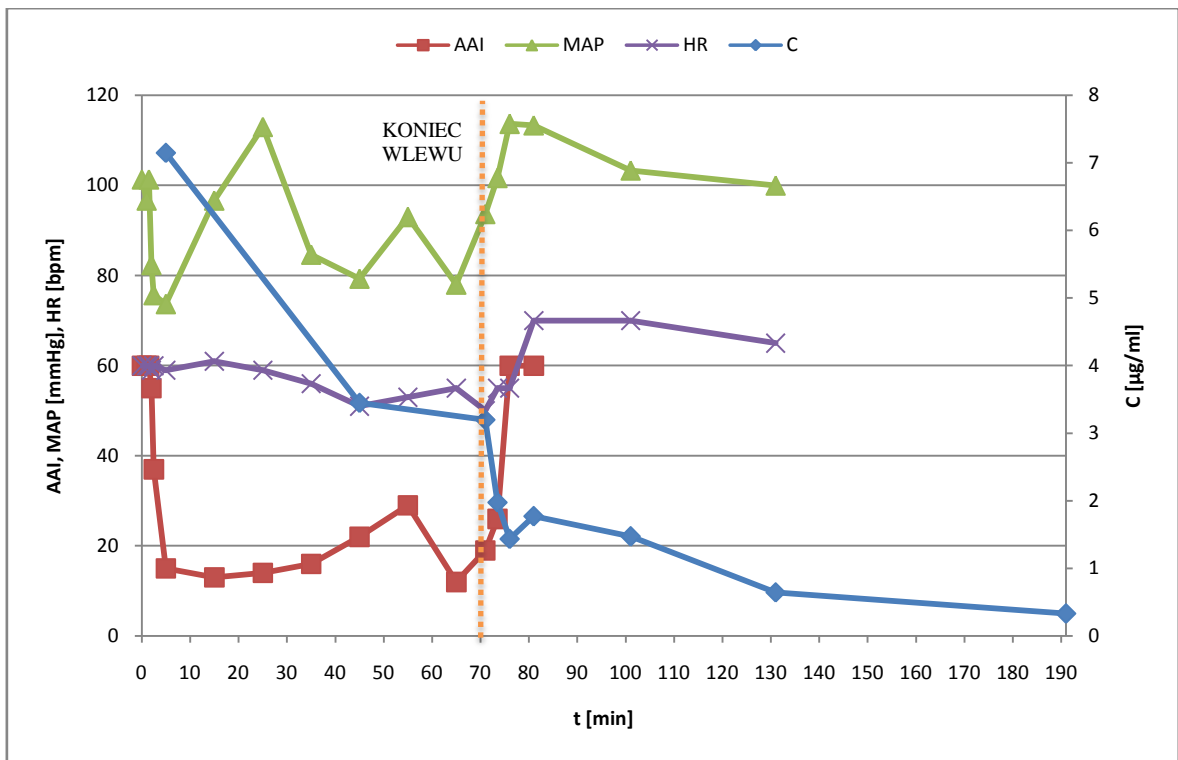
Wykres 21. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 20.



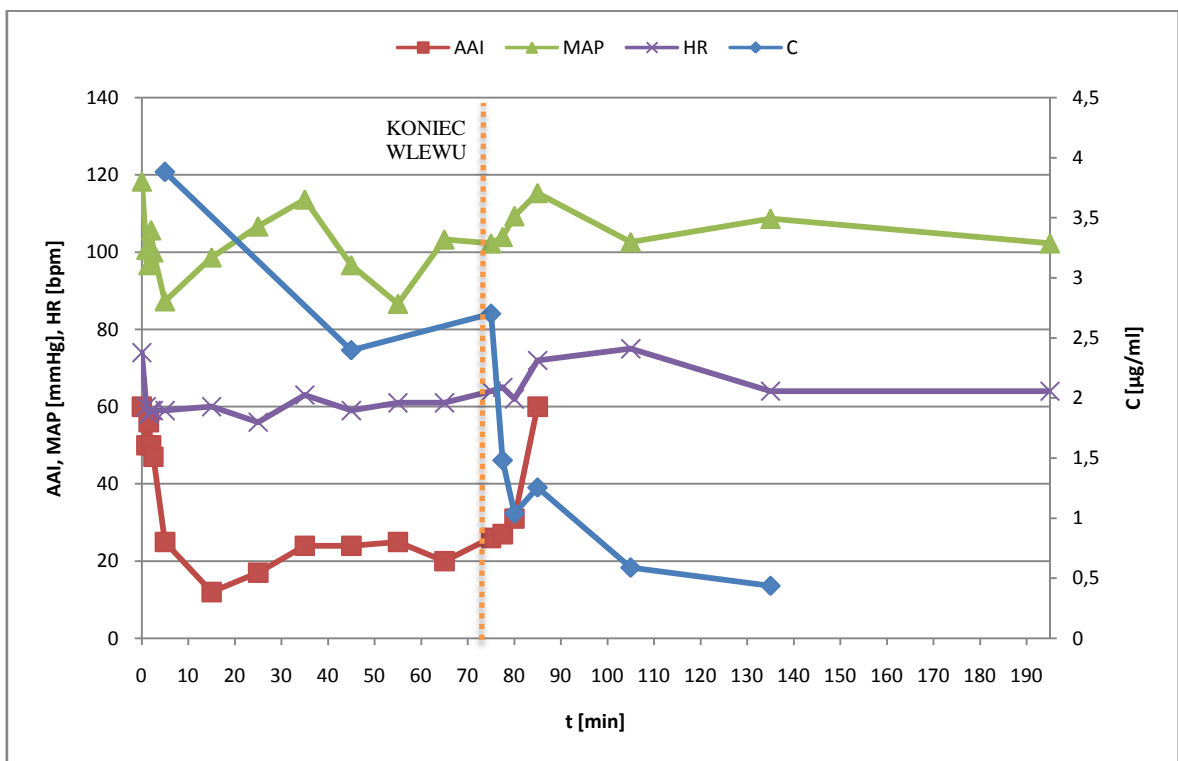
Wykres 22. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 21.



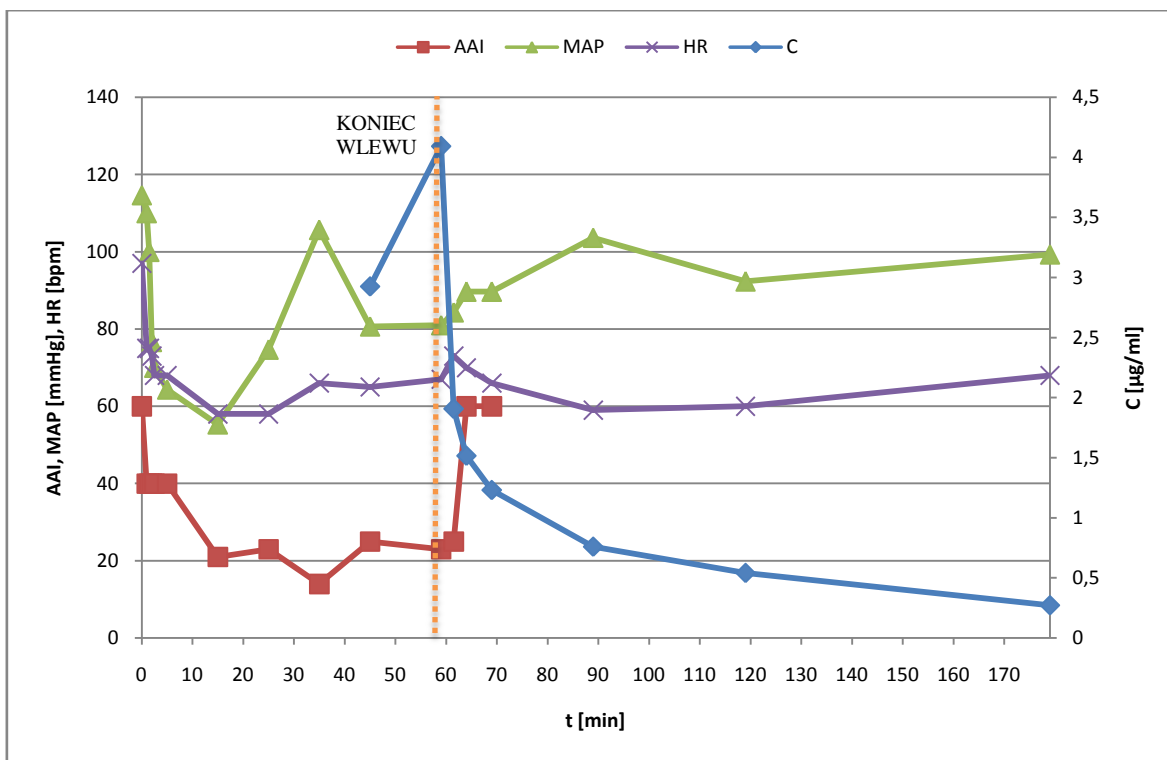
Wykres 23. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 22.



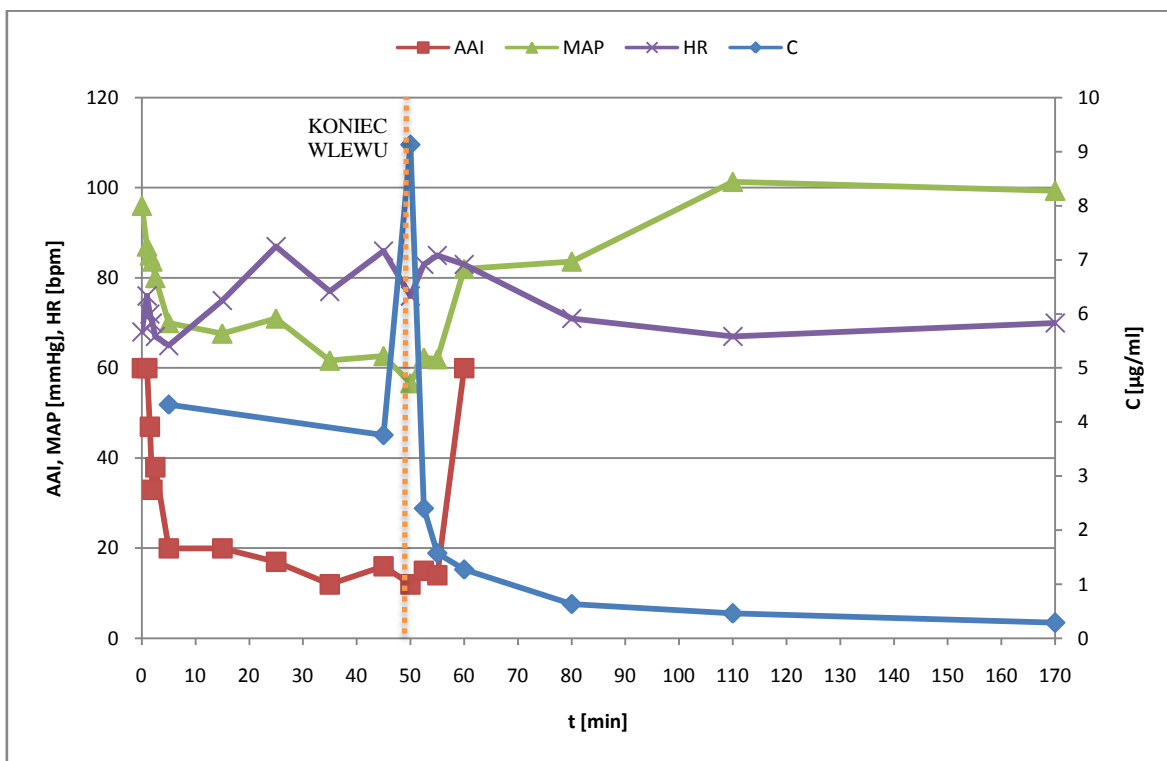
Wykres 24. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 23.



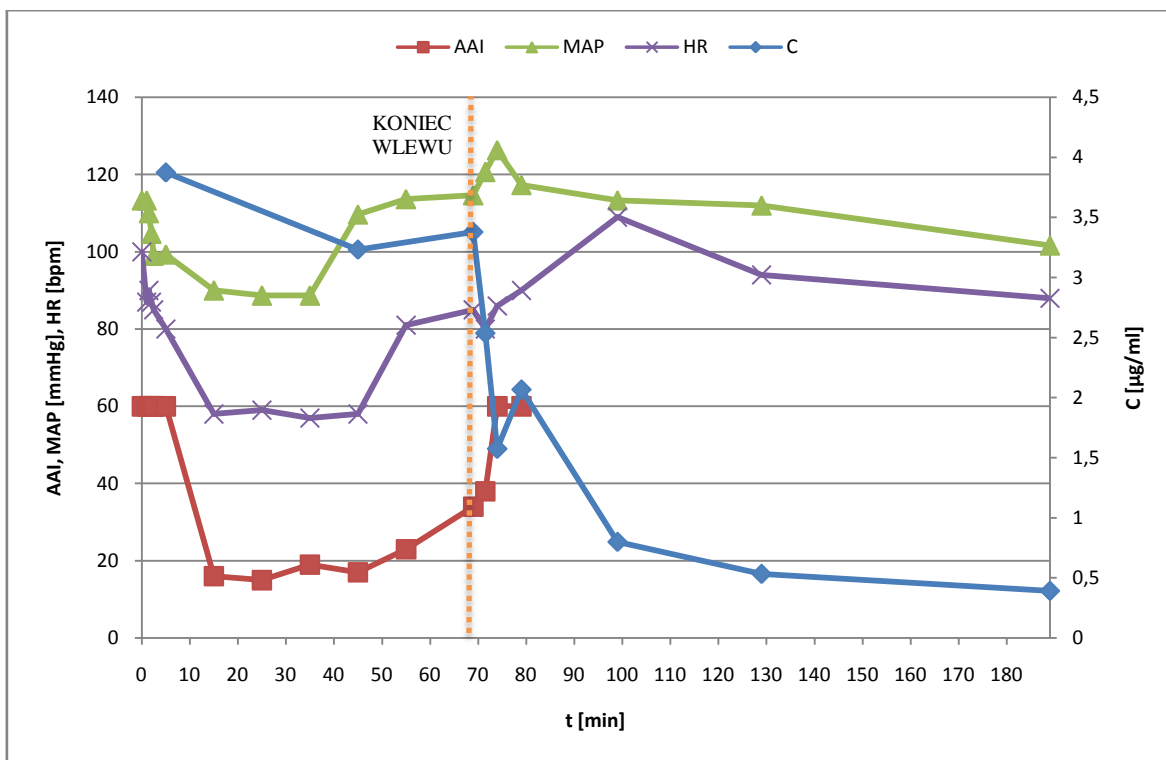
Wykres 25. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 24.



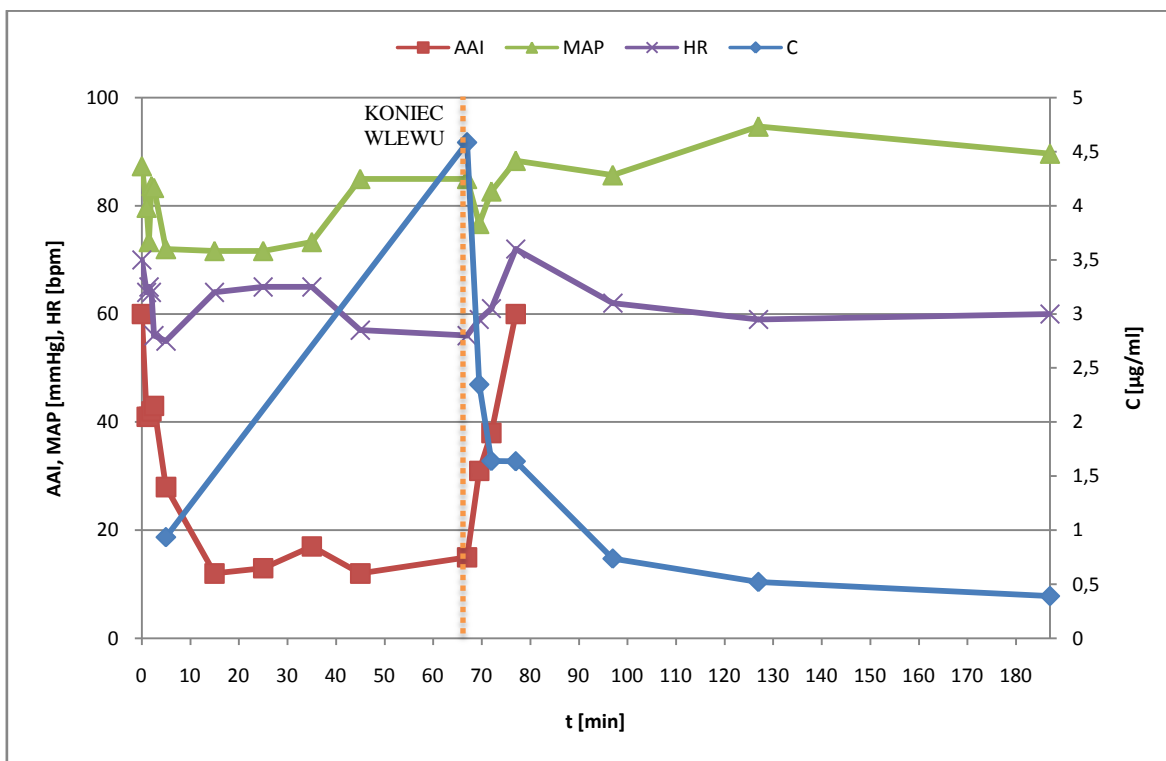
Wykres 26. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 25.



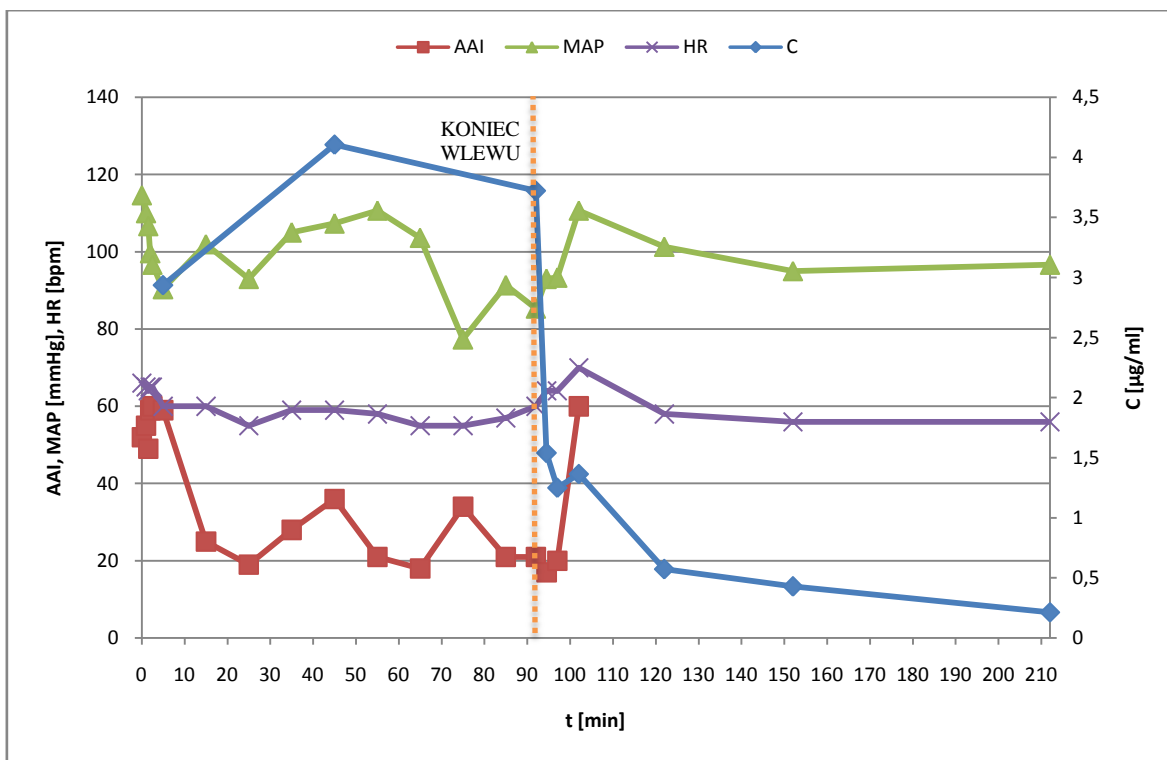
Wykres 27. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 26.



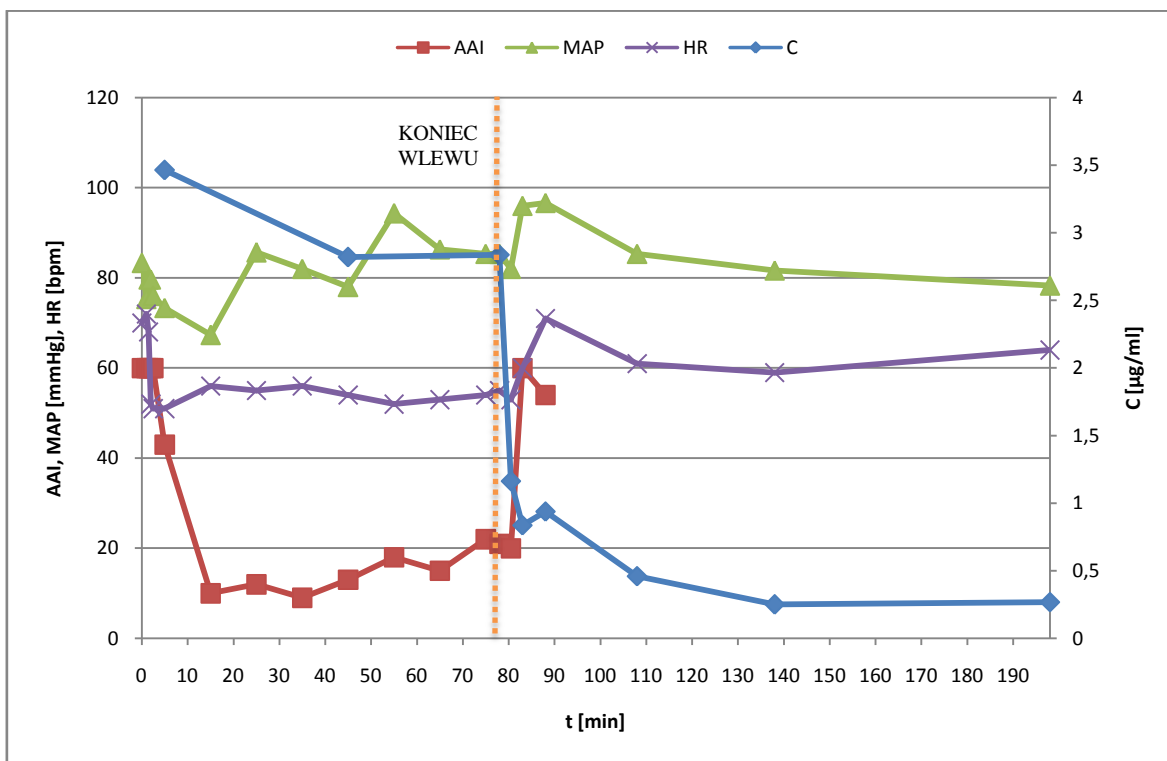
Wykres 28. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 27.



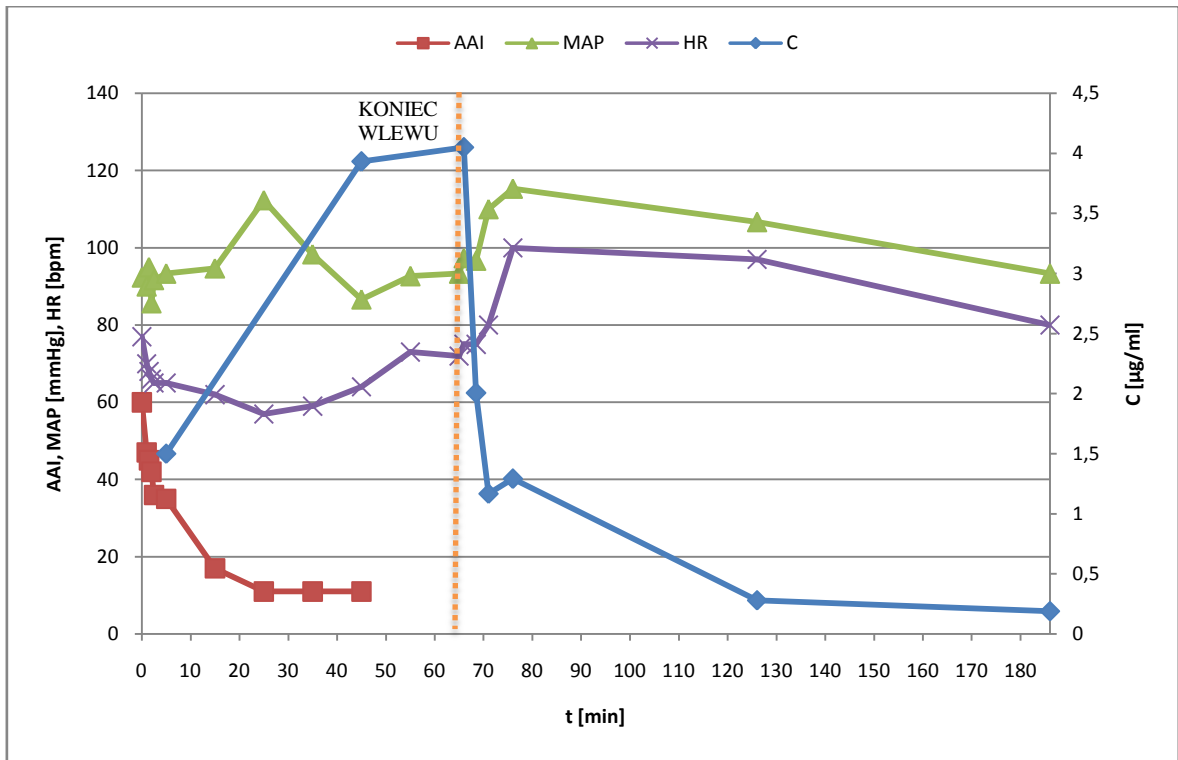
Wykres 29. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 28.



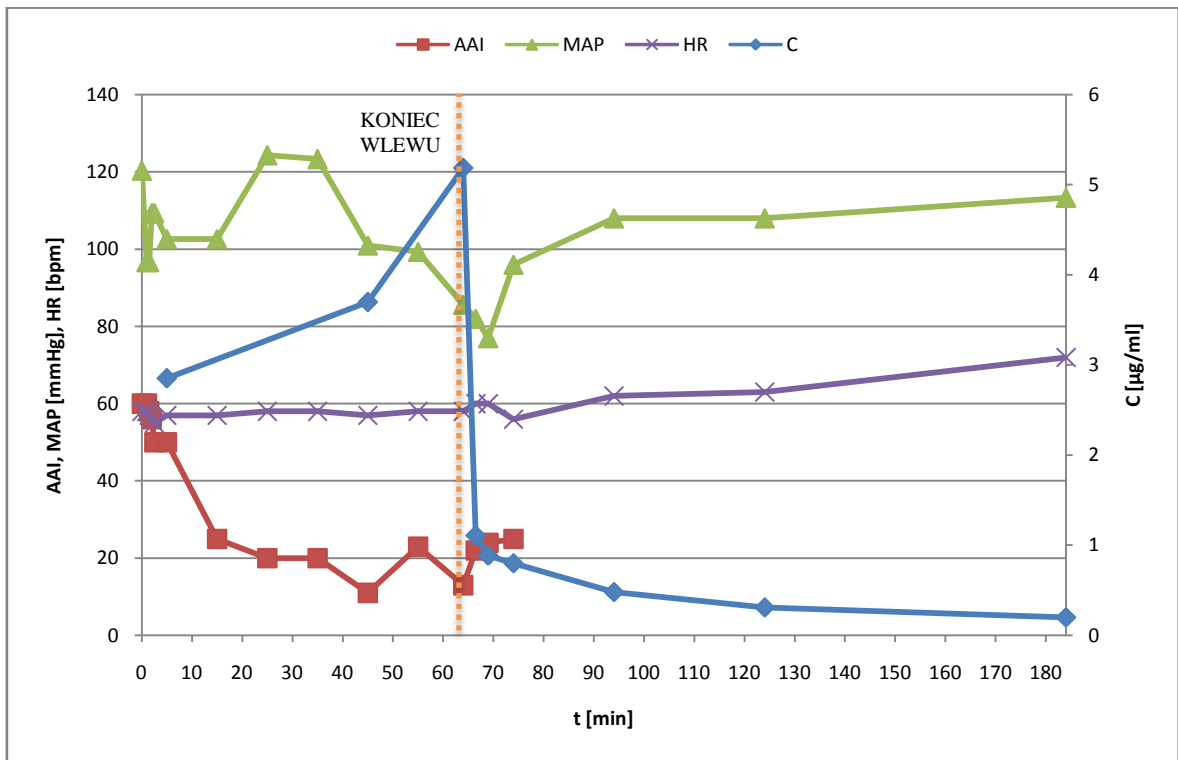
Wykres 30. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 29.



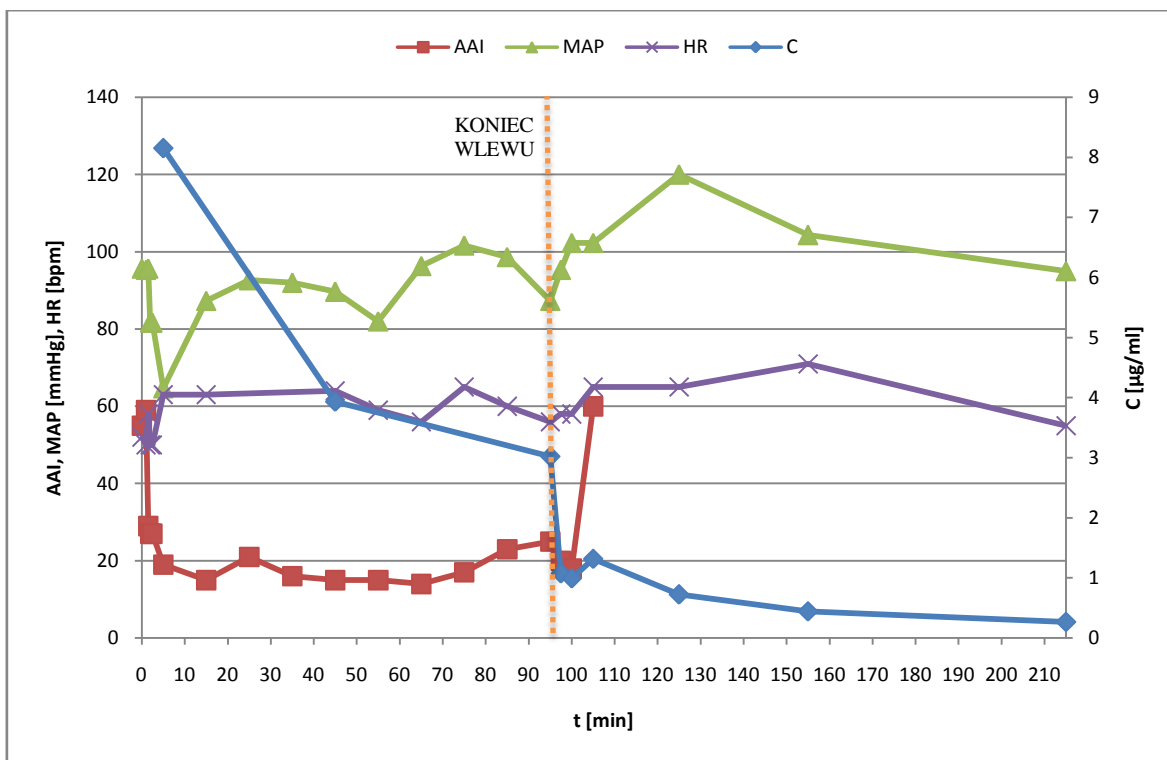
Wykres 31. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 30.



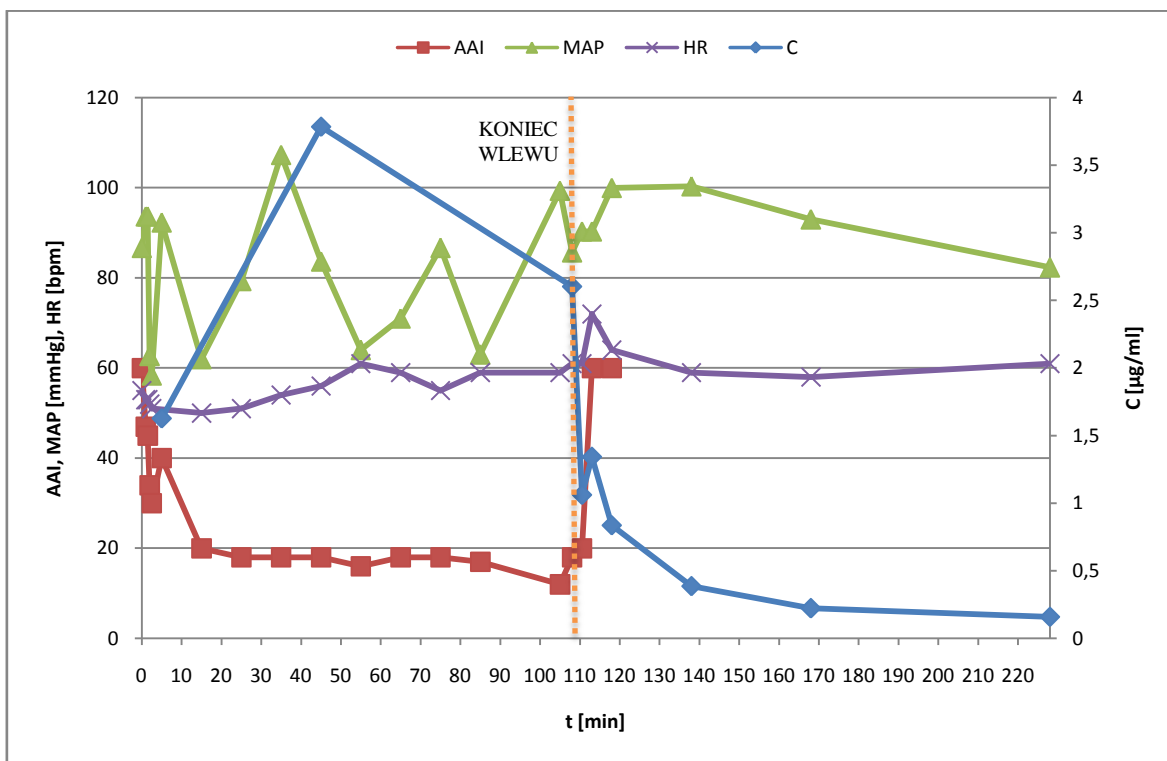
Wykres 32. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 31.



Wykres 33. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 32.

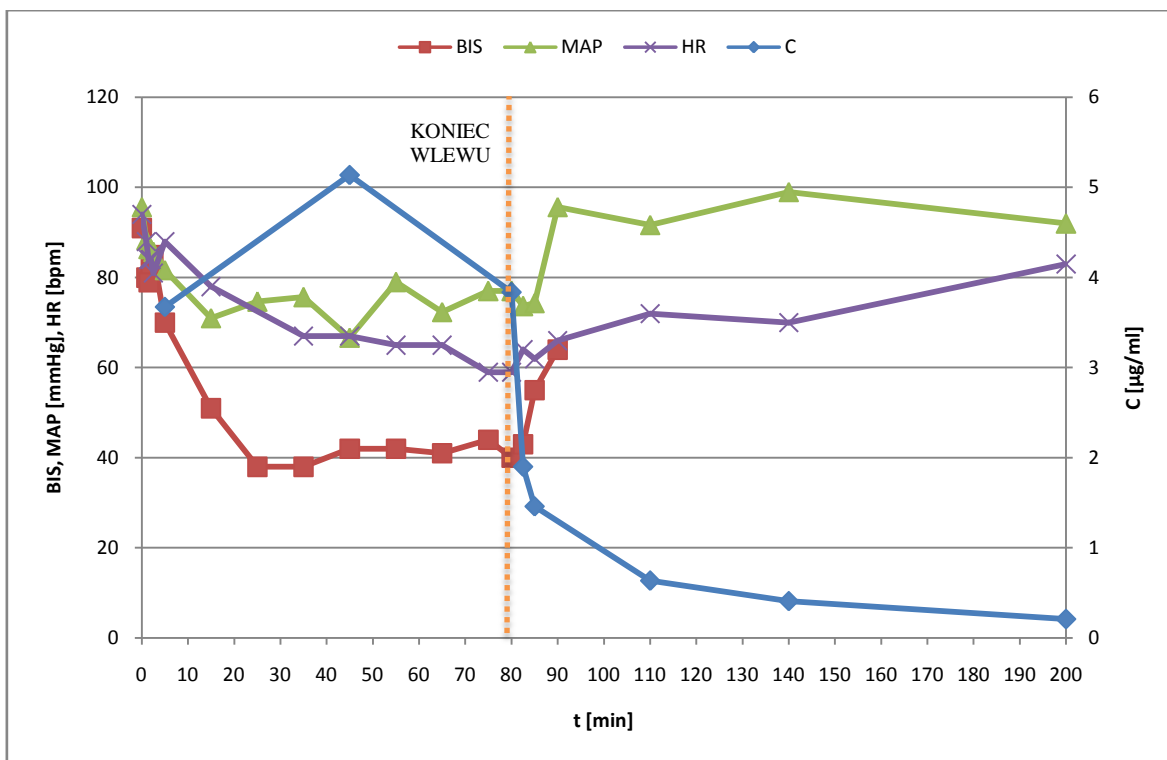


Wykres 34. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 33.

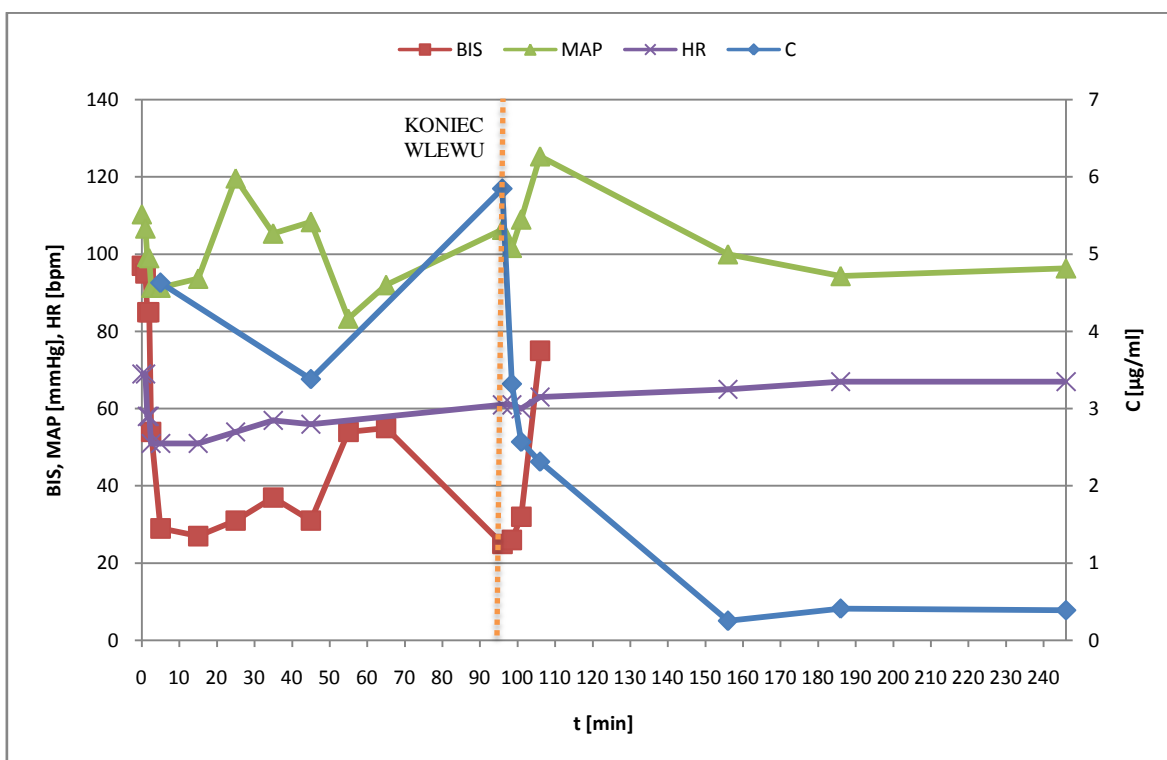


Wykres 35. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 34.

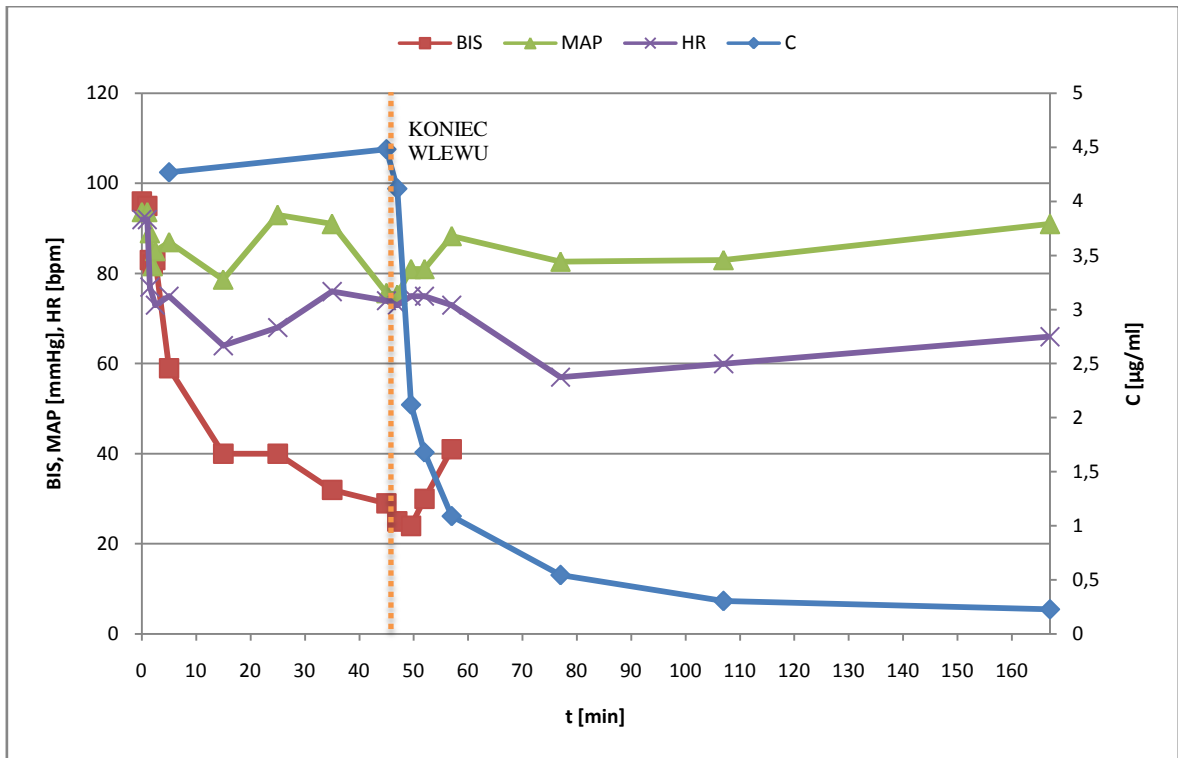




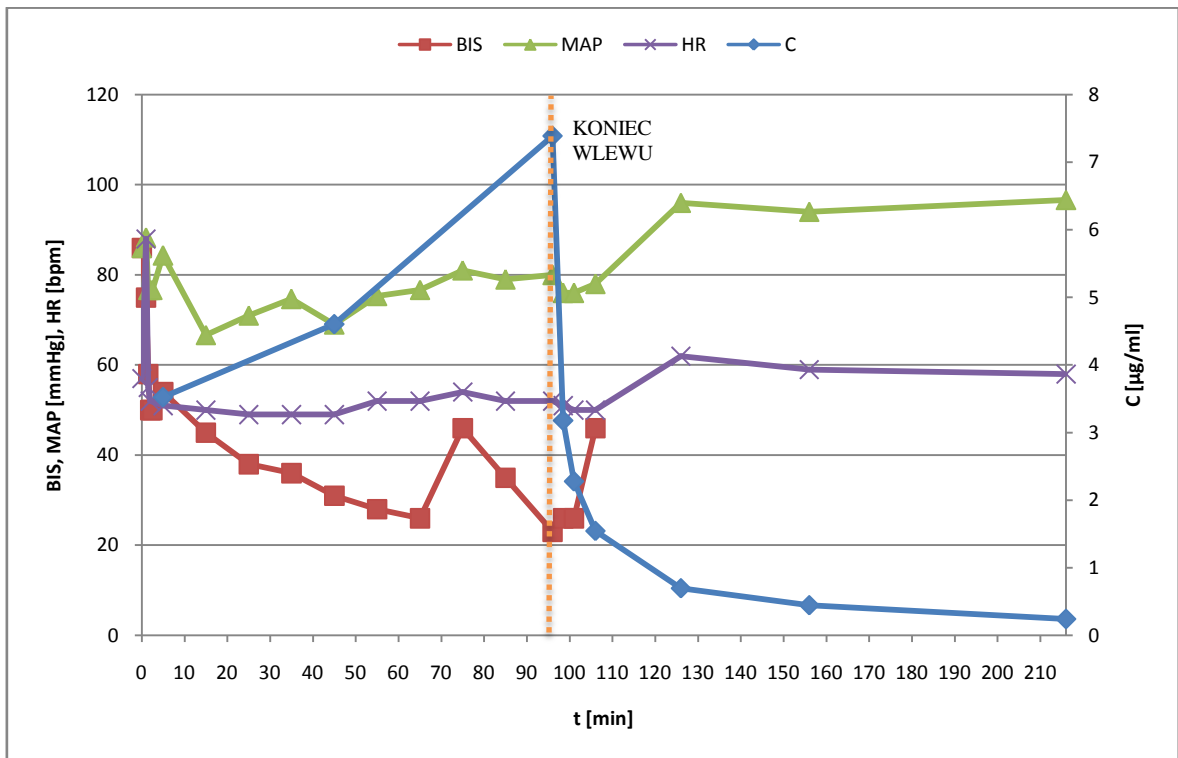
Wykres 36. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 35.



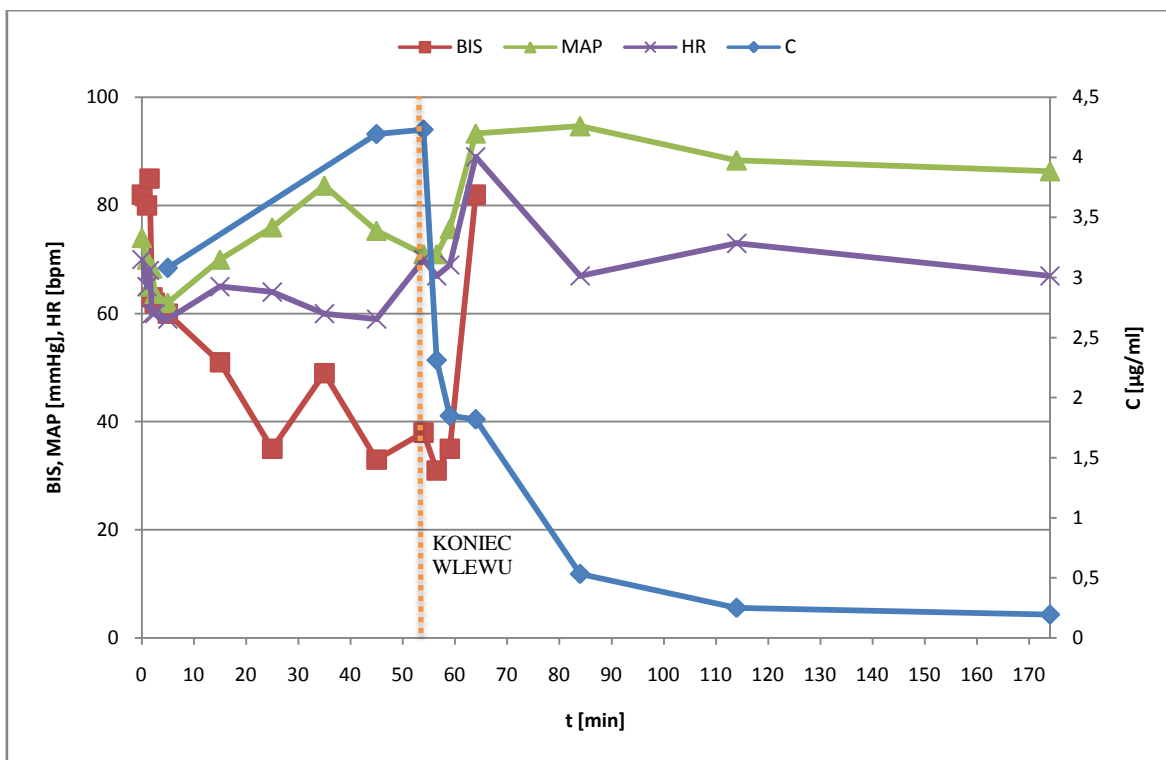
Wykres 37. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 36.



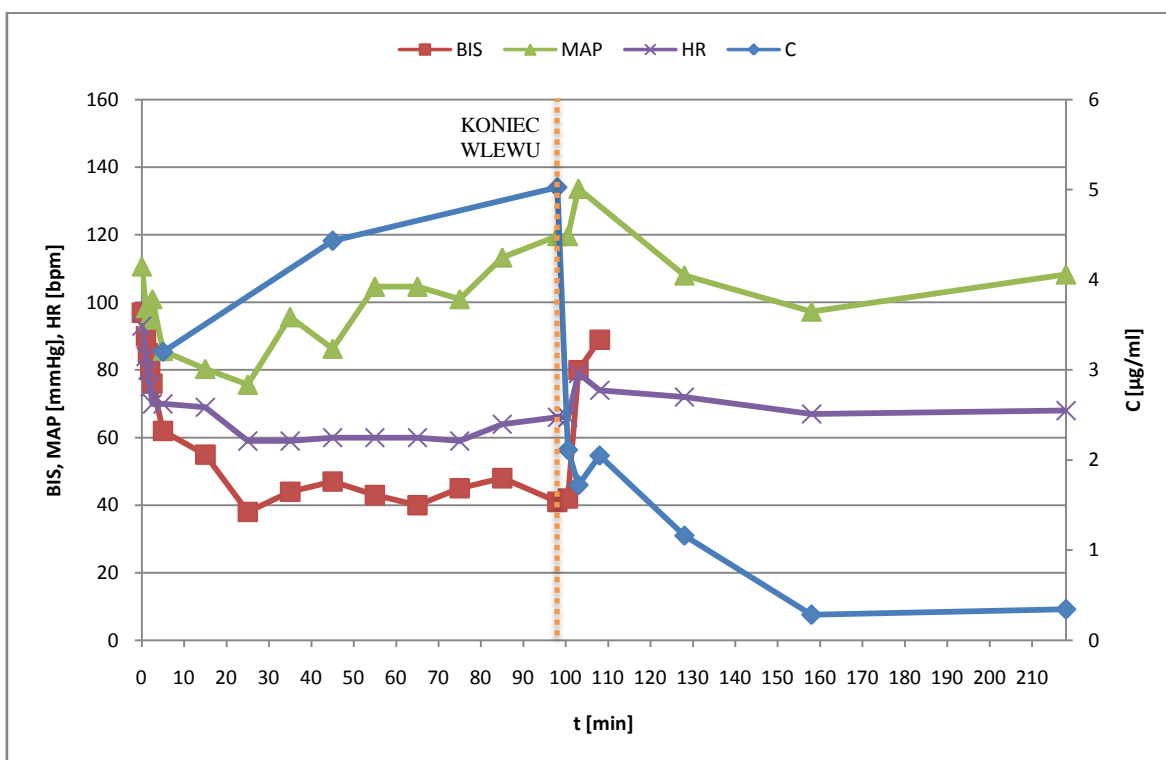
Wykres 38. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 37.



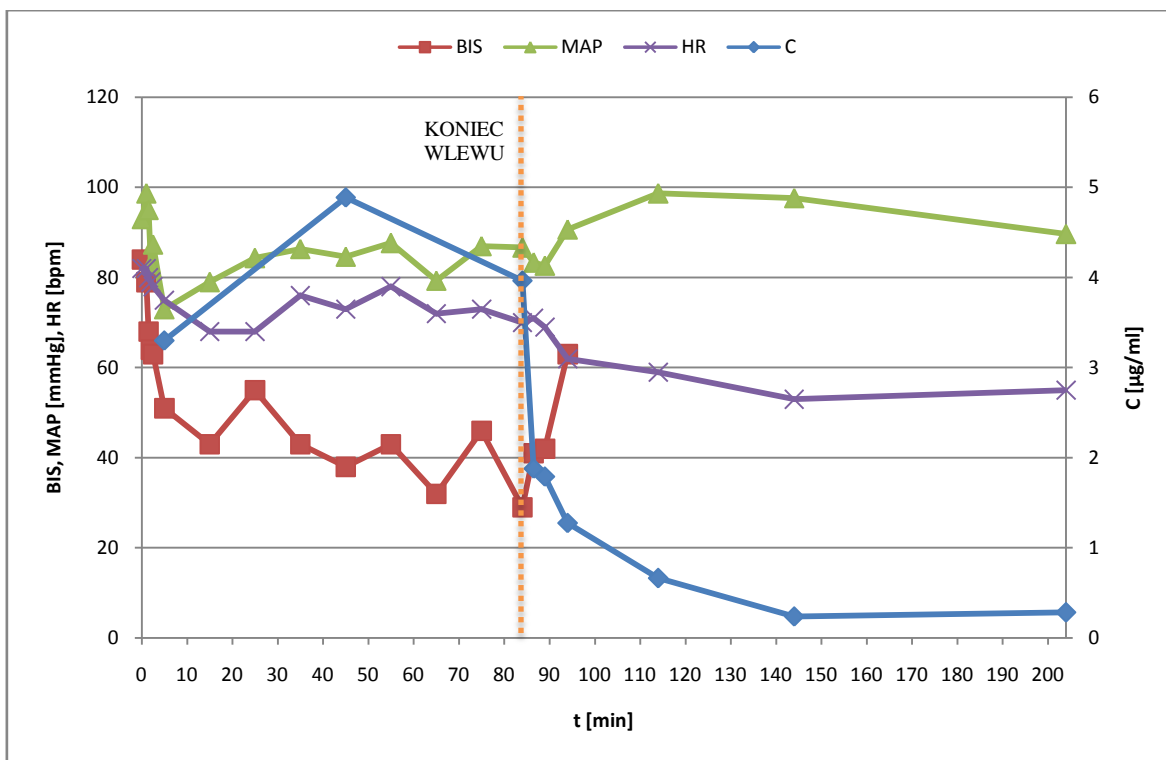
Wykres 39. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 38.



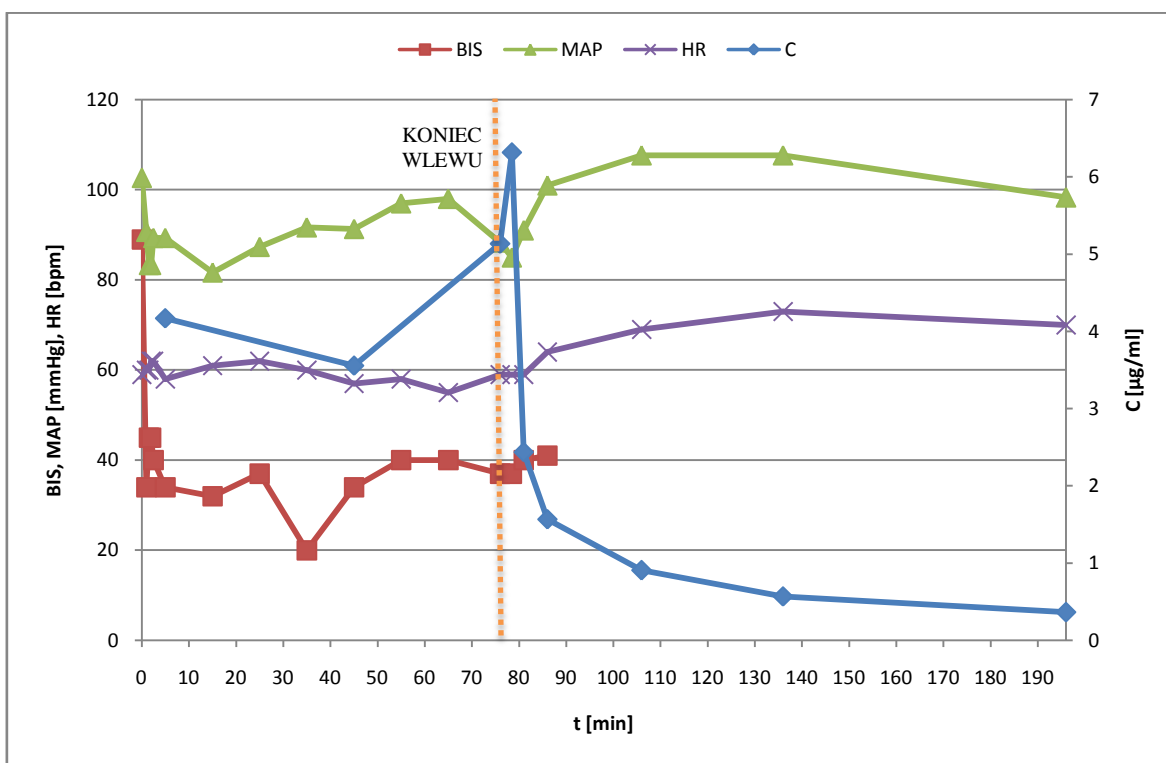
Wykres 40. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 39.



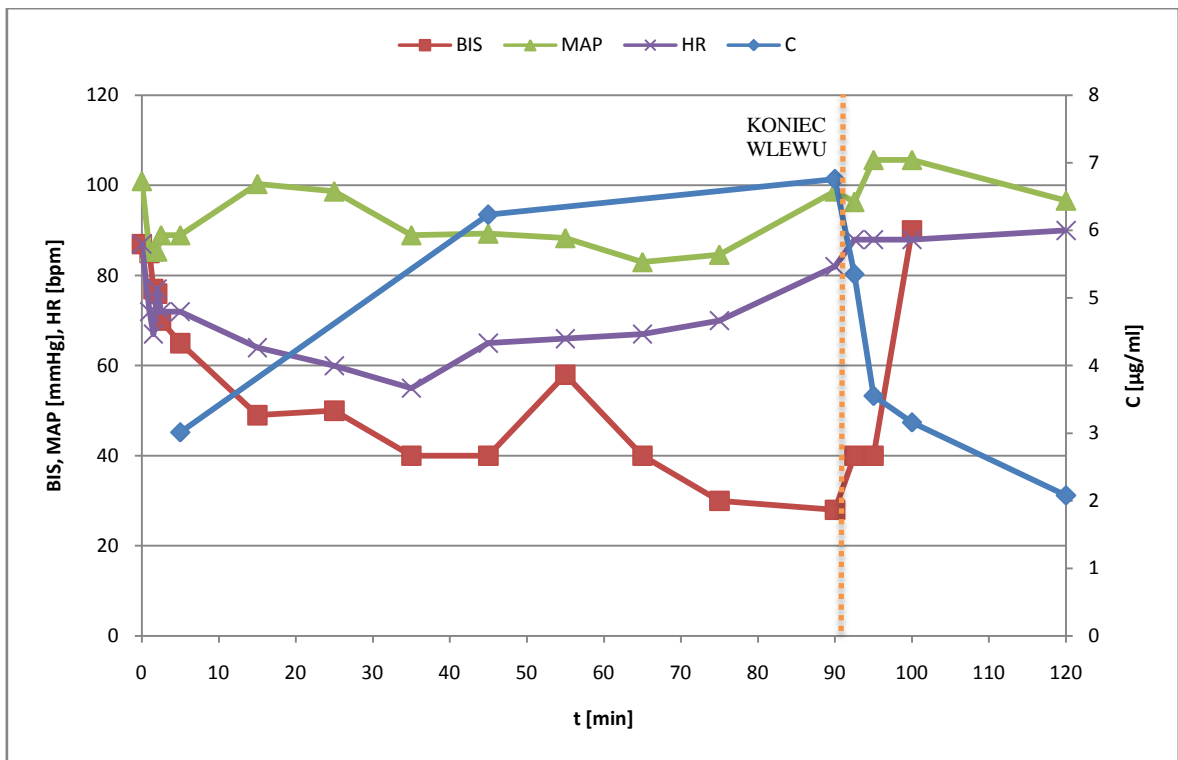
Wykres 41. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 40.



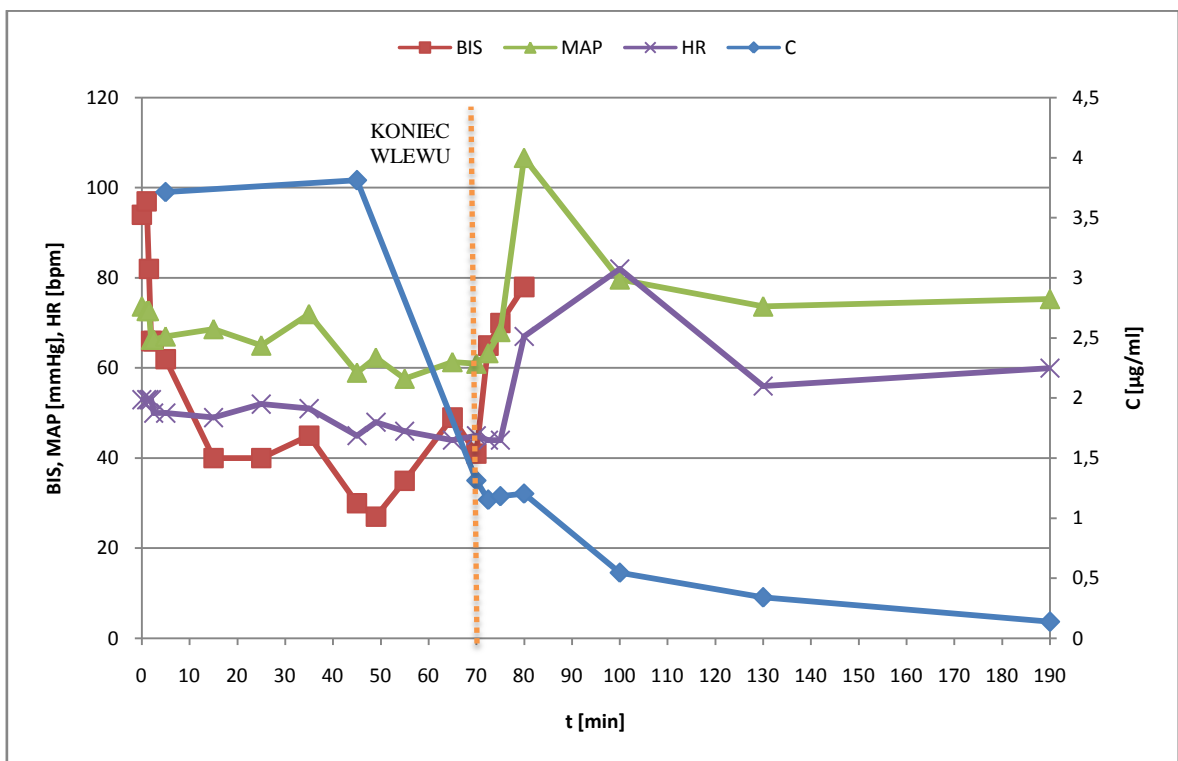
Wykres 42. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 41.



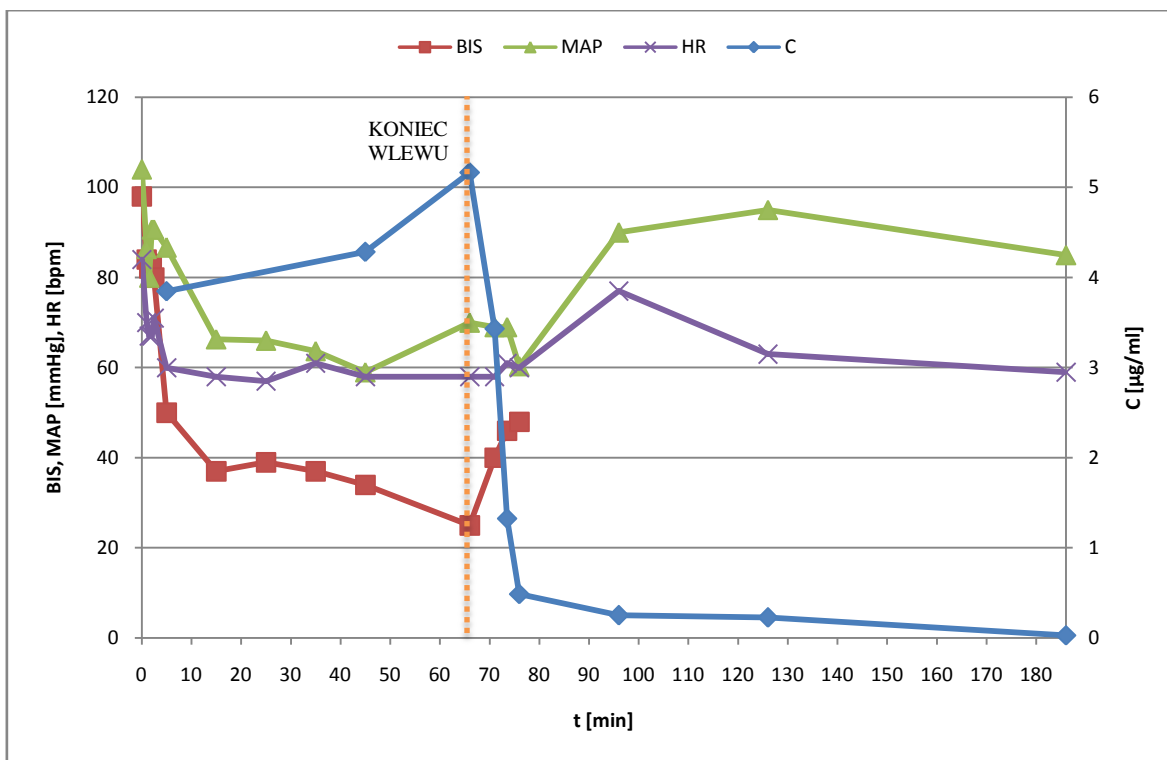
Wykres 43. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 42.



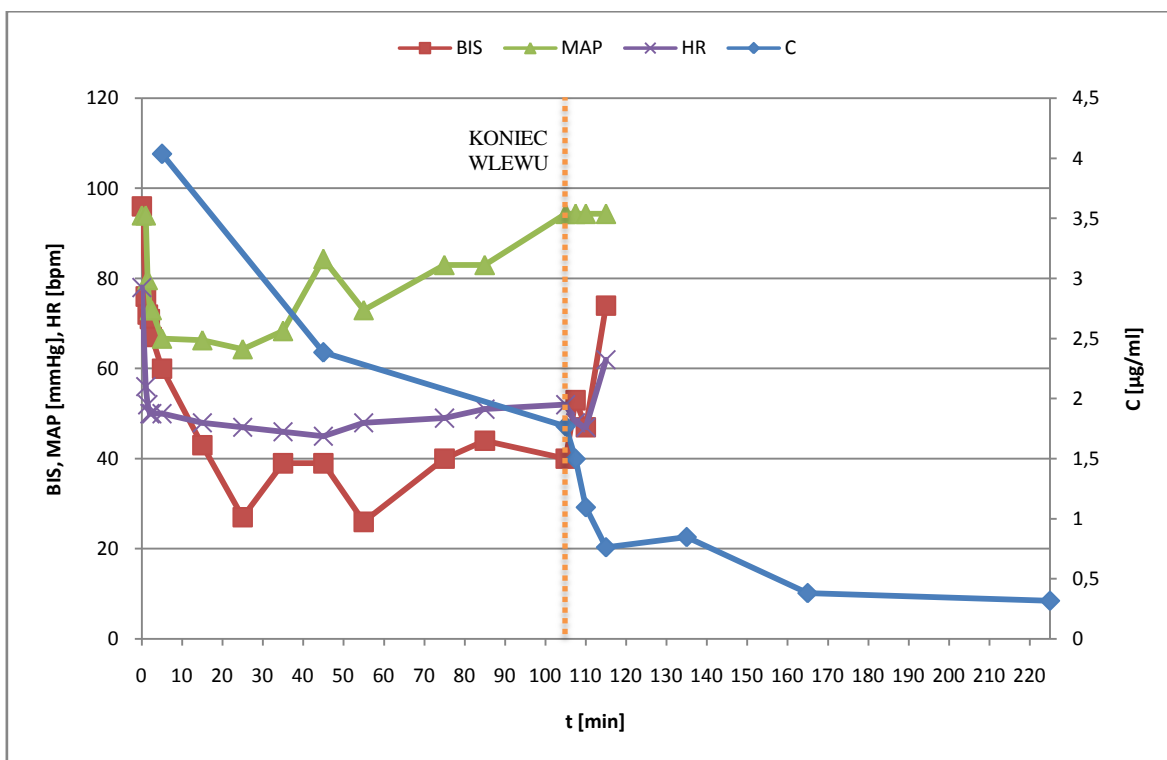
Wykres 44. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 43.



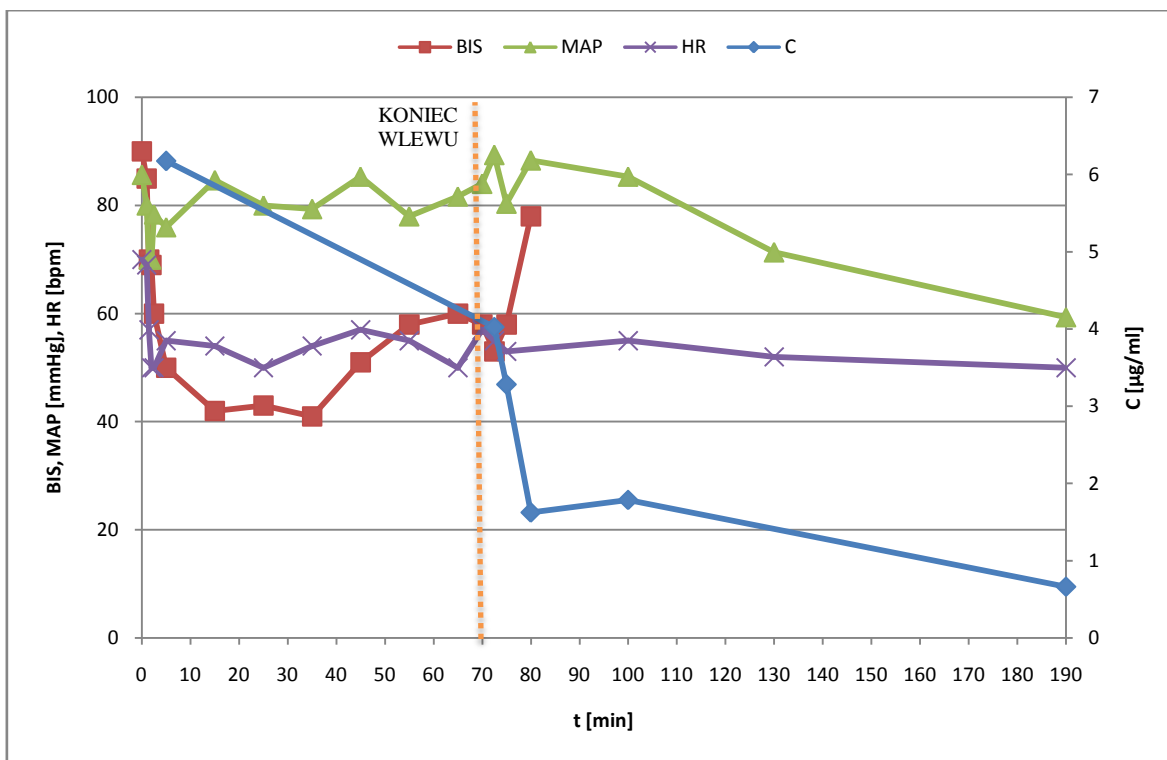
Wykres 45. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 44.



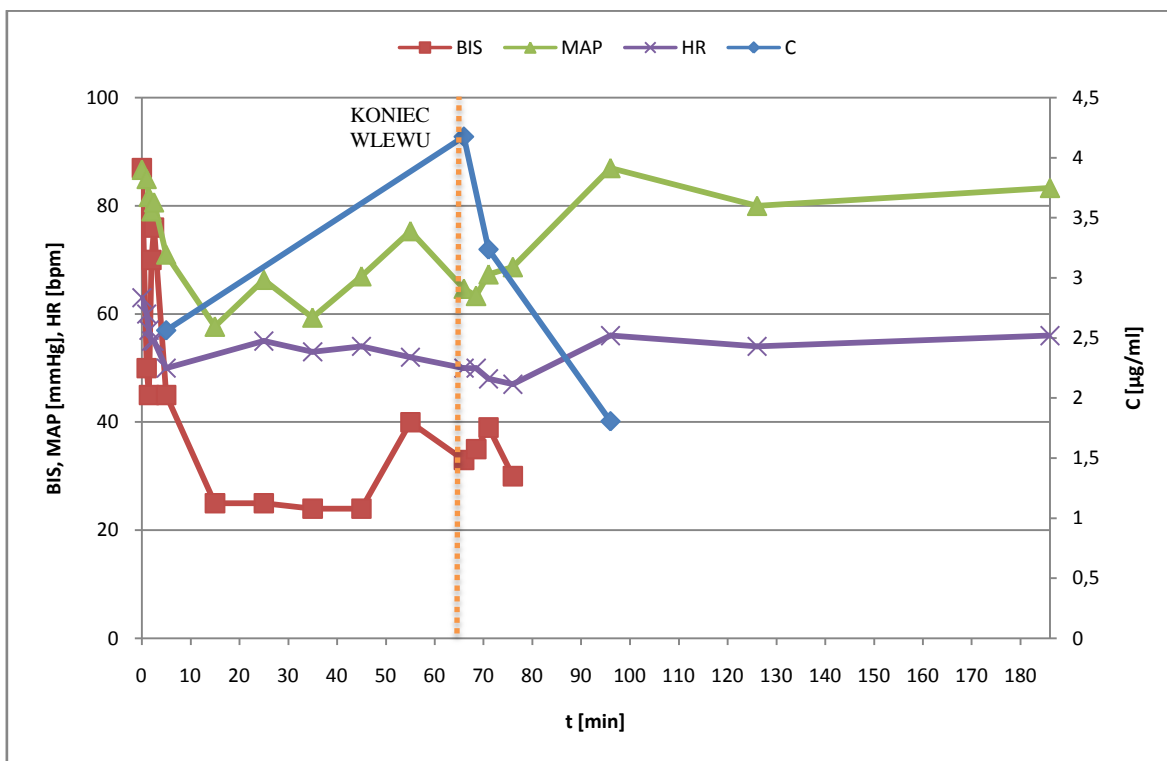
Wykres 46. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 45.



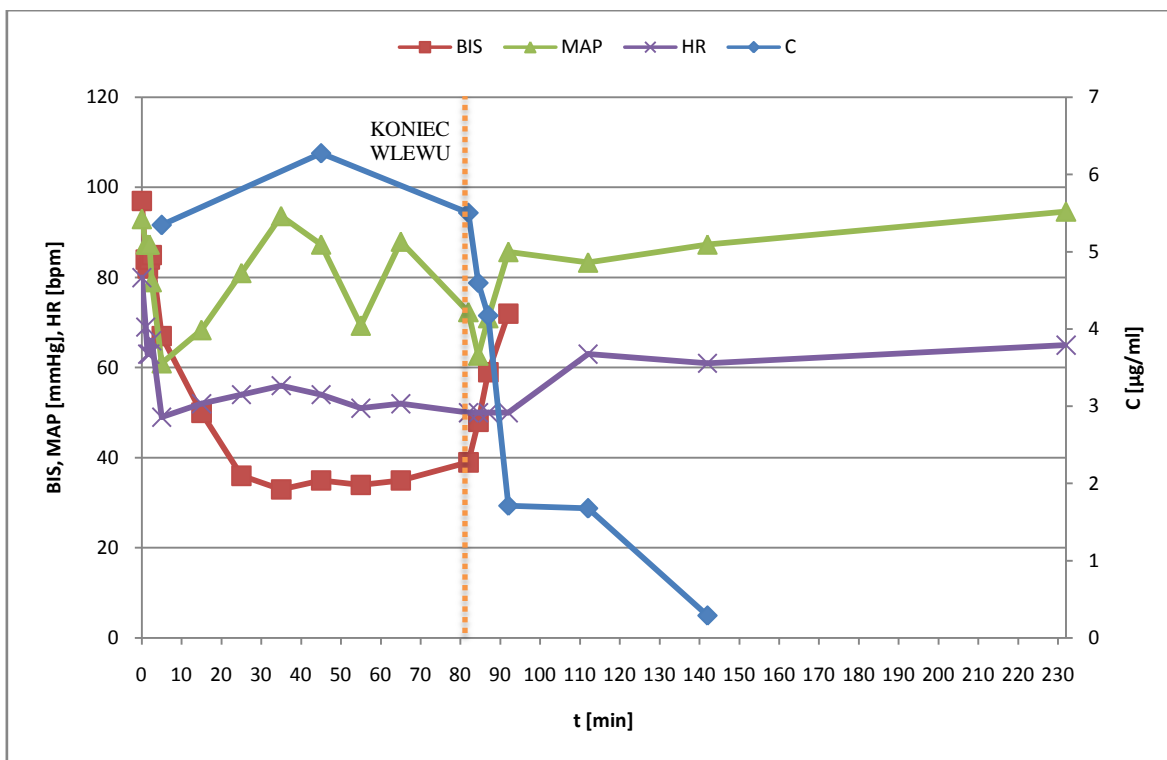
Wykres 47. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 46.



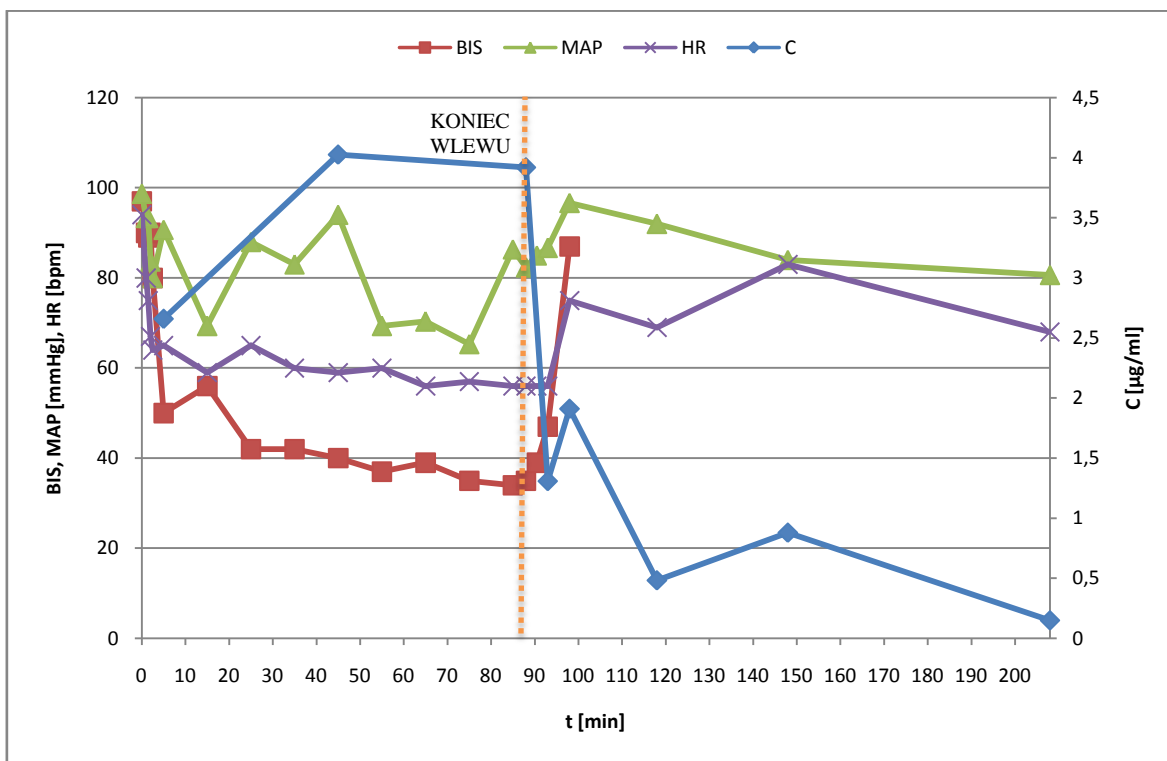
Wykres 48. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 47.



Wykres 49. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 48.

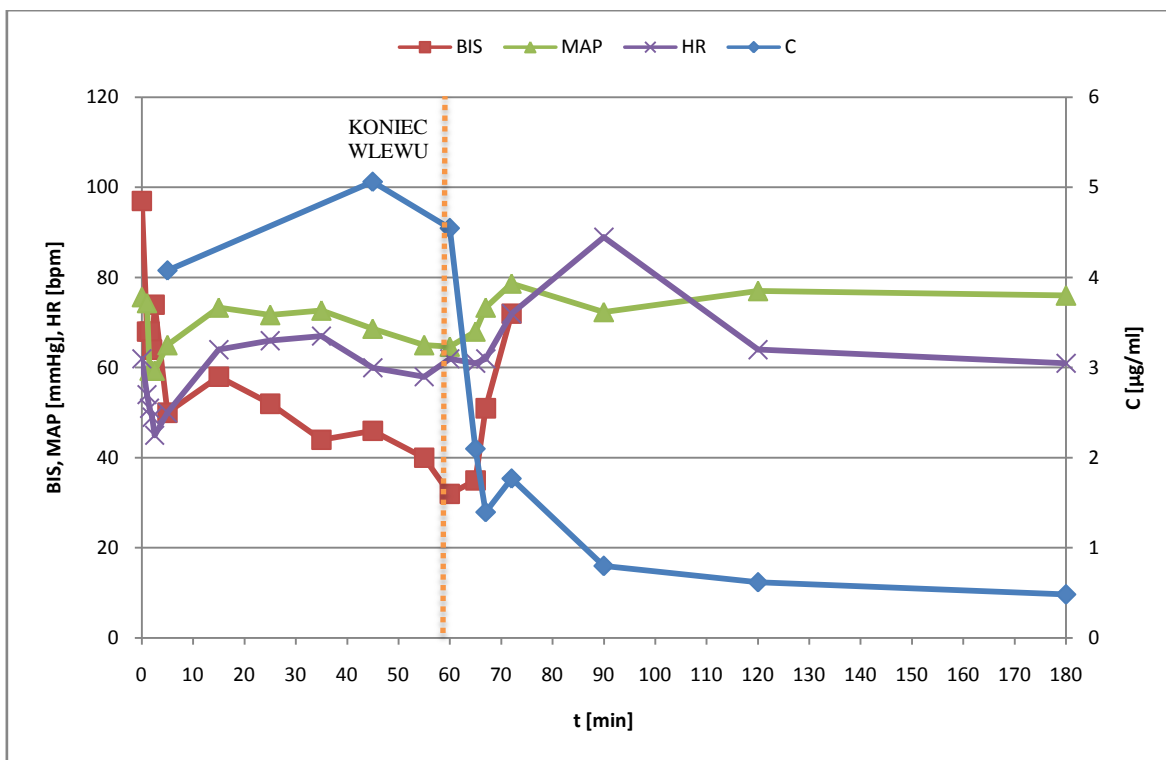


Wykres 50. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 49.

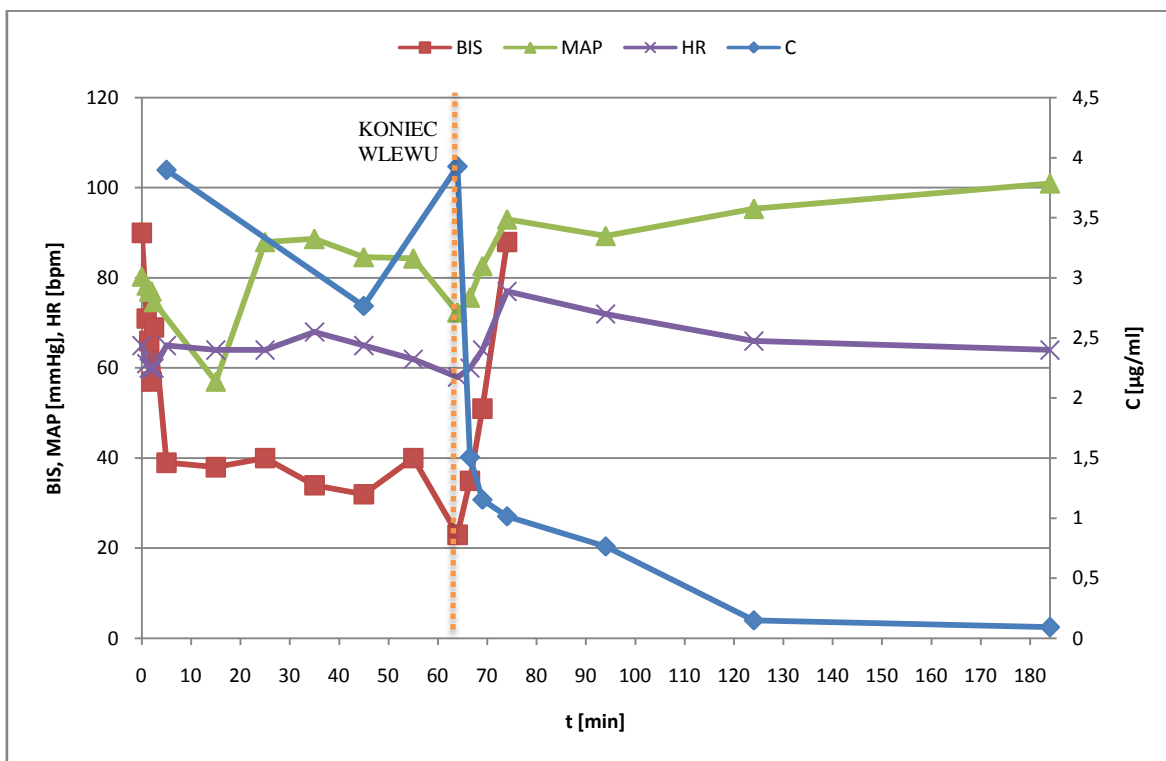


Wykres 51. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 50.

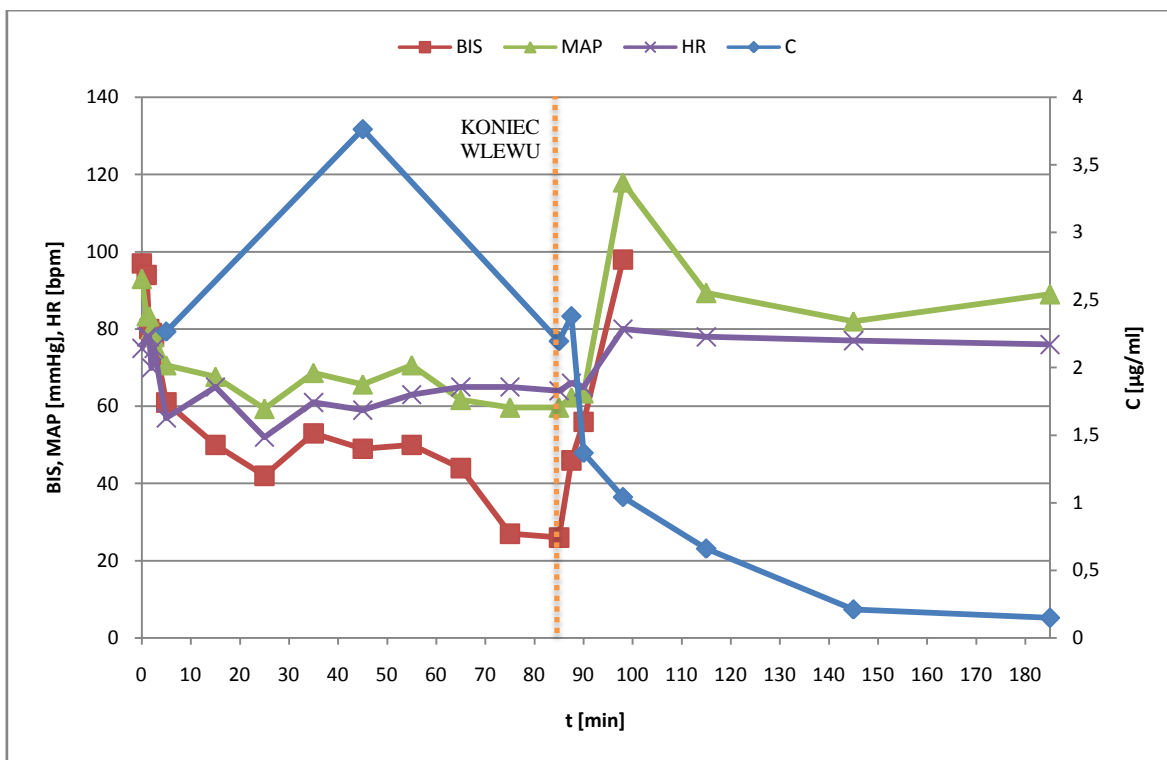




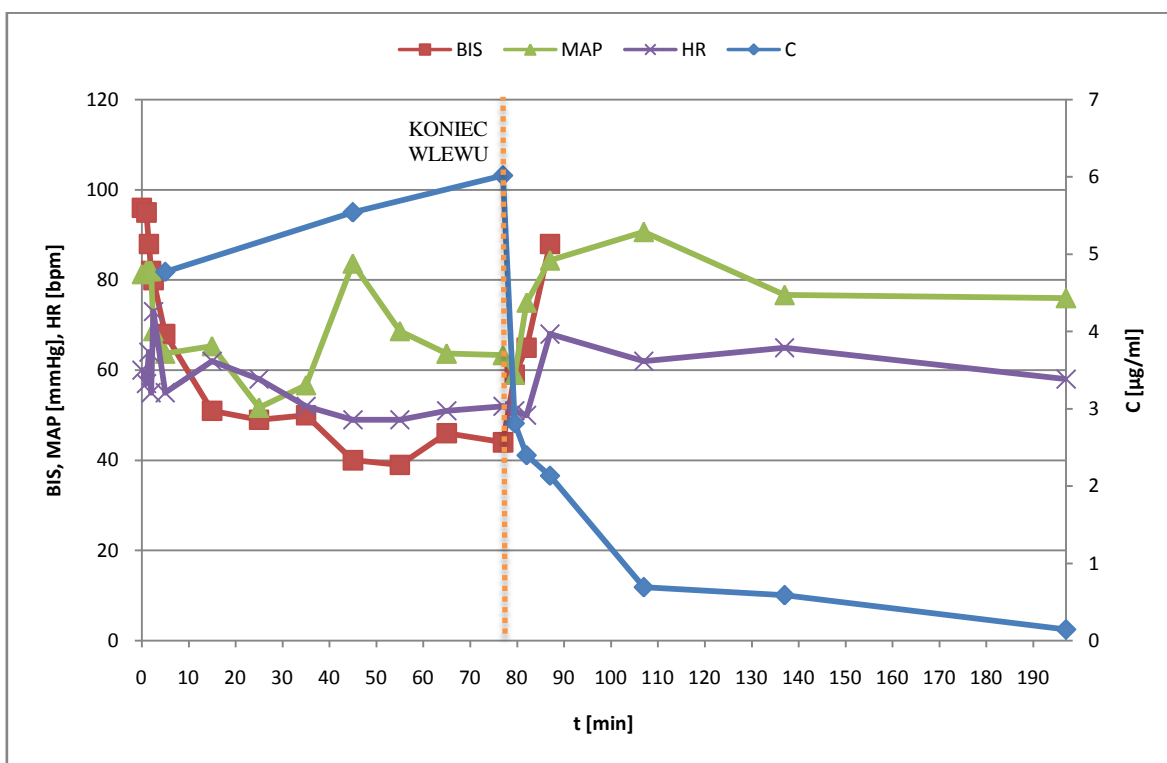
Wykres 52. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 51.



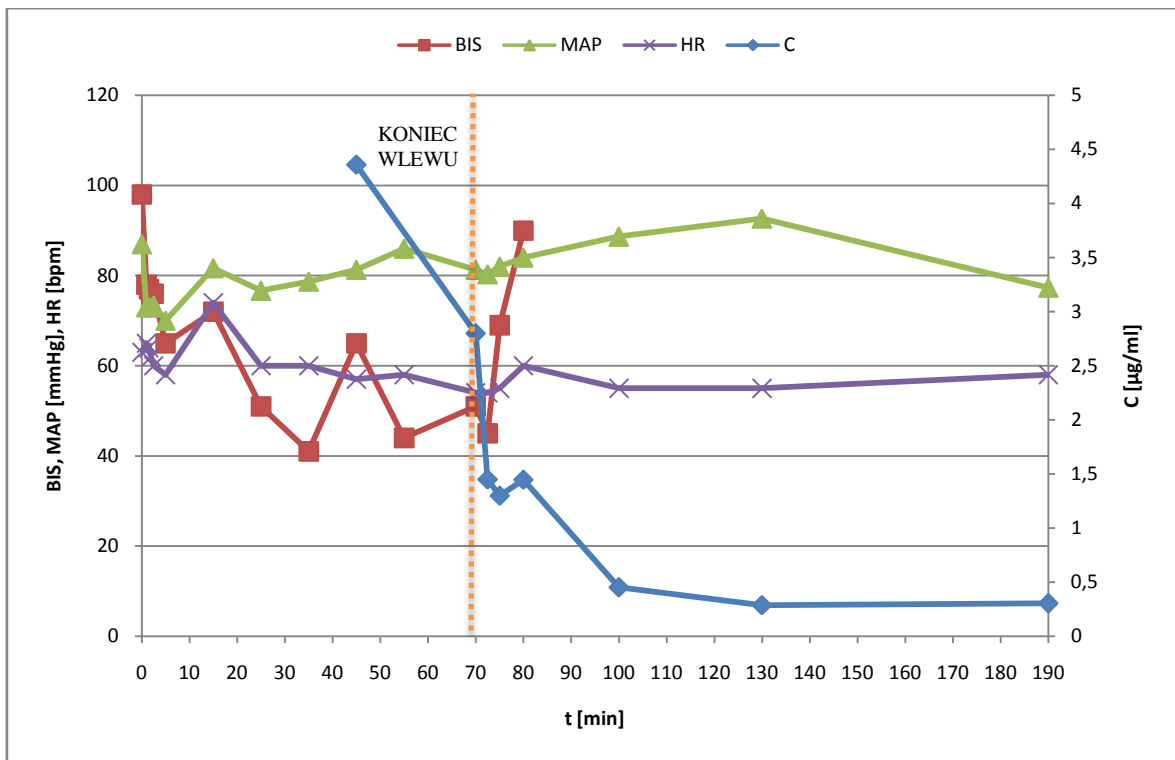
Wykres 53. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 52.



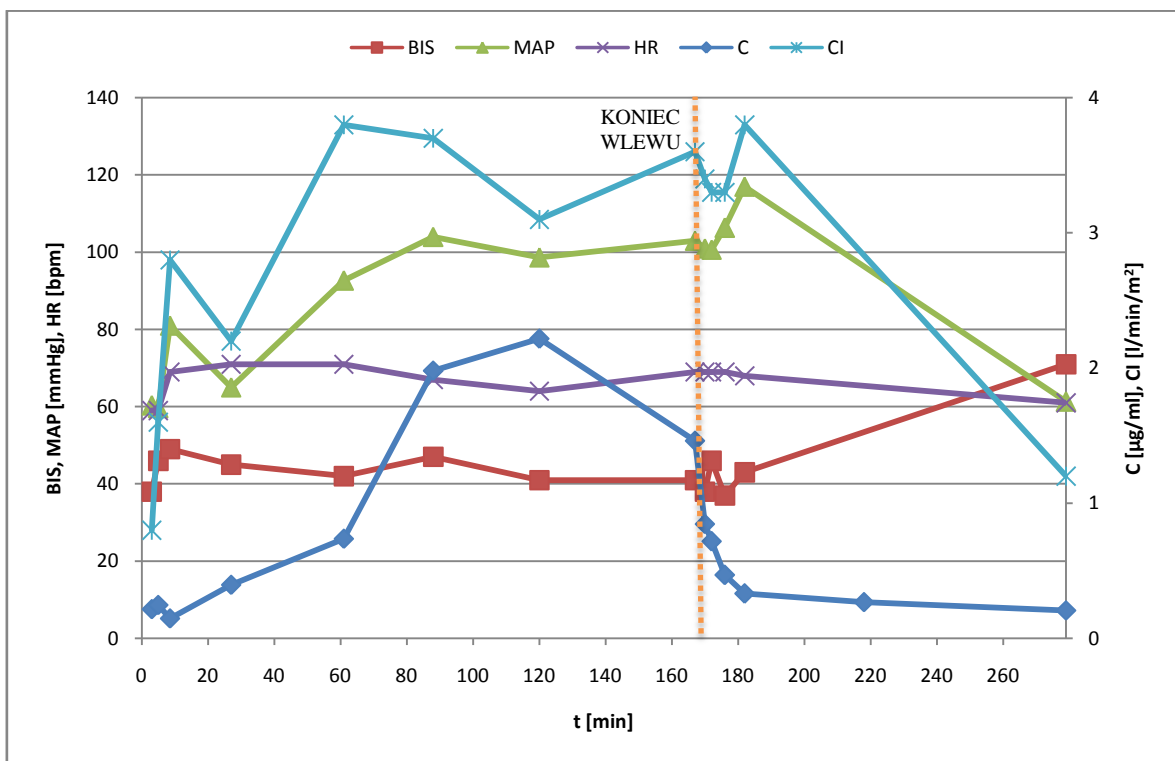
Wykres 54. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 53.



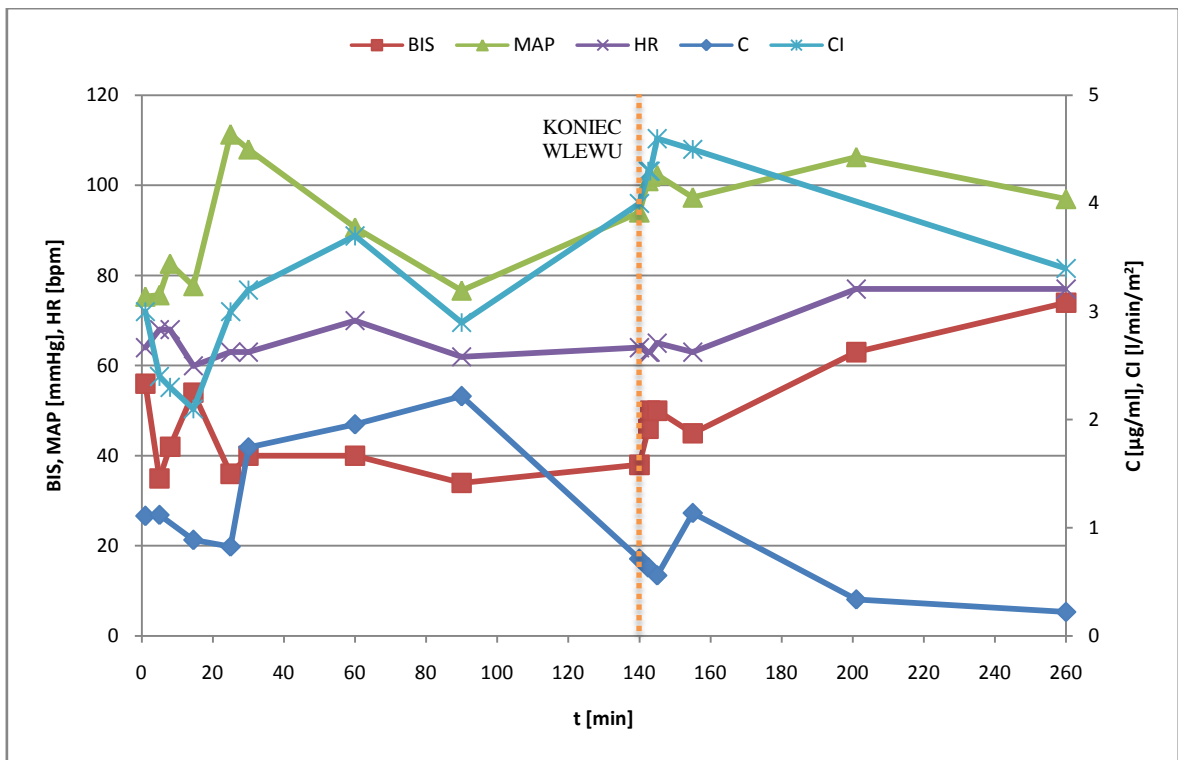
Wykres 55. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 54.



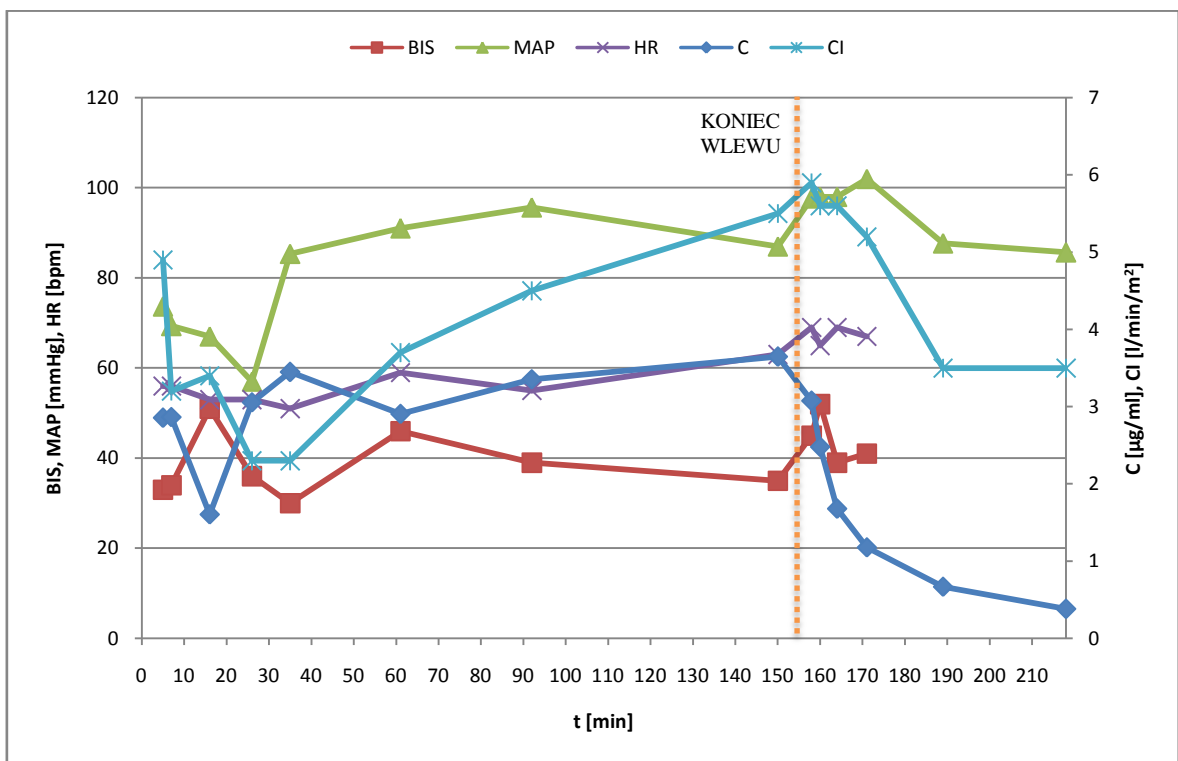
Wykres 56. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca w czasie u pacjenta 55.



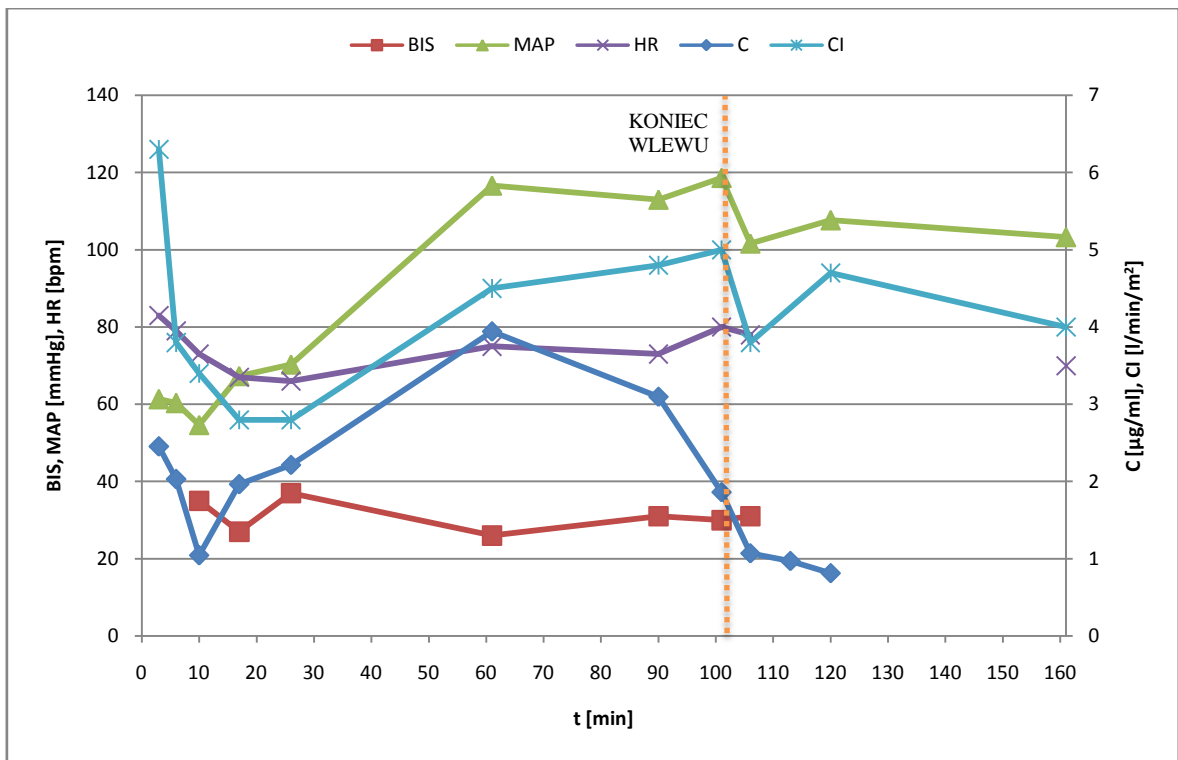
Wykres 57. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 56.



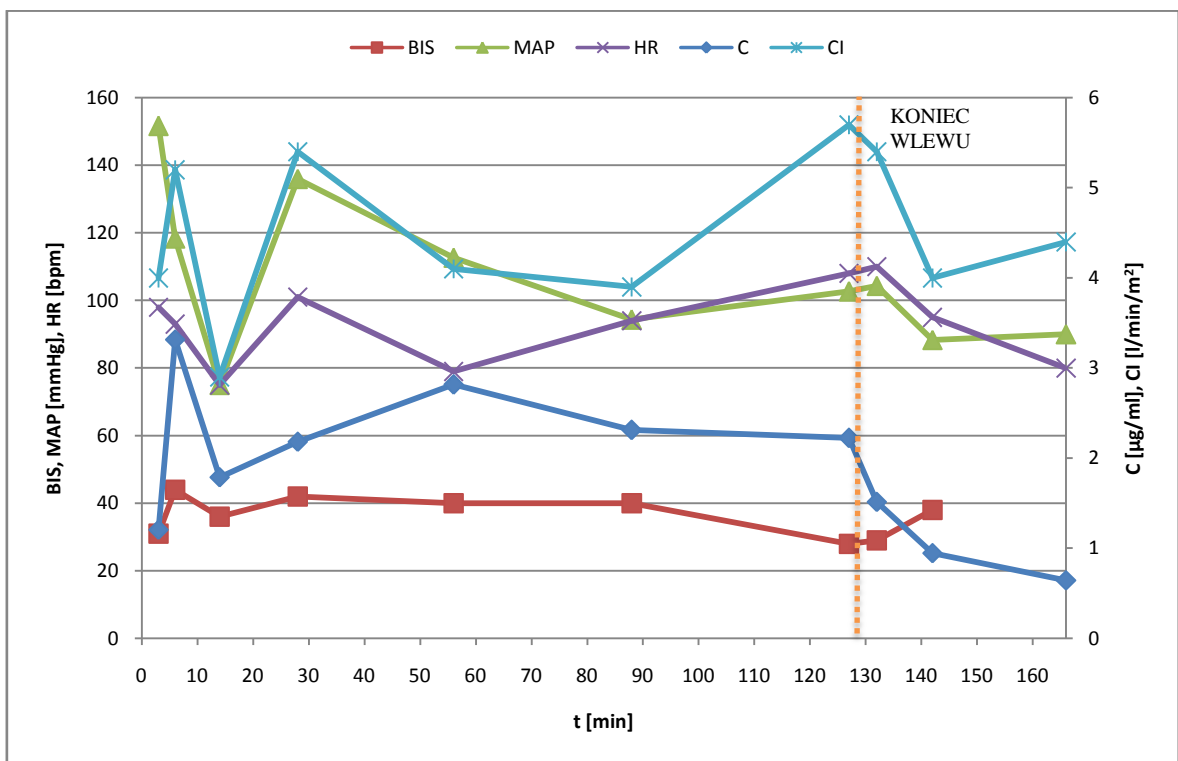
Wykres 58. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 57.



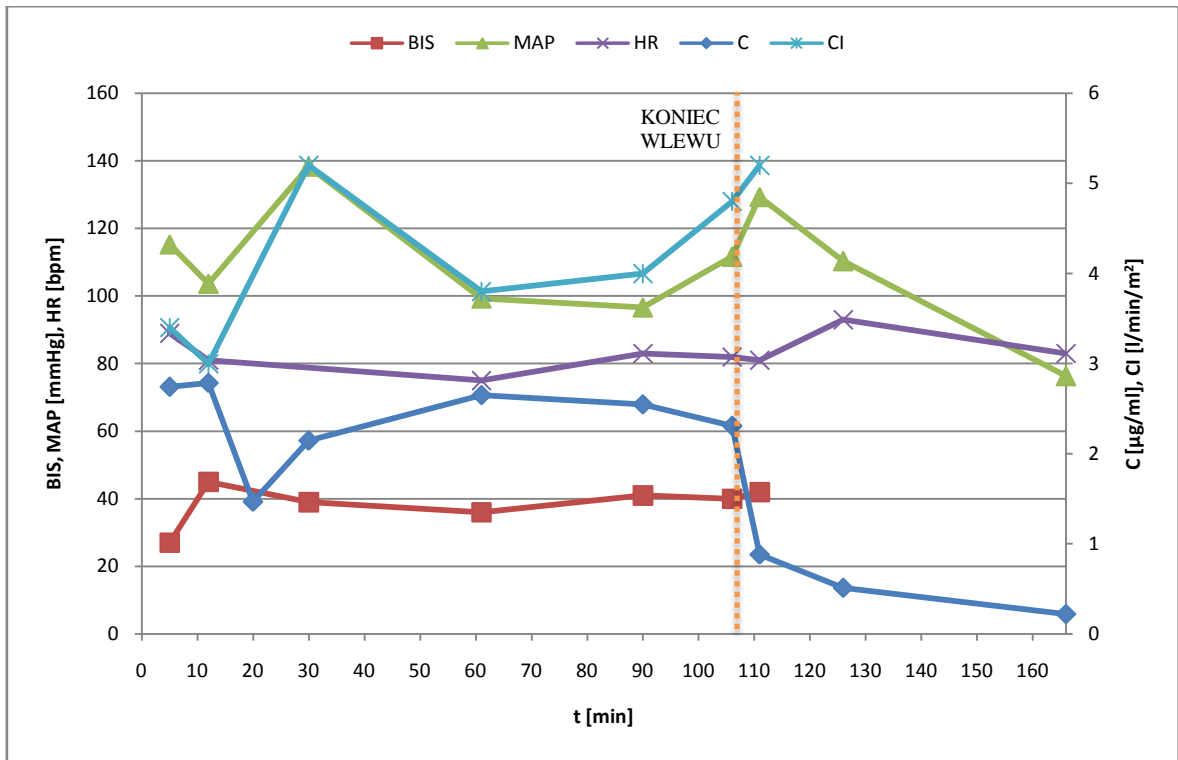
Wykres 59. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 58.



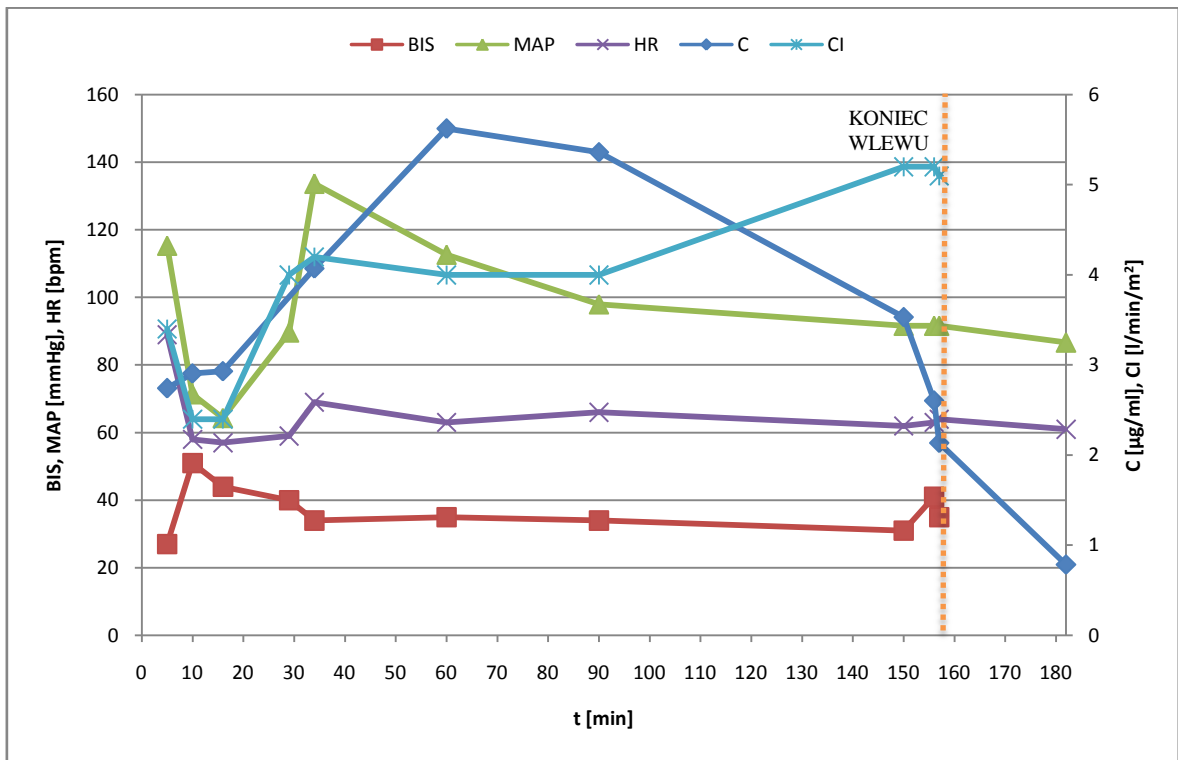
Wykres 60. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 59.



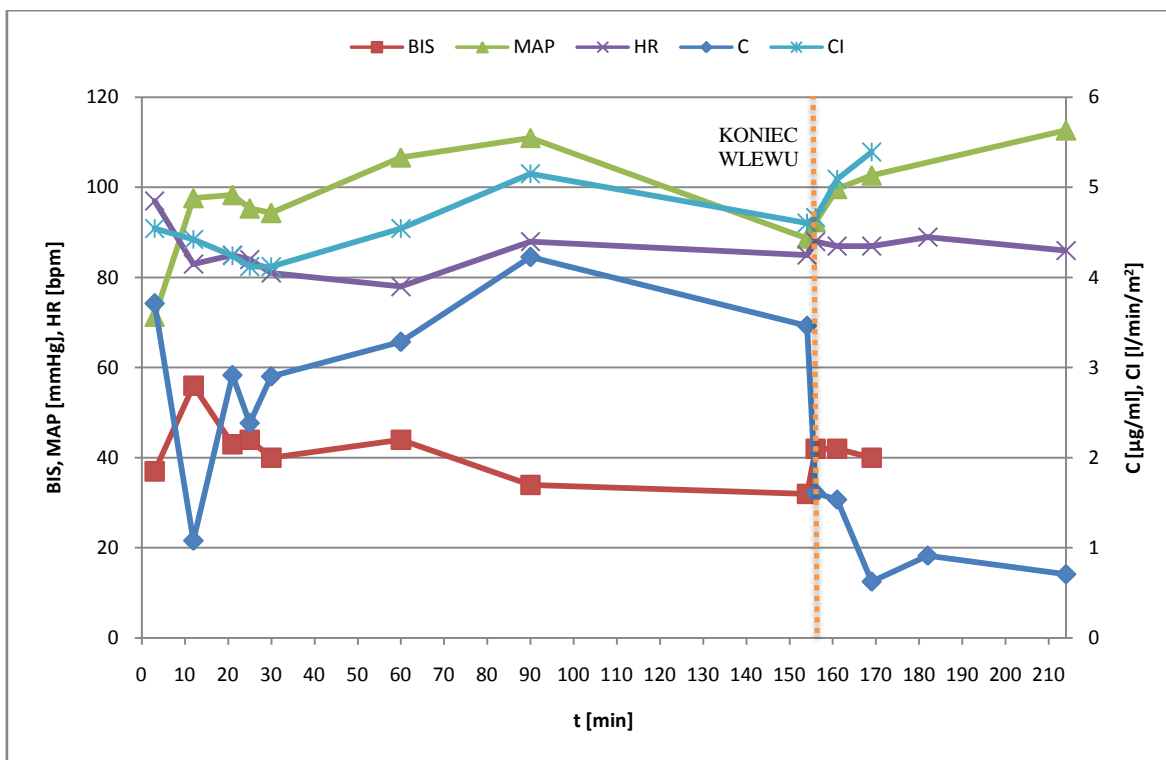
Wykres 61. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 60.



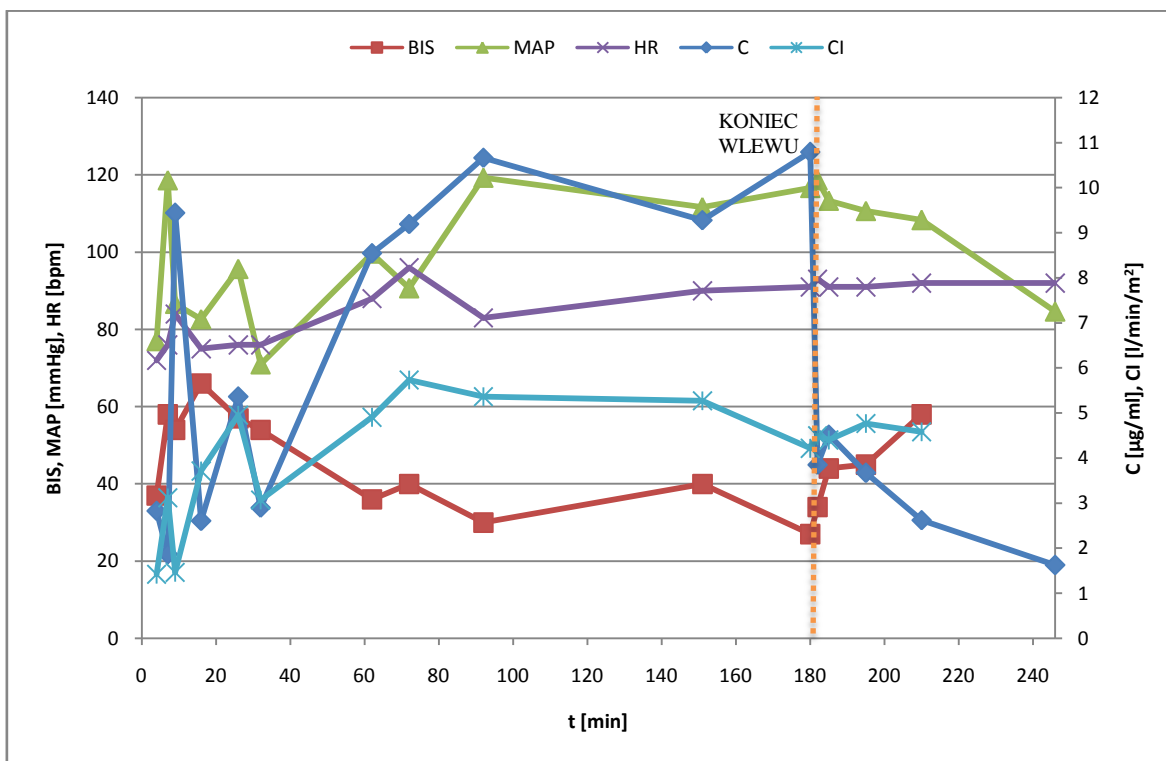
Wykres 62. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 61.



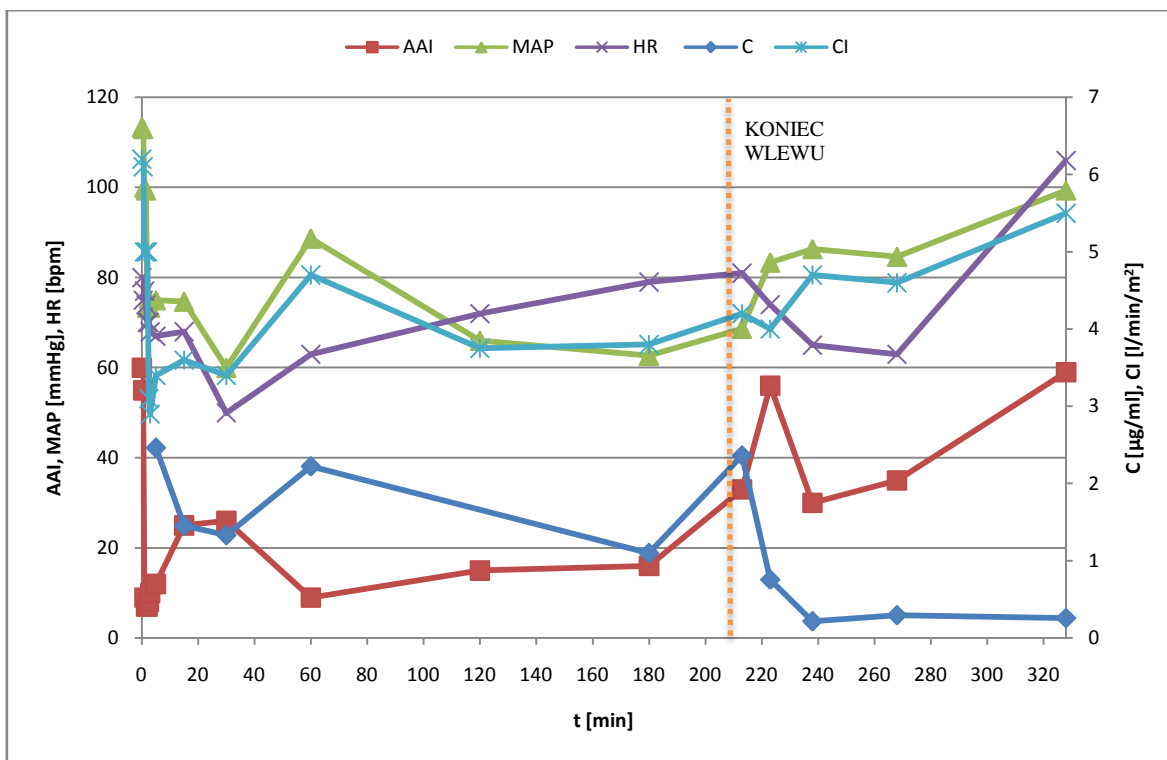
Wykres 63. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 62.



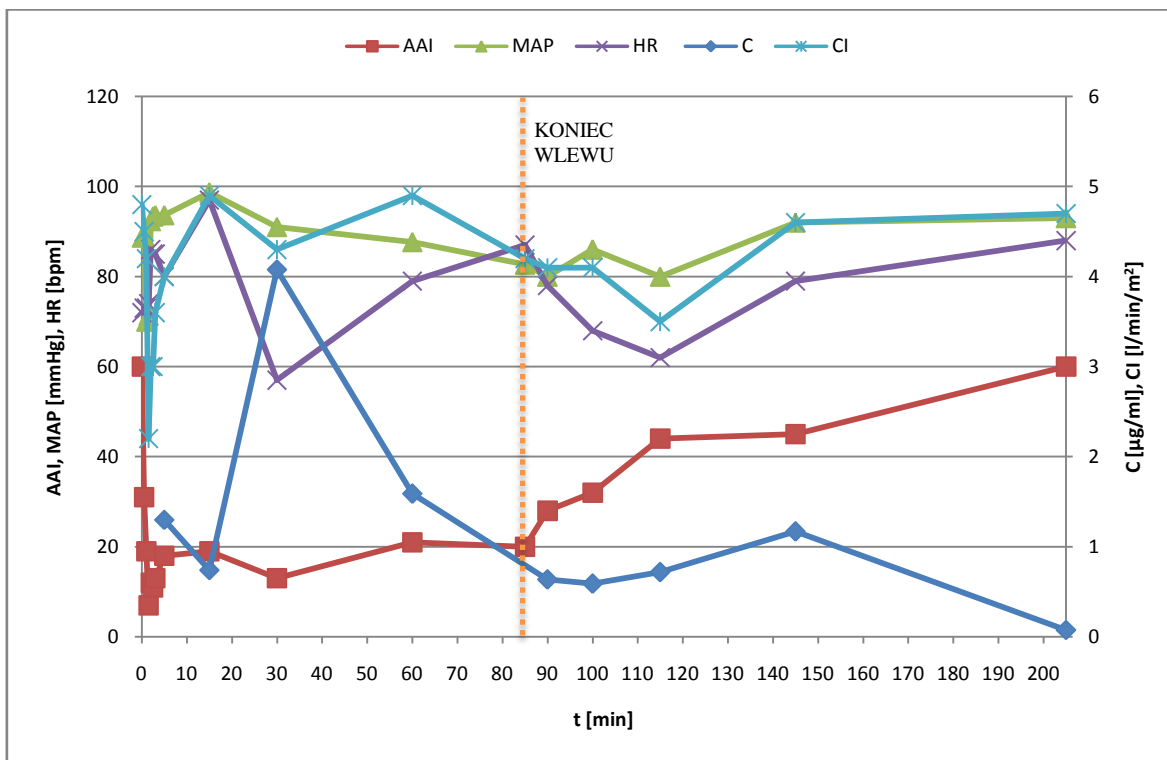
Wykres 64. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 63.



Wykres 65. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości BIS, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 64.

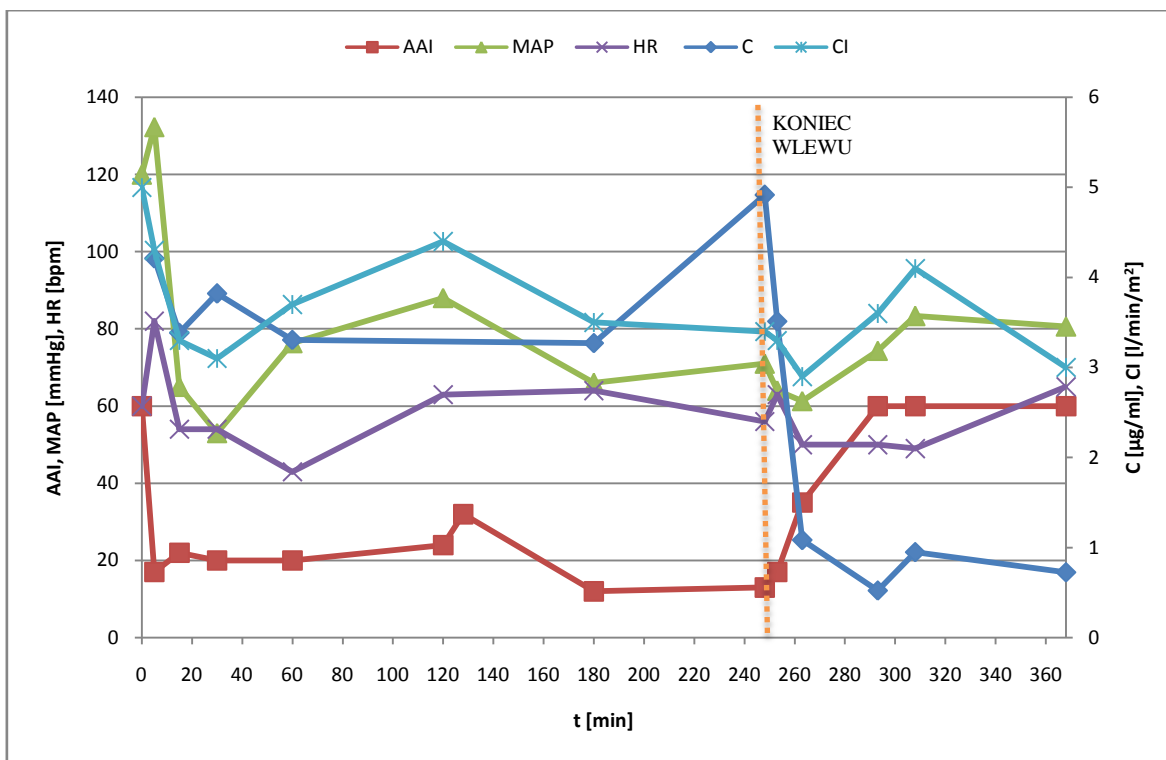


Wykres 66. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 65.

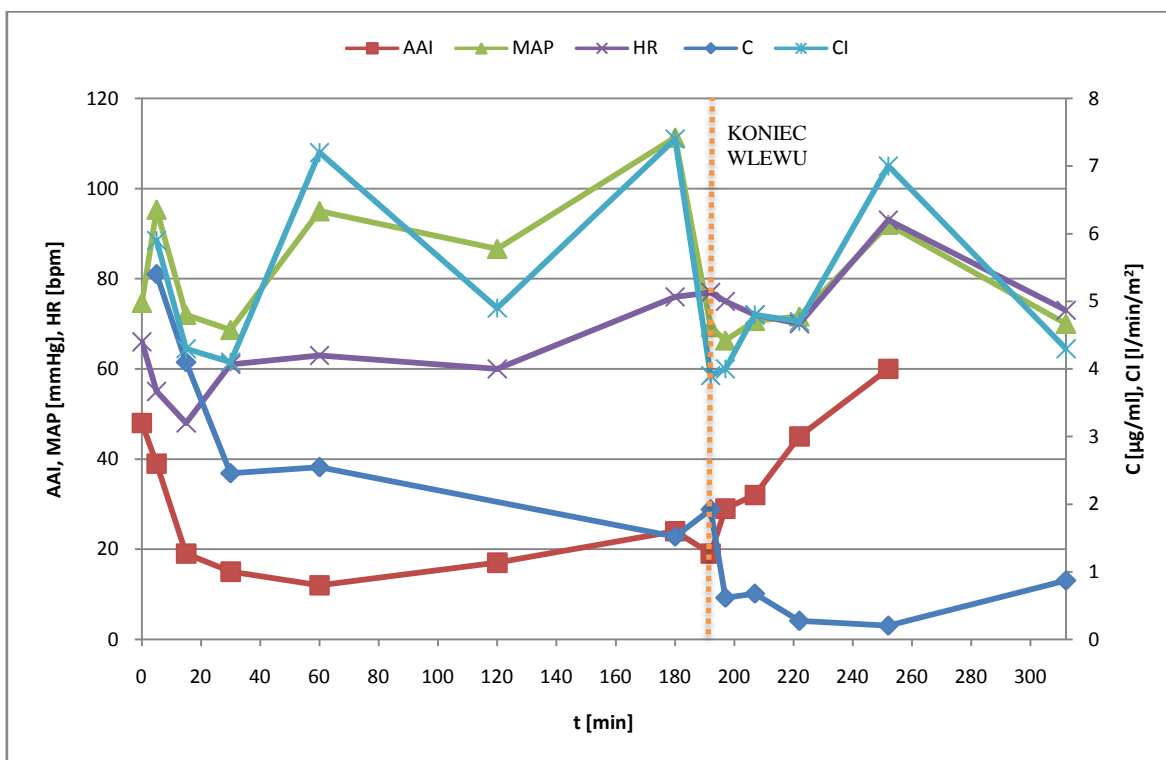


Wykres 67. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 66.

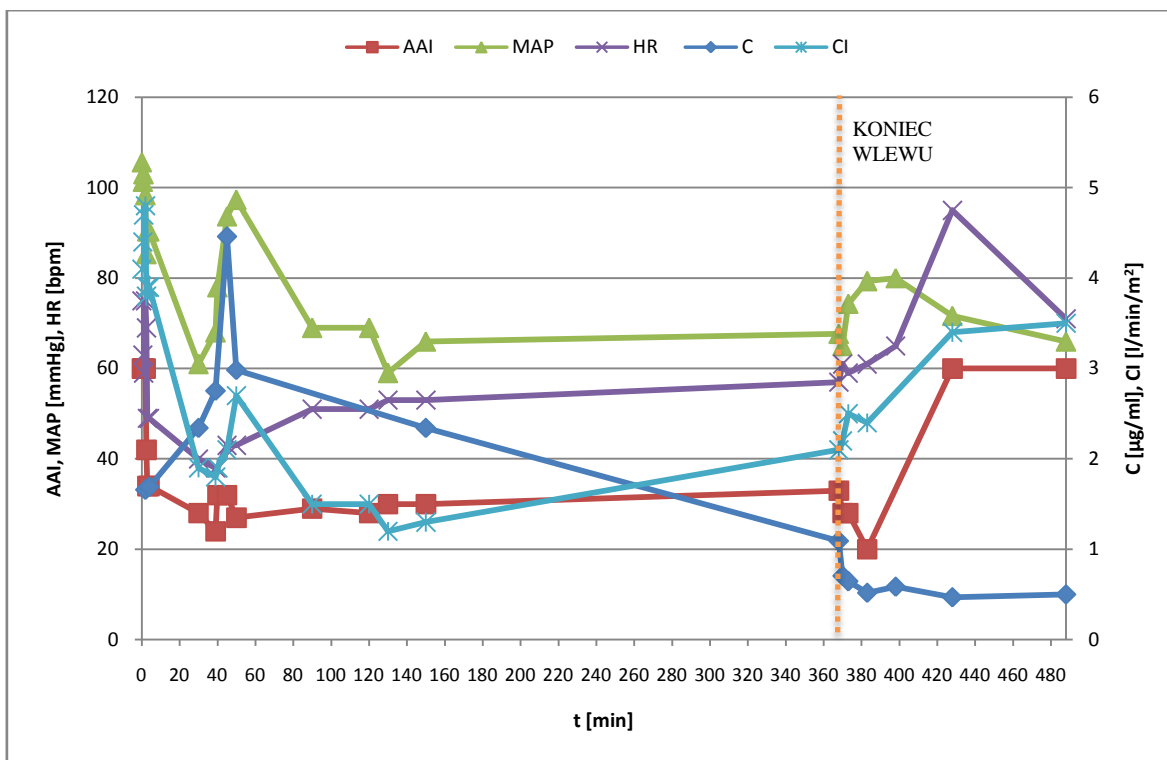




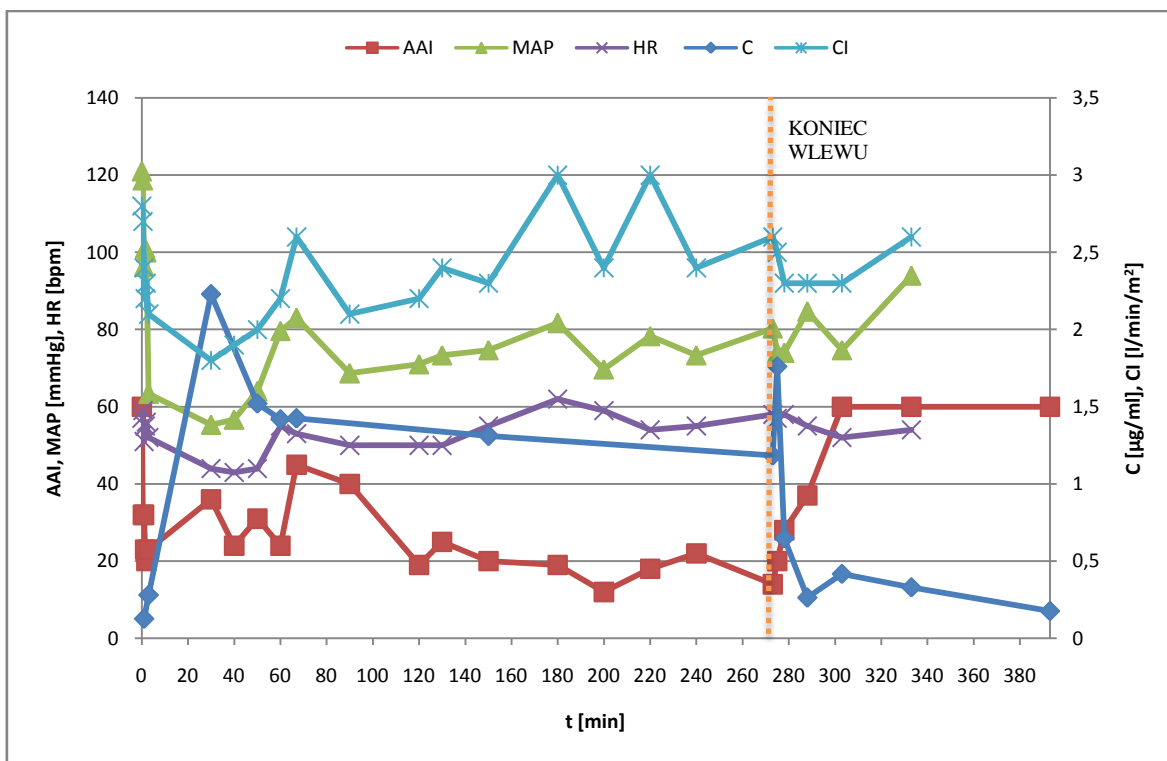
Wykres 68. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 67.



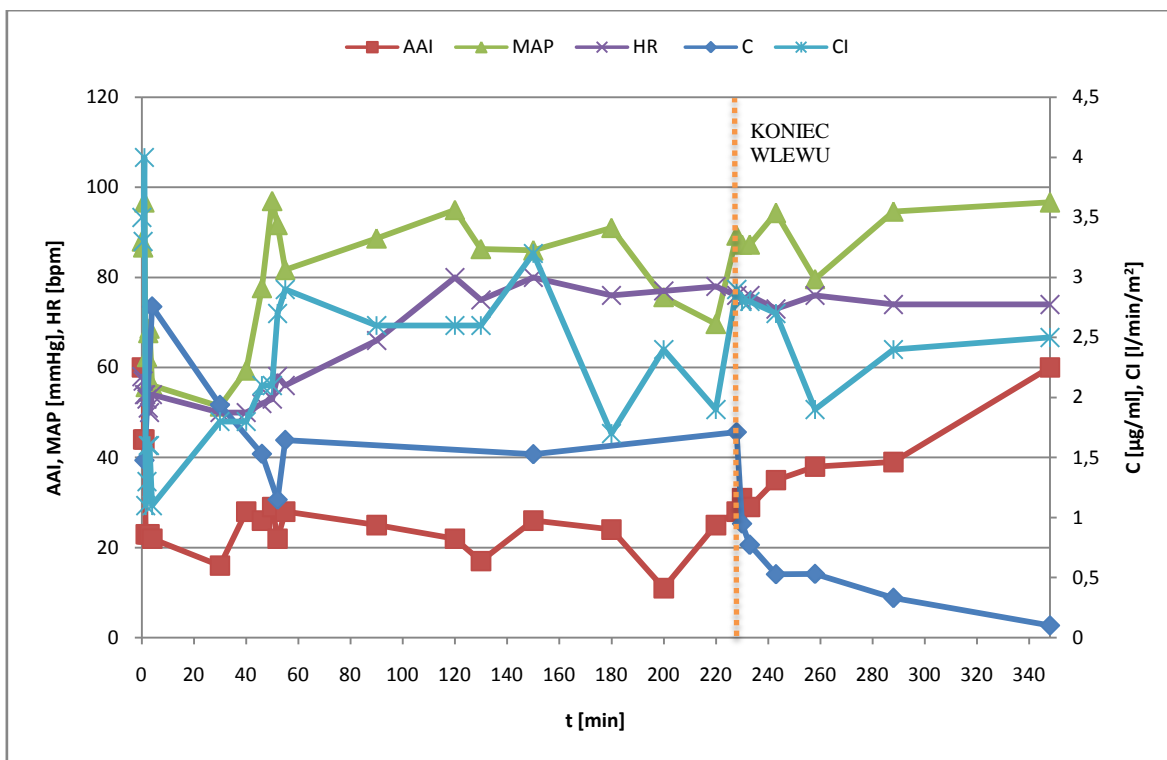
Wykres 69. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 68.



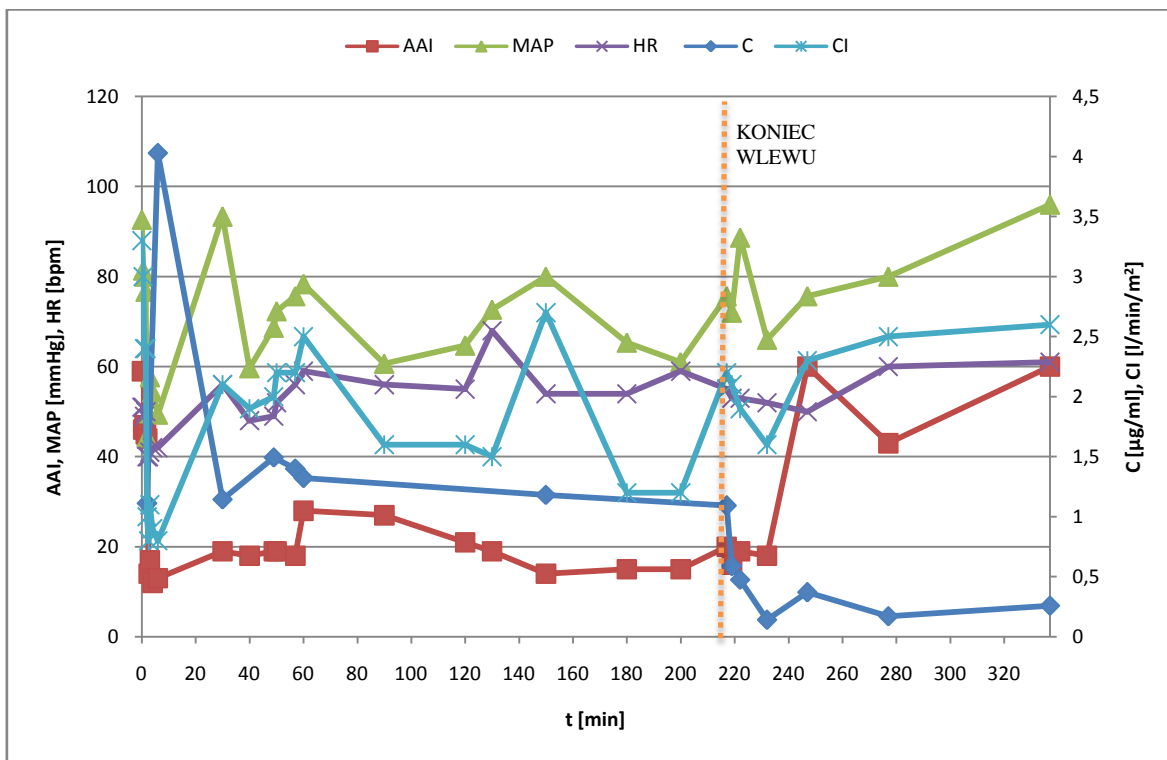
Wykres 70. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 69.



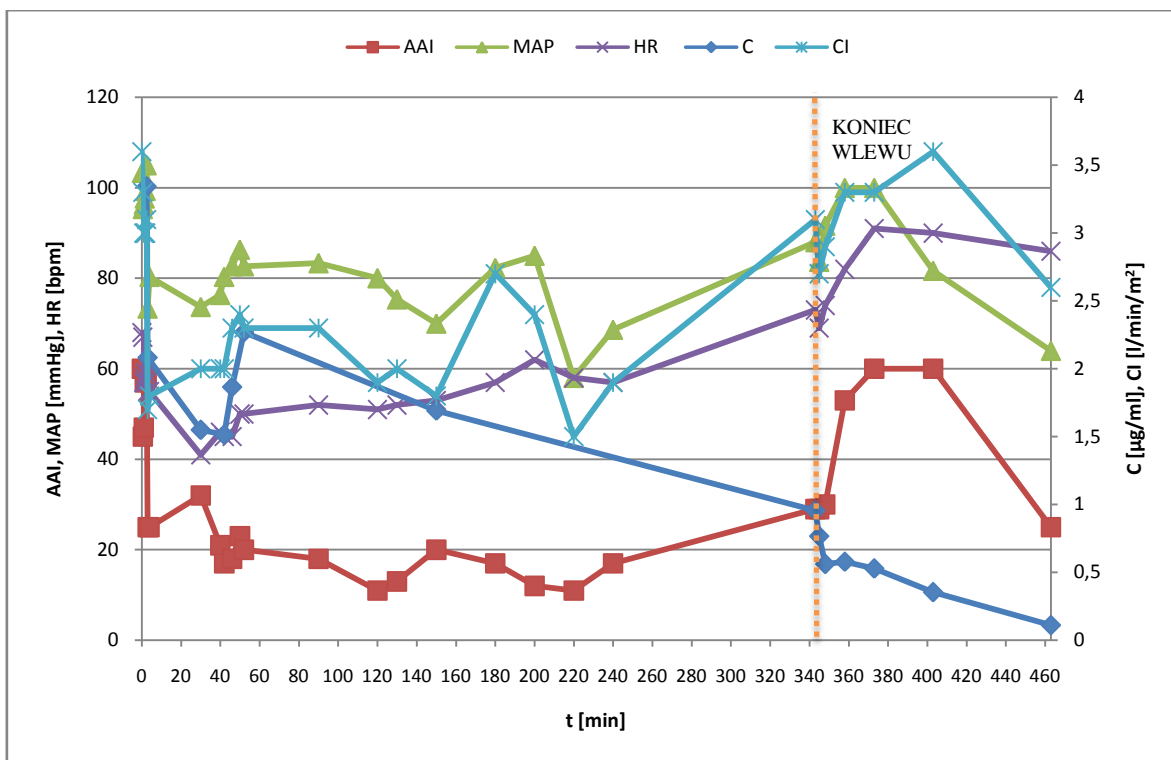
Wykres 71. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 70.



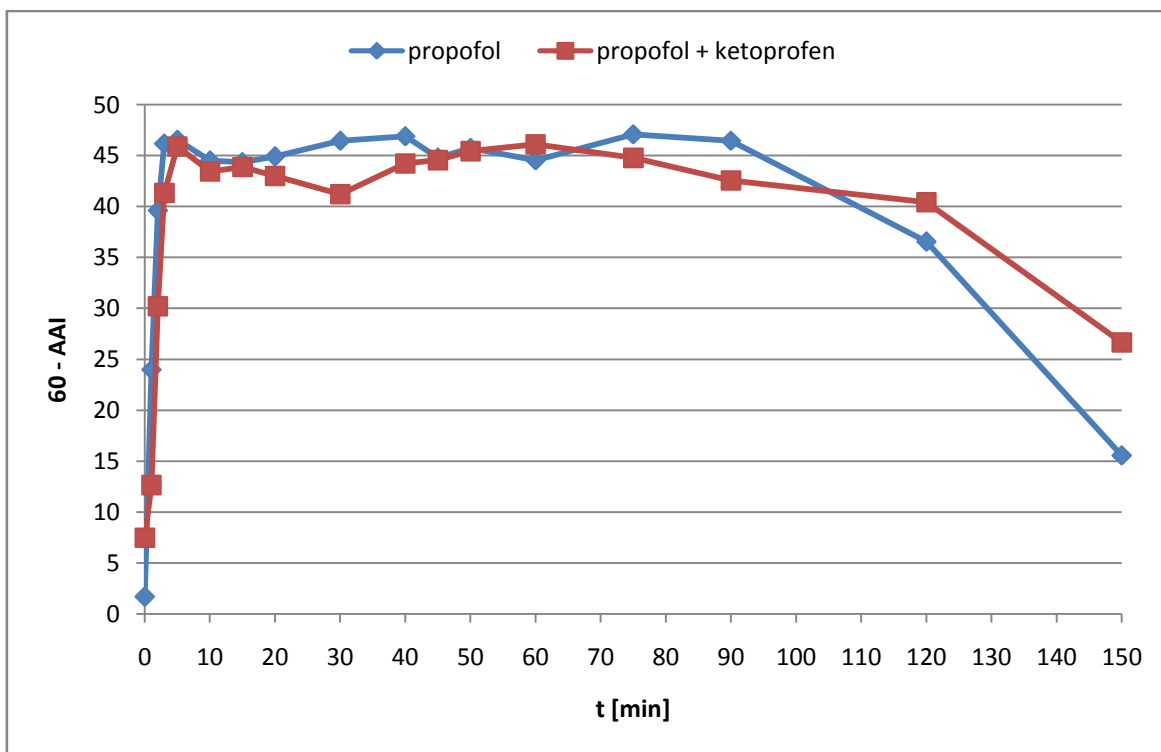
Wykres 72. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 71.



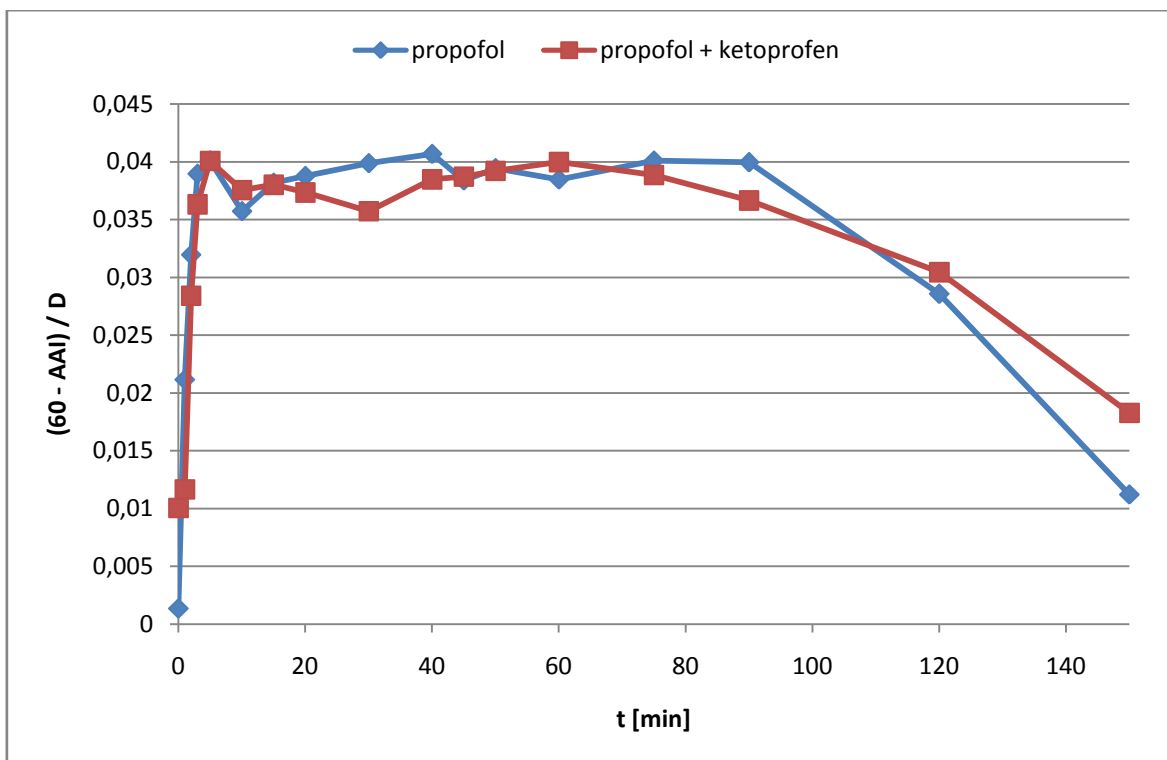
Wykres 73. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 72.



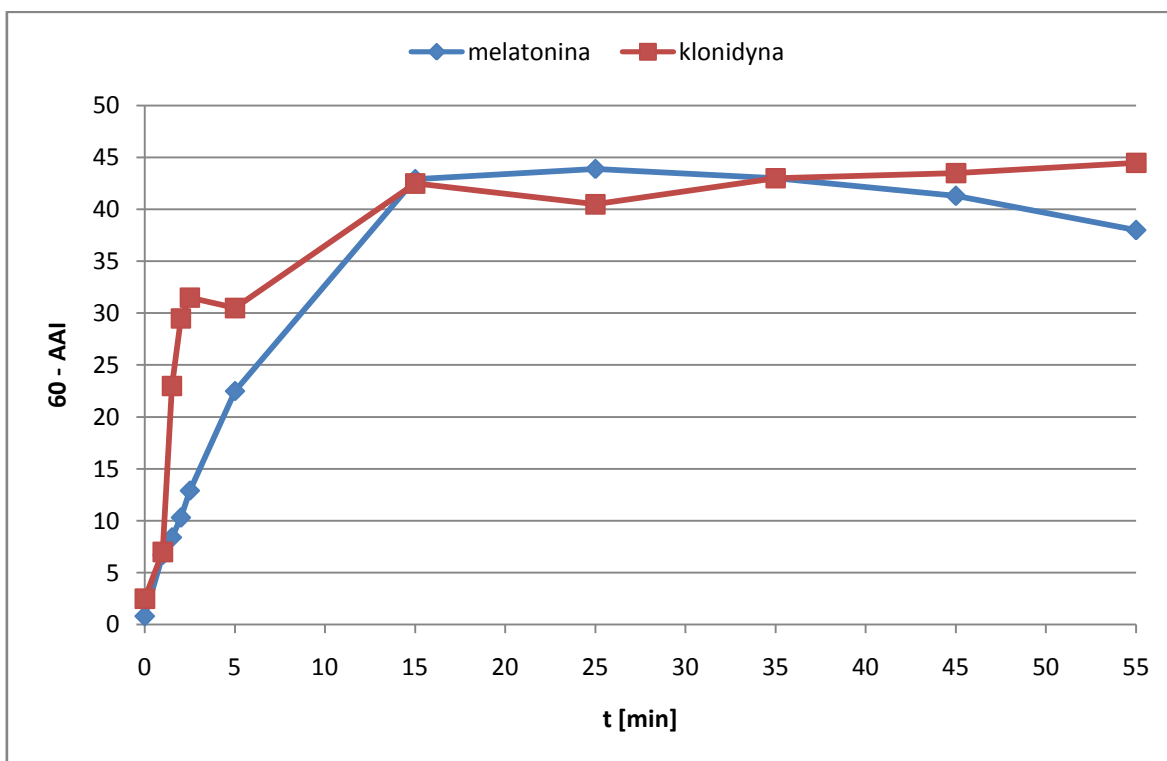
Wykres 74. Zmiany stężenia propofolu w osoczu, wartości AAI, średniego ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca oraz wskaźnika sercowego w czasie u pacjenta 73.



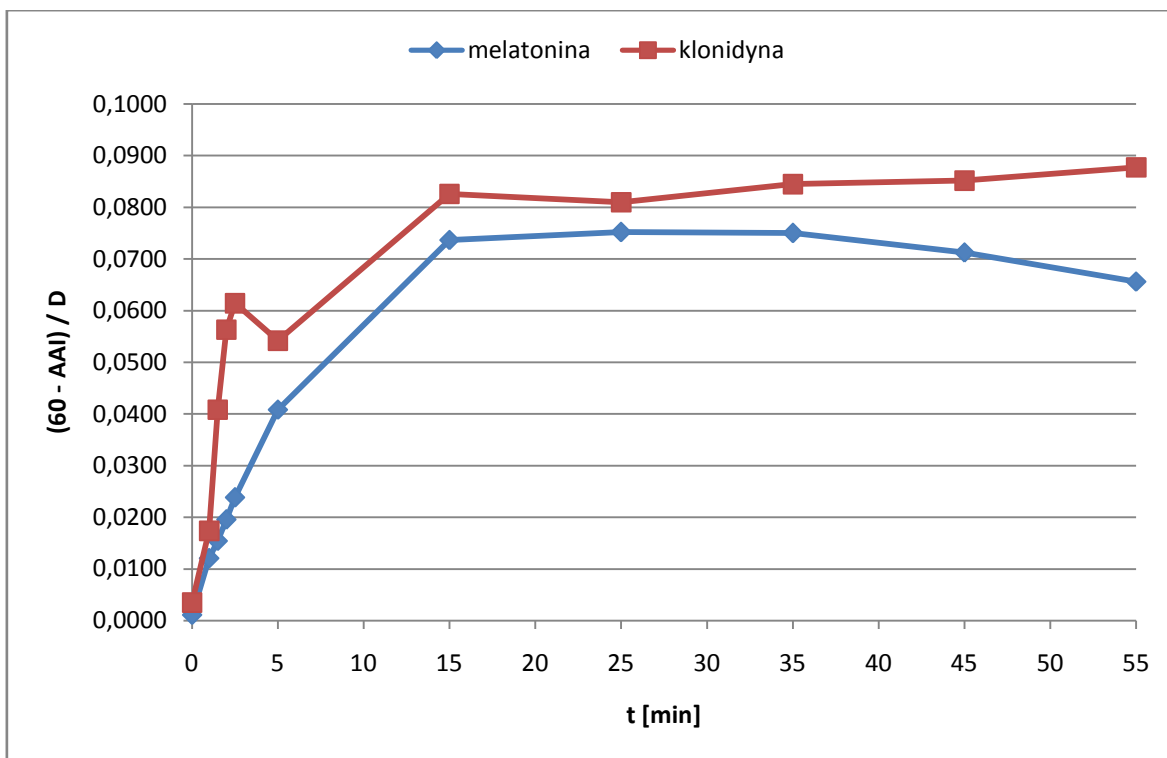
Wykres 75. Porównanie średniej dostępności farmakodynamicznej między grupami pacjentów 1 - 12 oraz 13 - 22.



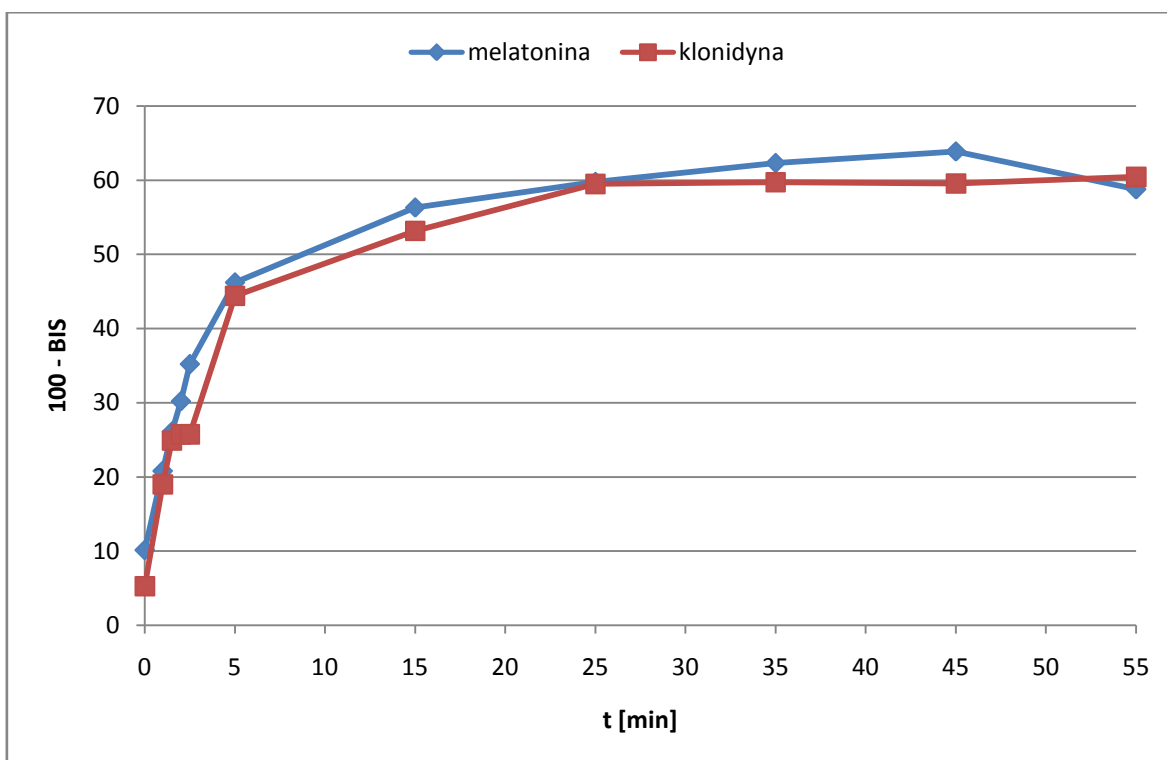
Wykres 76. Porównanie średniej dostępności farmakodynamicznej propofolu normalizowanej dawką między grupami pacjentów 1 - 12 oraz 13 - 22.



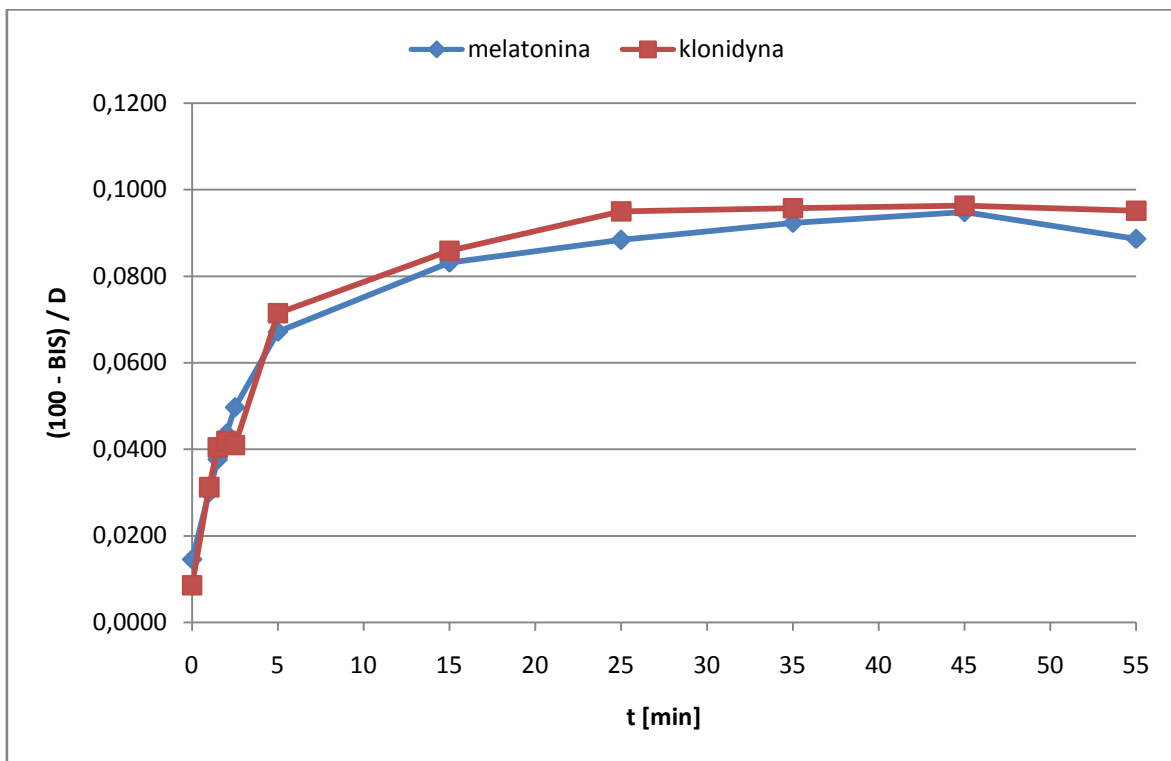
Wykres 77. Porównanie średniej dostępności farmakodynamicznej propofolu między grupami pacjentów 23 - 32 oraz 33 - 34.



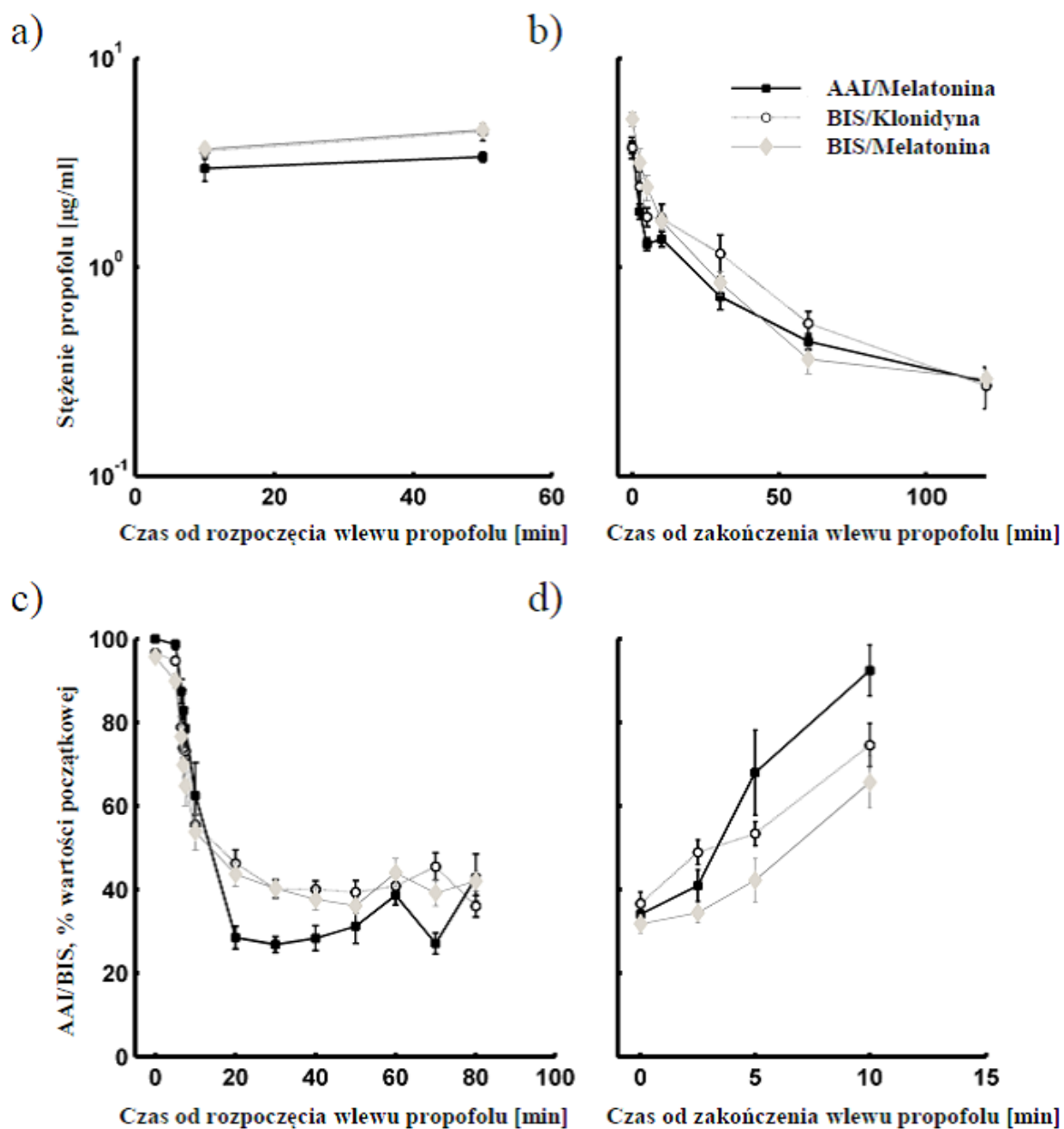
Wykres 78. Porównanie średniej dostępności farmakodynamicznej propofolu normalizowanej dawką między grupami pacjentów 23 - 32 oraz 33 - 34.



Wykres 79. Porównanie średniej dostępności farmakodynamicznej propofolu między grupami pacjentów 35 - 43 oraz 44 - 55.

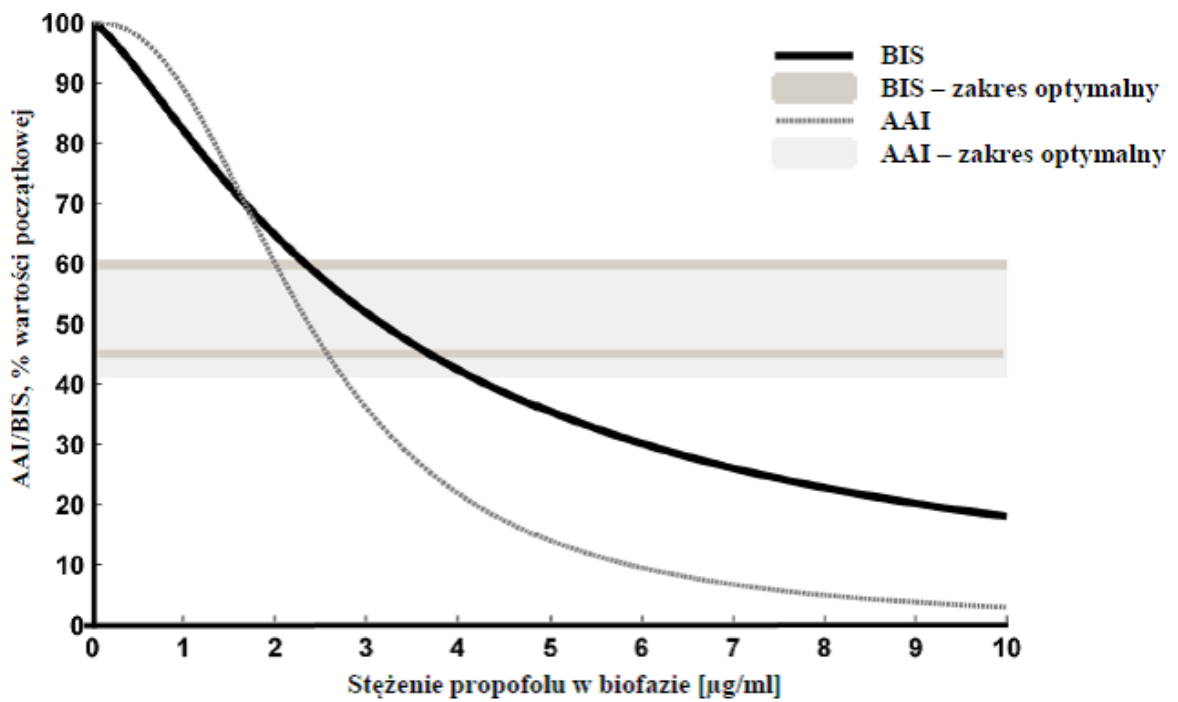


Wykres 80. Porównanie średniej dostępności farmakodynamicznej propofolu normalizowanej dawką między grupami pacjentów 35 - 43 oraz 44 - 55.



Wykres 81. Średnie stężenia propofolu (a, b) oraz średnia odpowiedź wyrażona parametrem BIS lub AAI (c, d) w 3 grupach pacjentów poddawanych zabiegom FESS: AAI/melatonina, BIS/klonidyna oraz BIS/melatonina.





Wykres 82. Porównanie odpowiedzi wyrażonej parametrem BIS lub AAI w zależności od stężenia propofolu w biofazie u pacjentów poddawanych zabiegom FESS. Obszar wykresu zaznaczony na szaro oznacza przedziały optymalnych wartości BIS (45 - 60) oraz AAI (25 - 35).

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Szerokie i wciąż rosnące spektrum zastosowań propofolu stwarza potrzebę dogłębnego poznania losów anestetyku podczas procedur medycznych o zróżnicowanym stopniu inwazyjności, u pacjentów w różnym wieku i stanie klinicznym, w połączeniu z licznymi równolegle podawanymi lekami w okresie okołoperacyjnym czy w trakcie sedacji. Opisane w literaturze modele farmakokinetyczne dla propofolu, wykorzystywane w systemach TCI, stworzono w oparciu o dane pochodzące z badań przeprowadzonych z udziałem niewielkiej liczby zdrowych ochotników [28,261]. Dawkowanie anestetyku na ich podstawie u pacjentów w cięższym stanie klinicznym bądź poddawanych skomplikowanym zabiegom chirurgicznym, stwarza ryzyko niedostosowania głębokości znieczulenia ogólnego do rzeczywistych potrzeb pacjenta i nasilenia działań niepożądanych występujących w konsekwencji zarówno zbyt głębokiej jak i zbyt płytkiej hipnozy.

W niniejszej pracy podjęto próbę scharakteryzowania zależności między farmakokinetyką propofolu, efektem farmakodynamicznym mierzonym za pomocą dwóch typów monitorów (AEP lub BIS), rutynowo monitorowanymi parametrami hemodynamicznymi, parametrami opisującymi stan kliniczny pacjenta oraz rodzajem zastosowanej premedykacji. Badania przeprowadzono w czterech zróżnicowanych populacjach dorosłych pacjentów w wieku 23 - 78 lat, których stan kliniczny określono w wyniku oceny przedoperacyjnej jako I - III w skali ASA (Tabela 15).

Pierwszy etap badań, w którym oceniano wpływ analgezji wyprzedzającej ketoprofenem na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne propofolu, przeprowadzono z udziałem pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym w znieczuleniu ogólnym propofolem z powodu niedrobnokomórkowego raka płuc w Wielkopolskim Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Poznaniu. Dodatkowo, w grupie tej badano korelację między wybranymi parametrami badań laboratoryjnych krwi a objętością dystrybucji ( $V_{SS}$ ) i szybkością eliminacji (Cl) propofolu oraz analizowano związek między procedurami charakterystycznymi dla zabiegów torakochirurgicznych a farmakokinetyką anestetyku.

W 2010 roku, kiedy rozpoczęto prezentowane w niniejszej pracy badania, zgłoszono w Wielkopolskim Biurze Rejestracji Nowotworów 13581 nowych przypadków zachorowań na raka. Nowotwór płuc stanowił najczęściej diagnozowaną chorobę

onkologiczną u mężczyzn oraz trzecią w kolejności, po raku piersi i jelita grubego, u kobiet. Ponad jedna trzecia zgonów mężczyzn w Wielkopolsce z powodu wszystkich nowotworów następuje w konsekwencji raka płuc. Biorąc pod uwagę starzenie się społeczeństwa, w nadchodzących latach należy się spodziewać dalszego wzrostu zapadalności na nowotwory, dlatego celowym jest poszukiwanie wszelkich metod optymalizacji procesu leczenia tych chorób, w tym także przebiegu znieczulenia ogólnego w trakcie zabiegów operacyjnych [262]. Podstawową metodą leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc we wczesnych stadiach jest interwencja chirurgiczna – lobektomia (resekcja płata płuca) bądź pneumonektomia (resekcja całego płuca). Propofol znajduje szerokie zastosowanie w torakoanestezji, między innymi z uwagi na mniejsze narażenie zespołu operacyjnego na hipnotyk w porównaniu z anestetykami wziewnymi oraz zmniejszanie ryzyka wystąpienia śródoperacyjnej hipoksemii.

Kryteria włączenia do badań spełniło 22 pacjentów w stanie fizycznym ASA III, o zróżnicowanym stopniu zaawansowania klinicznego nowotworu: IA (n = 6), IB (n = 2), IIA (n = 6), IIB (n = 4), IIIA (n = 4). W badanej populacji stwierdzono ponadto szereg chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze (n = 10), choroba niedokrwienna serca (n = 5), przebyty zawał serca (n = 2), migotanie przedsionków (n = 2), cukrzyca (n = 3) oraz miażdżyca naczyń (n = 2). Zdiagnozowane choroby układu krążenia nie stanowiły przeciwwskazania do przeprowadzenia zabiegu w znieczuleniu ogólnym oraz włączenia pacjentów do badań.

Propofol występuje w osoczu głównie w postaci związanej z czerwonymi krwinkami oraz albuminą [40]. Ze względu na silnie lipofilowy charakter, cząsteczka anestetyku wykazuje także znaczne powinowactwo do lipoprotein, stąd wahania stężenia cholesterolu i triglicerydów związane z procesem chorobowym mogą mieć wpływ na dystrybucję i eliminację propofolu [41,263]. Charakterystyczne dla populacji pacjentów onkologicznych jest występowanie hipocholesterolemii, która szczególnie w przypadku nowotworów płuc przyczynia się do wzrostu śmiertelności. Fiorenza i Sommariva w ogólnej charakterystyce profilu lipidowego osocza pacjentów onkologicznych stwierdzili występowanie wyższego stężenia triglicerydów w porównaniu do osób zdrowych, choć Siemianowicz i wsp. opisali odwrotną zależność u pacjentów cierpiących na płaskonabłonkowego raka płuc [264,265]. Średnie stężenie triglicerydów we krwi 10 pacjentów operowanych w Wielkopolskim Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii wynosiło  $160 \pm 57$  mg/dl i mieściło się w zakresie wartości prawidłowych (36 – 165 mg/dl), choć u 2 pacjentów odnotowano przekroczenie normy o ponad 50 mg/dl. Średnie

stężenie cholesterolu całkowitego obliczone dla 18 pacjentów ( $211 \pm 42$  mg/dl) również mieściło się w normie (150 – 220 mg/dl). Analiza statystyczna nie wykazała istotnej korelacji między stężeniem triglicerydów oraz cholesterolu we krwi a klirensiem i objętością dystrybucji propofolu w stanie stacjonarnym (Tabela 50). Około 50% propofolu obecnego we krwi występuje w postaci związanej z erytrocytami. Anemia może zatem wpływać na dystrybucję i eliminację anestetyku. Niedokrwistość jest częstym stanem towarzyszącym chorobie nowotworowej, dotykającym ponad 40% pacjentów onkologicznych. W przypadku stosowania chemioterapii odsetek ten sięga 90% [266,267]. Żaden z pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym nie otrzymywał przed operacją cytostatyków. Średnia wartość hematokrytu u pacjentów 1 – 22 wynosząca  $41,0 \pm 4,4\%$  odpowiadała wartościom prawidłowym u kobiet i mężczyzn (odpowiednio 37,0 – 47,0% i 40,0 – 54,0%). Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między hematokrytem a klirensiem i objętością dystrybucji propofolu w stanie stacjonarnym. Podobne wnioski przedstawili Bienert i wsp. na podstawie badań przeprowadzonych w grupie pacjentów ASA I-III operowanych w znieczuleniu ogólnym propofolem. Parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne propofolu w trakcie zabiegów cholecystektomii laparoskopowej były niezależne od stężenia hemoglobiny w erytrocytach, hematokrytu oraz liczby erytrocytów w jednostce objętości krwi [268].

Z zabiegami torakochirurgicznymi wiąże się szereg czynników o potencjalnym wpływie na farmakokinetykę oraz efekt farmakodynamiczny propofolu. Znana jest rola płuc w dystrybucji propofolu, który ulega kumulacji w tkance płucnej. Przedmiotem dyskusji pozostaje w dalszym ciągu znaczenie płuc w biotransformacji leku [56]. Jednym z kluczowych etapów we wstępnej fazie zabiegów lobektomii i pneumonektomii jest moment przejścia na wentylację jednego płuca (OLV). Wydaje się, że również charakterystyczne ułożenie pacjenta na boku w czasie operacji może wpływać na funkcję układu krążenia i dystrybucję anestetyku. Tan i wsp. porównywali stężenia propofolu w 4 próbkach krwi pacjentów poddawanych operacjom torakochirurgicznym, pobieranych w pozycji leżącej, w pozycji bocznej tuż przed OLV, w pozycji bocznej w 5. minucie trwania OLV oraz w pozycji bocznej w 20. minucie trwania OLV. Stężenie anestetyku nie różniło się istotnie statystycznie między poszczególnymi etapami zabiegu [269]. W ramach badań prowadzonych w Wielkopolskim Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii u 13 pacjentów odnotowano czas przejścia na OLV, które następowało średnio  $15,7 \pm 4,5$  min od rozpoczęcia wlewu propofolu. Średnie stężenie propofolu w próbkach osocza pobieranych  $12,7 \pm 3,9$  min od rozpoczęcia TIVA (przed OLV) wynosiło

2,77 ± 1,02 µg/ml i nie różniło się istotnie statystycznie od stężenia w próbkach pobieranych po OLV, które równe było 2,78 ± 0,90 µg/ml, 24,9 ± 6,1 min od rozpoczęcia wlewu propofolu.

Optymalny poziom analgezji ułatwia prowadzenie znieczulenia ogólnego i może mieć oszczędzający wpływ na zapotrzebowanie na propofol. Analgezja wyprzedzająca zmniejsza dolegliwości bólowe występujące w konsekwencji działań chirurgicznych i pozwala na redukcję dawek leków przeciwbólowych po operacji. W licznych publikacjach analizowano skutki interakcji propofolu z analgetykami opioidowymi, jednak wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych na przebieg znieczulenia ogólnego propofolem jest zagadnieniem nowatorskim, wymagającym dokładniejszego wyjaśnienia. Spośród 22 pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym, których zakwalifikowano do badań, 9 otrzymało dożylnie 100 mg ketoprofenu w trakcie premedykacji, co było postępowaniem zgodnym z polskimi wytycznymi leczenia bólu pooperacyjnego z 2008 roku oraz ich zaktualizowaną wersją opublikowaną w roku 2011, już w czasie realizacji prezentowanych badań [270,271]. Ketoprofen dzieli z propofolem główną ścieżkę metabolizmu anestetyku. Oba leki ulegają w wątrobie glukuronidacji przy udziale UDP-glukuronylotransferazy, stąd możliwa jest interakcja skutkująca inhibicją biotransformacji propofolu, a w konsekwencji wzrostem jego stężenia w osoczu i nasileniem działania.

Dokonano porównania wyników między pacjentami, którym podano w ramach analgezji wyprzedzającej ketoprofen i grupą 13 pacjentów operowanych bez użycia ketoprofenu. Wiek, masa ciała i BMI nie różniły się istotnie statystycznie między badanymi grupami, podobnie jak parametry charakteryzujące wlew propofolu, tj. czas trwania TIVA, szybkość wlewu oraz całkowita dawka propofolu. Średnie stężenie propofolu w osoczu w czasie trwania wlewu również osiągnęło niemal równe wartości w badanych grupach (3,260 ± 1,160 µg/ml u pacjentów, którym podano NLPZ i 3,170 ± 0,457 µg/ml w grupie kontrolnej), podobnie jak AUC/D (odpowiednio 0,34 ± 0,10 min/l oraz 0,38 ± 0,07 min/l). Porównanie parametrów farmakokinetycznych propofolu między pacjentami poddanymi analgezji przedoperacyjnej i grupą kontrolną ujawniło istotne statystycznie różnice dla stałej szybkości eliminacji oraz biologicznego okresu półtrwania anestetyku. Wbrew teoretycznym założeniom, eliminacja propofolu przebiegała szybciej w grupie pacjentów, którym podano ketoprofen, a biologiczny okres półtrwania okazał się być niemal dwukrotnie dłuższy w grupie kontrolnej (40,10 ± 17,96 min vs 20,12 ± 8,77 min). U pacjentów 19 i 20 wartości  $t_{0,5}$  były najniższe

w badanej populacji pacjentów Kliniki Torakochirurgii i wynosiły odpowiednio 10,09 min i 11,70 min, co w przypadku pacjenta nr 20 może wynikać z dostępności zaledwie 2 pomiarów stężenia propofolu w osoczu w fazie eliminacji leku i znacznego nachylenia krzywej  $C = f(t)$  między 5. a 30. minutą po zatrzymaniu wlewu propofolu. Wartości  $k_e$  i  $t_{0,5}$  charakteryzowały się najwyższymi współczynnikami zmienności spośród parametrów farmakokinetycznych obliczonych dla pacjentów 1 – 22, równymi odpowiednio 55% i 56% (Tabele 18 i 19). Niewielka liczebność porównywanych grup wynikająca z trudności w kwalifikacji pacjentów do badań (konieczność spełnienia licznych kryteriów włączenia/wyłączenia oraz wyrażenia przez pacjentów zgody na udział w badaniu) sprawia, że jednoznaczna interpretacja rozbieżności między wartościami  $k_e$  i  $t_{0,5}$  mogłaby prowadzić do błędnych wniosków przy tak dużej zmienności międzyosobniczej. Klirens, którego wartość w mniejszym stopniu zależy od stężeń propofolu oznaczanych w próbkach osocza pobieranych w okresie eliminacji, jest zatem parametrem bardziej wiarygodnie charakteryzującym eliminację tego anestetyku w badanej populacji pacjentów torakochirurgicznych. Średni klirens propofolu u pacjentów premedykowanych ketoprofenem wynosił  $3,29 \pm 0,92$  l/min i nie różnił się istotnie statystycznie od klirensu obliczonego w grupie kontrolnej ( $2,86 \pm 0,49$  l/min). Znamienne statystycznie różnica między omawianymi grupami chorych wystąpiła po przeliczeniu klirensu na kilogram masy ciała (Tabela 44), jednak biorąc pod uwagę wyższą wartość tego parametru w grupie premedykowanej NLPZ wynik taki nie potwierdza hipotezy o inhibicji eliminacji metabolicznej propofolu wskutek analgezji wyprzedzającej ketoprofenem. W przypadku leków charakteryzujących się jak propofol wysoką wartością współczynnika ekstrakcji wątrobowej, większy wpływ na ich eliminację przypisuje się szybkości wątrobowego przepływu krwi niż aktywności enzymów mikrosomalnych [48]. Średni klirens propofolu wyznaczony dla wszystkich 22 pacjentów operowanych z powodu raka płuc ( $3,03 \pm 0,71$  l/min) był znacznie wyższy niż wartość 1,75 l/min, jaką otrzymuje się w wyniku obliczeń z zastosowaniem modelu Schnidera dla zdrowej populacji o zbliżonym wieku, wzroście i masie ciała [28]. Różnica ta może być związana między innymi ze znacznie dłuższym wlewem propofolu zastosowanym podczas zabiegów torakochirurgicznych ( $2,32 \pm 0,67$  h) w porównaniu do badania Schnidera i wsp. (60 min). Klirens propofolu we włączonej do badań grupie pacjentów Kliniki Torakochirurgii znacznie przewyższał wartości uzyskane przez innych autorów u osób zdrowych (1,89 l/min) oraz u pacjentów ASA I-III poddawanych zabiegom cholecystektomii laparoskopowej (1,70 l/min), natomiast był zbliżony do klirensu wyznaczonego

u pacjentów ASA III operowanych z powodu tętniaka aorty brzusznej (2,64 l/min) [6,25,268]

Nie zaobserwowano oszczędzającego wpływu ketoprofenu na zużycie propofolu, które w obu grupach wyniosło 1197 mg. Średnie wartości AAI zarejestrowane podczas wlewu propofolu, jak również AAI mierzone od momentu rozpoczęcia TIVA do wybudzenia nie różniły się istotnie między grupami. Parametry związane z procesem wybudzenia pacjentów ze znieczulenia ogólnego, takie jak czas wybudzenia i czas ekstubacji oraz stężenia propofolu zmierzone w próbkach osocza odpowiadających tym punktom czasowym porównano między grupami testem t-Studenta i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, choć pacjenci z grupy kontrolnej budzili się i byli ekstubowani średnio o 5 minut wcześniej niż pacjenci grupy, w której zastosowano analgezję przedoperacyjną ketoprofenem (Tabela 43). Dostępność farmakodynamiczna propofolu (AUE) oraz dostępność farmakodynamiczna normalizowana dawką (DNAUE) nie różniły się istotnie między badanymi grupami (Tabela 45), co sugeruje, że dawka 100 mg ketoprofenu podana przed operacją nie wpływała także na efekt farmakodynamiczny propofolu w badanej populacji. Uzyskane rezultaty dotyczące skuteczności analgezji wyprzedzającej ketoprofenem znajdują potwierdzenie w wynikach badań dotyczących innych zabiegów chirurgicznych. Przedoperacyjne podanie dożylnie 100 mg ketoprofenu nie łagodziło dolegliwości bólowych występujących po zabiegach urologicznych [272]. Teoretyczne, przekonywujące podstawy do analgezji z wyprzedzeniem z zastosowaniem NLPZ nie znajdują dotąd odzwierciedlenia w wynikach badań prowadzonych w warunkach klinicznych oraz na modelu zwierzęcym [273]. Autorzy większości prac poruszających to zagadnienie koncentrowali swoją uwagę na ocenie natężenia bólu oraz zużycia analgetyków w okresie pooperacyjnym. W badaniach przeprowadzonych u pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym z powodu nowotworu płuc nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce i parametrach służących ocenie efektu działania propofolu, które stwarzałyby konieczność modyfikacji dawkowania anestetyku w związku ze stosowaniem analgezji wyprzedzającej ketoprofenem. Z uwagi na niewielką liczebność badanych grup wnioski te należy uznać jednak za wstępne i wymagające potwierdzenia w dalszych badaniach.

Stężenie propofolu w osoczu pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym, zarówno otrzymujących ketoprofen w ramach analgezji wyprzedzającej, jak i w grupie kontrolnej (pacjenci 1 – 22), istotnie statystycznie

korelowało z parametrem AAI. Świadczy to o przydatności monitora AEP do pomiaru głębokości znieczulenia ogólnego w tej populacji. Istotna statystycznie korelacja występowała także między AAI oraz MAP i HR, ale nie między stężeniem anestetyku a parametrami hemodynamicznymi (Tabela 48). Stężenie propofolu korelowało z częstością akcji serca, gdy wspomniane zależności rozpatrywano oddzielnie dla grup pacjentów 1 - 13 (Tabela 46) oraz 14 - 22 (Tabela 47). Zależność MAP - stężenie propofolu osoczu osiągnęła poziom istotności statystycznej tylko u pacjentów 14 - 22. Monitorowanie głębokości znieczulenia metodą AEP lub BIS niestety wciąż nie należy do standardowych procedur towarzyszących zabiegom lobektomii i pneumonektomii w polskich szpitalach. Korygowanie dawkowania propofolu wyłącznie w oparciu o zmiany parametrów hemodynamicznych może skutkować wzrostem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z przedawkowaniem anestetyku, jak i niedostateczną głębokością hipnozy. Średnie stężenie propofolu w osoczu oraz parametry farmakokinetyczne (AUC, MRT,  $t_{0,5}$ , Cl oraz  $V_{SS}$ ) były u pacjentów 1 - 22 niezależne od wieku i masy ciała. Istotna statystycznie, dodatnia korelacja istniała między dostępnością farmakodynamiczną a wiekiem pacjentów. Zależność ta sugeruje wzrost podatności na działanie anestetyku wraz z wiekiem oraz potwierdza konieczność redukcji dawek propofolu u starszych pacjentów [25]. Istotną statystycznie, ujemną korelację stwierdzono między masą ciała a dostępnością farmakodynamiczną propofolu (Tabela 49). Biologiczny okres półtrwania propofolu nie korelował istotnie statystycznie z całkowitą dawką i długością wlewu anestetyku (Tabela 51).

Rosnące zainteresowanie egzogenną melatoniną jako środkiem stosowanym w premedykacji pacjentów dorosłych oraz dzieci, związane między innymi z akceptowalnym profilem działań niepożądanych oraz właściwościami hipnotycznymi syntetycznego neurohormonu, skłania do intensyfikacji badań mających na celu ocenę jej wpływu na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne anestetyków. Wiedza ta przyczyni się do zwiększenia bezpieczeństwa stosowania takich połączeń poprzez możliwość optymalizacji dawkowania leków stosowanych w znieczuleniu ogólnym.

W kolejnym etapie badań, prowadzonym z udziałem pacjentów poddawanych zabiegowi czynnościowej mikrochirurgii wewnątrznosowej zatok przynosowych (FESS – *functional endoscopic sinus surgery*) w Klinice w Bydgoszczy, porównywano wpływ premedykacji melatoniną lub klonidyną na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne propofolu oraz rutynowo monitorowane w trakcie zabiegów parametry hemodynamiczne – ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca. Ocenie



statystycznej poddano także wybrane parametry charakteryzujące przebieg znieczulenia ogólnego w zależności od zastosowanego monitora (AEP lub BIS).

Do badania zakwalifikowano 33 pacjentów w wieku 23 - 72 lat, których stan fizyczny przed zabiegiem oceniono w skali ASA jako I lub II. W ramach premedykacji 19 pacjentów otrzymało melatoninę, a 14 klonidynę. Wiek (melatonina:  $49 \pm 11$  lat, klonidyna:  $44 \pm 16$  lat), masa ciała (odpowiednio  $76 \pm 15$  kg i  $74 \pm 14$  kg), długość wlewu propofolu ( $1,24 \pm 0,26$  h vs  $1,32 \pm 0,26$  h), szybkość wlewu propofolu ( $7,19 \pm 1,25$  mg/kg/h vs  $6,87 \pm 1,82$  mg/kg/h), całkowita dawka anestetyku ( $652,1 \pm 136,2$  mg vs  $634,4 \pm 123,7$  mg), czas powrotu spontanicznego oddechu ( $10 \pm 3$  min vs  $10 \pm 4$  min) oraz średnie stężenie propofolu w osoczu w czasie wlewu ( $4,044 \pm 0,817$   $\mu$ g/ml vs  $4,033 \pm 1,188$   $\mu$ g/ml) nie różniły się istotnie statystycznie ( $p_{\text{value}} > 0,05$ ) między grupami pacjentów premedykowanych melatoniną i klonidyną.

Parametry farmakokinetyczne propofolu wyznaczone z zastosowaniem farmakokinetyki bezmodelowej porównano testem t-Studenta. Wartości AUC, AUC/D, MRT, stałej szybkości eliminacji, biologicznego okresu półtrwania, klirensu oraz objętości dystrybucji propofolu w stanie stacjonarnym uzyskane u pacjentów, którym przed zabiegiem podano doustnie melatoninę nie różniły się istotnie statystycznie od parametrów wyliczonych dla populacji premedykowanej klonidyną (Tabela 53). Średni klirens propofolu u 33 pacjentów Kliniki Otolaryngologii w Bydgoszczy równy był  $1,83 \pm 0,43$  l/min. Jest to wynik zbliżony do wartości przytaczanych przez innych autorów prowadzących badania wśród zdrowych ochotników lub pacjentów w dobrym stanie klinicznym [25,28]. Objętość dystrybucji propofolu w stanie stacjonarnym przyjęła u pacjentów laryngologicznych ponad dwukrotnie niższą wartość ( $103,04 \pm 29,76$  l) niż w grupach chorych poddawanych zabiegom torakochirurgicznym, naczyniowym i kardiologicznym, włączonych do badań realizowanych w ramach niniejszej pracy doktorskiej (Tabela 26). Fakt ten można częściowo tłumaczyć znacznie krótszym czasem trwania zabiegów FESS w porównaniu do pozostałych 3 typów operacji. Pacjenci Kliniki Otolaryngologii byli również młodsi średnio co najmniej o 13 lat od przedstawicieli innych populacji reprezentowanych wśród 73 pacjentów operowanych w 4 klinikach (Tabela 15). Dystrybucja propofolu zmienia się wraz z wiekiem pacjentów. U osób starszych objętość dystrybucji może ulegać zwiększeniu wskutek wzrostu udziału tkanki tłuszczowej w masie ciała, stanowiącej kompartment peryferyjny (głęboki) [66]. Ocena korelacji testem r Pearsona nie wykazała istotnej statystycznie zależności między wiekiem i masą ciała a stężeniem propofolu w osoczu, wartościami parametrów farmakokinetycznych oraz

dostępnością farmakodynamiczną propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom FESS (Tabela 63). Stwierdzono istotnie statystycznie, dodatniej korelacji między biologicznym okresem półtrwania propofolu a całkowitą dawką i długością wlewu anestetyku (Tabela 64), co może potwierdzać wzrost tendencji leku do kumulacji w głębokim kompartmentcie w miarę zwiększania długości infuzji.

W badaniach prowadzonych przez Naguiba i wsp. premedykacja melatoniną w dawce doustnej 0,2 mg/kg podanej około 50 minut przed indukcją znieczulenia ogólnego istotnie zmniejszała dawki tiopentalu i propofolu prowadzące do zaniku świadomości. Przy zastosowaniu dawki propofolu wywołującej zniesienie odruchu rzęskowego oraz reakcji na stymulację werbalną u 50% pacjentów ( $ED_{50}$ ), siła działania propofolu po premedykacji melatoniną była 1,7 – 1,8 razy większa niż po podaniu placebo. Podobnie, względna siła działania tiopentalu w połączeniu z melatoniną stanowiła 130 – 140% efektu obserwowanego po podaniu barbituranu i placebo [174]. W eksperymencie przeprowadzonym na modelu zwierzęcym, po iniekcji dożylniej melatoniny zaobserwowano efekt analgetyczny i hipnotyczny porównywalny do propofolu i tiopentalu [274]. Turkistani i wsp. opisali obniżenie dawki propofolu niezbędnej do osiągnięcia BIS na poziomie 45 podczas indukcji znieczulenia ogólnego o odpowiednio 14% po podaniu doustnym 3 mg melatoniny i 15% po jednorazowej dawce 5 mg w porównaniu z grupą kontrolną. Zastosowana premedykacja nie wydłużała pobytu pacjentów w sali wybudzeń [219]. Morris i wsp. badali wpływ premedykacji klonidyną na dawkę propofolu zapewniającą optymalną głębokość hipnozy ( $BIS = 45$ ) w trakcie zabiegów naczyniowych. Autorzy stwierdzili istotne obniżenie dawki indukcyjnej propofolu w grupie premedykowanej klonidyną w dawce 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i efekt ten tłumaczyli interakcją farmakokinetyczną polegającą na obniżeniu klirensu propofolu przez  $\alpha_2$ -mimetyk wskutek redukcji rzutu serca i wątrobowego przepływu krwi [275]. Wyraźny efekt oszczędzający propofol przy premedykacji doustną dawką 200  $\mu\text{g}$  klonidyny opisali w populacji zdrowych pacjentów ASA I – II Ghosh i wsp. Premedykacja klonidyną pozwoliła na obniżenie całkowitej dawki propofolu o 1/3 w porównaniu do grupy kontrolnej ( $1,33 \pm 0,6 \text{ g}$  vs  $2,0 \pm 0,7 \text{ g}$ ), przy zachowaniu jednakowej długości wlewu anestetyku, nie wywierając przy tym wpływu na czas wybudzenia pacjentów [276]. Higuchi i wsp. zasugerowali istnienie synergizmu działania klonidyny i propofolu, dzięki któremu podanie doustne klonidyny w dawkach 2,5 oraz 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  spowodowało obniżenie  $EC_{50}$  propofolu (stężenia w osoczu, które wywołuje utratę świadomości u 50% pacjentów) w porównaniu do grupy niepremedykowanej odpowiednio o 51% i 66% [241].

U pacjentów poddawanych zabiegom FESS w Klinice w Bydgoszczy zastosowano sumaryczną dawkę 10 mg melatoniny, podawaną podjęzykowo w 2 dawkach po 5 mg: wieczorem w dniu poprzedzającym zabieg oraz 60 minut przed indukcją znieczulenia ogólnego. Średnia dawka melatoniny w badanej grupie 19 pacjentów wynosiła  $0,14 \pm 0,03$  mg/kg masy ciała. W grupie 14 pacjentów premedykowanych jednorazową dawką doustną 150  $\mu$ g klonidyny 60 minut przed indukcją znieczulenia ogólnego, dawka w przeliczeniu na kilogram masy ciała wynosiła średnio  $2,09 \pm 0,36$   $\mu$ g. Całkowita dawka oraz szybkość wlewu propofolu były nieco niższe w grupie premedykowanej klonidyną (odpowiednio  $634,4 \pm 123,7$  mg i  $6,869 \pm 1,823$  mg/kg/h) niż u pacjentów otrzymujących melatoninę ( $652,1 \pm 136,2$  mg i  $7,186 \pm 1,245$  mg/kg/h), mimo nieznacznie dłuższego czasu trwania wlewu propofolu u pacjentów premedykowanych  $\alpha_2$ -agonistą ( $1,32 \pm 0,26$  h w porównaniu do  $1,24 \pm 0,26$  h w grupie otrzymującej melatoninę). Żadna z wymienionych różnic nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej, a na ich wystąpienie mogło mieć wpływ także zastosowanie dwóch typów monitorów głębokości znieczulenia ogólnego, nierówno reprezentowanych w grupach premedykowanych melatoniną i klonidyną (Tabela 15). Czas przywrócenia spontanicznego oddechu po zakończeniu wlewu propofolu, przyjęty za parametr charakteryzujący szybkość powrotu samodzielnych funkcji życiowych, nie różnił się istotnie statystycznie między badanymi grupami i wynosił średnio  $10 \pm 3$  min u pacjentów premedykowanych melatoniną oraz  $10 \pm 4$  min u pacjentów premedykowanych klonidyną. Średnie wartości parametru BIS, monitorowanego od momentu rozpoczęcia wlewu dożylnego propofolu do powrotu spontanicznego oddechu również nie różniły się istotnie statystycznie w zależności od wyboru leku do premedykacji ( $53 \pm 7$  w grupie melatonina/BIS oraz  $57 \pm 6$  w grupie klonidyna/BIS).

Przebieg wybudzania pacjenta w dużej mierze determinuje jakość znieczulenia ogólnego. W badaniu Higuchiego i wsp. premedykacja przy pomocy klonidyny w dawce doustnej 5  $\mu$ g/kg pacjentów operowanych w znieczuleniu ogólnym propofolem i fentanylem powodowała istotne wydłużenie czasu odpowiedzi na bodźce werbalne w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio  $14,9 \pm 8,3$  min i  $8,2 \pm 5,0$  min) oraz obniżenie stężenia propofolu w osoczu, przy którym następowało wybudzenie ( $1,0 \pm 0,4$   $\mu$ g/ml i  $1,6 \pm 0,4$   $\mu$ g/ml) [244]. Melatonina zastosowana u dzieci w dawce 0,25 mg/kg zapewniała efekt anksjolityczny porównywalny do midazolamu, jednak wybudzenie ze znieczulenia ogólnego przebiegało szybciej w grupie premedykowanej melatoniną, w której odnotowano również mniej działań niepożądanych w okresie

pooperacyjnym [277]. W badaniach prowadzonych we współpracy z Kliniką Otolaryngologii w Bydgoszczy nie oznaczano stężenia melatoniny ani klonidyny w osoczu. Brak grupy kontrolnej uniemożliwia ilościowe określenie wpływu obu leków na czas wybudzenia pacjentów po zabiegu, choć biorąc pod uwagę zbliżone czasy przywrócenia spontanicznego oddechu w obu grupach chorych można stwierdzić, iż profil ich wybudzenia po zastosowaniu klonidyny nie różnił się znacząco od badanej grupy, w której zastosowano melatoninę.

W badaniach przeprowadzonych w ramach niniejszych eksperymentów, dla oceny wpływu poszczególnych leków stosowanych w premedykacji na efekt farmakodynamiczny propofolu posłużono się porównaniem dostępności farmakodynamicznej propofolu (AUE) oraz dostępności farmakodynamicznej normalizowanej dawką anestetyku (DNAUE), oddzielnie dla obu typów monitorów. Średnie wartości AUE (BIS) oraz DNAUE (BIS) nie różniły się istotnie statystycznie między grupami premedykowanymi melatoniną i klonidyną (Tabela 55). Z przyczyn natury etycznej zdecydowano o rezygnacji z włączenia do badania grupy nieotrzymującej premedykacji. Mimo braku punktu odniesienia w postaci grupy kontrolnej, który pozwoliłby na ilościową ocenę zmniejszenia zapotrzebowania na propofol wskutek zastosowania melatoniny lub klonidyny, uzyskane wyniki należy uznać za istotne z klinicznego punktu widzenia. Mając na uwadze przytoczone wnioski innych badaczy można założyć, że oba leki w zastosowanych dawkach w podobnym stopniu przyczyniły się do możliwości obniżenia dawki propofolu wymaganej dla zapewnienia pożądanej głębokości znieczulenia ogólnego. Efekt farmakologiczny melatoniny podanej w dwóch dawkach doustnych po 5 mg był równoważny efektowi jednorazowej dawki doustnej 150 µg klonidyny.

Istotną z klinicznego punktu widzenia różnicą, jaką zaobserwowano między dwiema porównywanymi populacjami uczestniczącymi w badaniach pacjentów, był wpływ poszczególnych środków stosowanych w premedykacji na parametry hemodynamiczne w trakcie znieczulenia ogólnego propofolem. Wykluczono wpływ analgetyku opioidowego na częstość akcji serca i ciśnienie tętnicze krwi. Średnia dawka całkowita remifentanylu zastosowana u pacjentów premedykowanych melatoniną ( $605,11 \pm 198,88 \mu\text{g}$ ) nie różniła się istotnie statystycznie od dawki, jaką otrzymali pacjenci premedykowani klonidyną ( $551,57 \pm 146,61 \mu\text{g}$ ) (Tabela 52). Klonidyna wykazywała wyraźne działanie depresyjne na układ krążenia w porównaniu do melatoniny (Tabela 55). Średnie wartości MAP oraz HR odnotowane u pacjentów premedykowanych  $\alpha_2$ -agonistą były niższe niż u pacjentów premedykowanych melatoniną odpowiednio o ok. 14% ( $79 \pm 6 \text{ mmHg}$  vs  $91 \pm 10 \text{ mmHg}$ ,

$p_{\text{value}} < 0,05$ ) i ok. 11% ( $59 \pm 5$  bpm vs  $67 \pm 7$  bpm,  $p_{\text{value}} < 0,05$ ). Podobne działanie klonidyny na układ krążenia opisali Taittonen i wsp. u pacjentów ASA I poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii plastycznej w znieczuleniu ogólnym. Domięśniowe podanie klonidyny w dawce  $4 \mu\text{g}/\text{kg}$  skutkowało spadkiem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 11% w porównaniu do wartości bazowej sprzed operacji, a częstość akcji serca w czasie zabiegu była o 18% niższa niż u pacjentów, którym wstrzyknięto domięśniowo sól fizjologiczną [278]. Jednorazowa doustna dawka  $150 \mu\text{g}$  klonidyny podana na 90 minut przed zabiegiem cholecystektomii laparoskopowej, zapewniała w populacji o zbliżonej charakterystyce do grupy badanej (pacjenci ASA I – II w wieku 20 – 60 lat) wyższą stabilność hemodynamiczną w trakcie działań chirurgicznych, przejawiającą się mniejszym wzrostem ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca w odpowiedzi na bodźce bólowe w porównaniu do grupy kontrolnej, przyczyniając się jednocześnie do nieco częstszego występowania bradykardii [243]. Warty podkreślenia jest fakt, iż istotne obniżenie wartości parametrów hemodynamicznych wskutek premedykacji klonidyną w porównaniu do dawki doustnej melatoniny nie przełożyło się na różnice w szybkości eliminacji propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom FESS. Klirens propofolu nie różnił się istotnie statystycznie między grupami badanymi i wynosił  $1,87 \pm 0,40$  l/min u pacjentów premedykowanych melatoniną oraz  $1,77 \pm 0,47$  l/min u osób, które otrzymały doustnie klonidynę przed zabiegiem. Propofol zaliczany jest do leków o wysokim współczynniku ekstrakcji wątrobowej (powyżej 0,7), w związku z tym farmakokinetyka tego anestetyku w znacznym stopniu zależy od perfuzji poszczególnych tkanek i narządów, rzutu serca (pojemności minutowej serca) oraz szybkości przepływu krwi przez wątrobę [48,275]. Klonidyna obniża rzut serca, wpływając tym samym na tkankowy przepływ krwi. Efekt ten może skutkować modyfikacją farmakokinetyki propofolu w konsekwencji ograniczenia wątrobowego przepływu krwi (HBF – *hepatic blood flow*) podczas stosowania  $\alpha_2$ -agonisty. Odwrotnie proporcjonalna zależność między wielkością rzutu serca a stężeniem propofolu w osoczu została opisana z wykorzystaniem modelu zwierzęcego przez Kuritę i wsp. oraz w populacji pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym [279,280]. Interesujące wydają się w tym kontekście wyniki badań Peeters i wsp. przeprowadzonych w grupie 5 krytycznie chorych pacjentów wskazujące, że HBF determinuje wartość klirensu propofolu w większym stopniu niż rzut serca [281]. HBF stanowi najważniejszy czynnik decydujący o wielkości klirensu leków charakteryzujących się wysokim współczynnikiem ekstrakcji wątrobowej. Trzewno-wątrobowy przepływ krwi stanowi w przybliżeniu 25 – 30%

pojemności minutowej serca, stąd korelacja klirensu propofolu z HBF może być silniejsza niż z rzutem serca [282]. Złożoność mechanizmów regulujących szybkość przepływu krwi przez wątrobę powoduje, iż obniżenie pojemności minutowej serca nie zawsze skutkuje proporcjonalnym spadkiem HBF. Przepływ wątrobowy krwi stanowi wypadkową m.in. takich czynników, jak odruch wątrobowo-nerkowy, autoregulacja wątrobowa przy udziale tlenu azotu czy podatność naczyń krwionośnych [283,284]. Sam propofol zwiększa przepływ wątrobowy krwi, przez co wpływa na szybkość własnej biotransformacji [285]. Wyniki prezentowanych badań mogą stanowić pochodną opisanych zależności, choć dla ich pełnej i wiarygodnej analizy należałoby dysponować pomiarem rzutu serca oraz HBF, co wykracza poza standard monitorowania pacjentów obarczonych relatywnie niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym podczas zabiegów laryngologicznych. Istnieją także doniesienia świadczące o działaniu hipotensyjnym preparatów melatoniny podawanych doustnie. W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów poddawanych zabiegom usunięcia zaćmy w znieczuleniu miejscowym zaobserwowano istotne obniżenie wartości średniego ciśnienia tętniczego w grupie premedykowanej melatoniną w dawce 10 mg w porównaniu do grupy kontrolnej [222]. Wyniki badań przeprowadzonych w Klinice Otolaryngologii w Bydgoszczy nie pozwalają na wysnucie podobnych wniosków, ponieważ porównywano dwie grupy pacjentów premedykowanych, bez grupy kontrolnej. Nie wykluczając efektu hipotensyjnego melatoniny w badanej populacji można jednak z pewnością stwierdzić, że klonidyna wywoływała większy spadek ciśnienia tętniczego niż egzogeny neurohormon.

Wykorzystanie w badaniach monitorów AEP oraz BIS do pomiaru głębokości znieczulenia ogólnego pozwoliło na porównanie wyników uzyskanych przy użyciu tych urządzeń. Wartości obu indeksów wykazywały istotną statystycznie, ujemną korelację ze stężeniem propofolu oznaczonym w osoczu oraz dodatnią korelację z rutynowo monitorowanymi w trakcie hipnozy parametrami hemodynamicznymi (MAP i HR). Istotna statystycznie, ujemna korelacja istniała także między stężeniem anestetyku w osoczu oraz MAP i HR (Tabela 62). Zależności te świadczą zarówno o przydatności obu pochodnych EEG do monitorowania głębokości znieczulenia ogólnego propofolem w trakcie zabiegów FESS, jak i niezmiennie istotnym znaczeniu „klasycznych” parametrów hemodynamicznych w anestezyjologicznej ocenie przebiegu hipnozy. Średnia szybkość wlewu propofolu, całkowita dawka anestetyku oraz czas powrotu spontanicznego oddechu nie różniły się istotnie statystycznie między grupami pacjentów ze względu na typ zastosowanego monitora, choć wartości wszystkich 3 parametrów były nieco wyższe

u pacjentów monitorowanych metodą indeksu bispektralnego. Średnie stężenie propofolu w próbkach osocza pobieranych do momentu zatrzymania TIVA oraz średnie AUC były istotnie statystycznie wyższe w grupie monitorowanej przy pomocy BIS (Tabela 57). Ciekawych wyników dostarczyła analiza danych przeprowadzona w Katedrze Biofarmacji i Farmakodynamiki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. U pacjentów monitorowanych metodą AEP wartość  $EC_{50}$  (stężenie propofolu w biofazie wywołujące 50% maksymalnego efektu) wynosiła 2,47  $\mu\text{g/ml}$ , natomiast w grupie monitorowanej przy pomocy BIS  $EC_{50}$  było równe 3,19  $\mu\text{g/ml}$ . Współczynnik  $\gamma$  (nachylenie sigmoidalnej zależności  $E_{\text{max}}$ ) dla parametru AAI był o 1,41 wyższy niż dla BIS, co świadczy o większej wrażliwości AAI na zmiany stężenia propofolu w biofazie w porównaniu do BIS. Większe nachylenie krzywej obrazującej zależność AAI od stężenia anestetyku w biofazie może być korzystną cechą monitora z punktu widzenia anesteziologa, ponieważ ułatwia zaobserwowanie wszelkich zmian stężenia propofolu, umożliwiając szybkie skorygowanie szybkości wlewu. Odpowiedź równa połowie odpowiedzi maksymalnej uzyskiwana jest dla parametru AAI przy niższych stężeniach propofolu niż w przypadku BIS. Po zatrzymaniu TIVA, wartości parametru AAI osiągały poziom wyjściowy w krótszym czasie niż BIS (Wykres 81). Mimo niższego średniego stężenia propofolu w osoczu podczas wlewu w grupie monitorowanej AEP, po sprowadzeniu obu wskaźników do jednej skali (% wartości wyjściowej), wartości parametru AAI były niższe niż BIS (Wykres 82). Wyższa zmienność resztowa (większe odchylenia między wartościami przewidywanymi i obserwowanymi) w przypadku monitora AEP sprawia, że jest on mniej wiarygodny w ocenie głębokości znieczulenia ogólnego niż monitor BIS. Podobnych obserwacji dokonali Gajraj i wsp., w których badaniu wartości parametru BIS rejestrowane tuż przed wybudzeniem pacjentów były nieznacznie tylko niższe od wartości mierzonych bezpośrednio po odzyskaniu świadomości, natomiast parametr AAI stanowił lepszy wskaźnik momentu przejścia ze stanu snu do czuwania [202].

Propofol jest anestetykiem szeroko stosowanym w celu indukcji i podtrzymania znieczulenia ogólnego oraz pooperacyjnej sedacji u pacjentów poddawanych zabiegom rekonstrukcji brzusznej odcinka aorty z powodu tętniaka oraz operacjom pomostowania tętnic wieńcowych [127,286]. Specyfika zabiegów sercowo-naczyniowych sprawia, iż szereg procedur i czynników śródoperacyjnych może wywierać istotny wpływ na przebieg TIVA propofolem. Przetaczanie dużych objętości płynów infuzyjnych (koloidów i krystaloidów) z jednoczesnym intensywnym krwawieniem obniża hematokryt i zwiększa stężenie wolnej frakcji propofolu w osoczu. Spadek rzutu serca wywołany

zaciśnięciem aorty zmienia przepływ krwi przez wątrobę i nerki, wpływając potencjalnie na klirens anestetyku [287]. Na klirens wpływ może mieć także śródoperacyjne stosowanie leków o działaniu wazopresyjnym, podawanych w celu zapobiegania niedociśnieniu tętniczemu. Często towarzysząca tego typu zabiegom hipotermia zmniejsza wątrobowy przepływ krwi, co skutkuje niższym tempem biotransformacji propofolu i wyższymi stężeniami leku w osoczu. Wspomniany wysoki współczynnik ekstrakcji wątrobowej propofolu powoduje, iż parametry hemodynamiczne, a wśród nich przede wszystkim rzut serca bezpośrednio związany z wątrobowym przepływem krwi, mogą w znacznym stopniu determinować szybkość eliminacji anestetyku [32,281]. Wśród dodatkowych czynników utrudniających opracowanie uniwersalnego schematu dawkowania propofolu w trakcie operacji kardiologicznych i naczyniowych należy wymienić najczęściej zaawansowany wiek pacjentów oraz szereg współistniejących chorób układu krążenia, dróg oddechowych i nerek [286]. Zapewnienie optymalnej głębokości znieczulenia ogólnego stanowi w takich okolicznościach niemałe wyzwanie i wymaga szczegółowego monitorowania pacjentów oraz odpowiednich korekt dawkowania anestetyków. Choć nie brakuje badań poświęconych charakterystyce farmakokinetyki propofolu, wciąż niewiele wiadomo na temat związku rzutu serca i klirensu leku.

Celem częściowego wyjaśnienia zależności między parametrami hemodynamicznymi a farmakokinetyką propofolu, w kolejnym etapie eksperymentów włączono do badań 2 grupy pacjentów ASA III: 9 mężczyzn w wieku 51 – 75 lat poddawanych zabiegom rekonstrukcji brzusznej aorty z powodu tętniaka w Klinice Chirurgii Ogólnej i Naczyń Szpitala Klinicznego nr 1 w Poznaniu oraz 9 pacjentów w wieku 57 – 78 lat, poddawanych pomostowaniu tętnic wieńcowych bez użycia krążenia pozaustrojowego (OPCAB) w Klinice Kardiochirurgii Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 w Bydgoszczy. Parametry farmakokinetyczne propofolu dla obu grup obliczono z wykorzystaniem farmakokinetyki bezmodelowej i przedstawiono w Tabelach 24 i 25.

Klirens propofolu, anestetyku charakteryzującego się wysokim współczynnikiem ekstrakcji wątrobowej, jest zależny od przepływu krwi przez wątrobę. Można zatem założyć, że wielkość rzutu serca ma bezpośredni wpływ na stężenie tego leku w osoczu oraz jego efekt farmakologiczny. W badaniu Peeters i wsp. przeprowadzonym w grupie krytycznie chorych w okresie rekonwalescencji po zabiegach kardiochirurgicznych przebiegających z powikłaniami, klirens propofolu u pacjentów, u których stwierdzono w okresie pooperacyjnym niewydolność serca był o 38% niższy niż u osób z prawidłową



funkcją mięśnia sercowego. Stwarza to zdaniem autorów konieczność redukcji dawek propofolu u pacjentów z niewydolnością krążeniową [288]. W badaniach, których wyniki prezentowane są w niniejszej pracy, u pacjentów operowanych z powodu tętniaka aorty brzusznej odnotowano wyższe wartości wskaźnika sercowego niż u osób poddawanych zabiegom OPCAB (odpowiednio  $4,00 \pm 0,56$  l/min/m<sup>2</sup> i  $3,33 \pm 1,20$  l/min/m<sup>2</sup>), jednak z uwagi na znaczną zmienność międzyosobniczą w badanej populacji pacjentów Kliniki Kardiochirurgii różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ( $p_{\text{value}} > 0,05$ ). Jednym ze znaczących z punktu widzenia hemodynamiki czynników różniących przebieg wymienionych operacji, który może odpowiadać za zwiększoną pojemność minutową serca u pacjentów poddawanych rekonstrukcji brzuszego odcinka aorty, było przetaczanie w trakcie tych zabiegów znacznych objętości płynów infuzyjnych [287,289]. Z kolei analgetyki opioidowe, w zależności od zastosowanego analogu fentanylu, z różną siłą wywierają efekt depresyjny na układ krążenia, który objawia się między innymi obniżeniem wartości CI oraz MAP [290]. Pacjentom Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyń w Poznaniu podawano wlew fentanylu, natomiast pacjenci Kliniki Kardiochirurgii w Bydgoszczy w ramach analgezji otrzymywali sufentanyl. W świetle wyników badań Srivastavy i wsp., którzy zaobserwowali porównywalną stabilność hemodynamiczną u pacjentów poddawanych laryngoskopii w wypadku zastosowania TIVA propofol-fentanyl oraz propofol-sufentanyl wydaje się jednak, że dobór opioidu nie był czynnikiem różnicującym dwie badane grupy pod względem wartości parametrów charakteryzujących funkcję układu krążenia [291]. Średni klirens propofolu wyznaczony na podstawie oznaczeń stężenia anestetyku w osoczu był porównywalny w obu grupach pacjentów ASA III włączonych do badań w ośrodkach w Poznaniu i Bydgoszczy i wynosił  $2,60 \pm 1,31$  l/min oraz  $2,24 \pm 0,64$  l/min, odpowiednio u pacjentów operowanych z powodu tętniaka i poddawanych zabiegom OPCAB. Wartości te przewyższają średni klirens propofolu opisany przez Peeters i wsp., zarówno w grupie pacjentów z prawidłową funkcją układu krążenia ( $2,05$  l/min), jak i niewydolnością serca ( $1,28$  l/min). Interesujące jest także porównanie klirensów propofolu wyznaczonych u pacjentów nr 56 – 73 z klirensiem uzyskanym u młodszych i znajdujących się w lepszym stanie klinicznym (ASA I/II) pacjentów, poddawanych znacznie mniej inwazyjnym zabiegom FESS ( $1,83 \pm 0,43$  l/min). Przyczyna występowania wyższych niż spodziewane wartości klirensu może być związana w większym stopniu ze specyfiką operacji naczyniowych i kardiochirurgicznych niż charakterystyką samych pacjentów. Adachi i wsp. zaobserwowali istotny spadek stężenia propofolu w osoczu u pacjentów, u których,

podobnie jak podczas zabiegów rekonstrukcji brzuszego odcinka aorty, stosowano intensywną płynoterapię [292]. Obfite krwawienie towarzyszące operacjom naczyniowym, rekompensowane przetaczaniem płynów infuzyjnych i krwi oraz preparatów krwiozastępczych, wiąże się z utratą części dawki propofolu. Mimo zastosowania największej szybkości wlewu propofolu spośród 4 grup pacjentów operowanych w znieczuleniu ogólnym, średnie stężenie propofolu w osoczu w czasie trwania wlewu u pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyń było niższe niż u pacjentów poddawanych zabiegom torakochirurgicznym oraz laryngologicznym (Tabele 15, 33 i 34). Obserwacje te wskazują na potrzebę kontynuacji badań nad farmakokinetyką propofolu w czasie operacji tętniaków aorty brzusznej, obfitujących w szereg zdarzeń i procedur wpływających na stężenie tego leku w osoczu. Dawkowanie propofolu przy pomocy systemu TCI, zaprogramowanego na podstawie danych farmakokinetycznych zgromadzonych u zdrowych pacjentów, może prowadzić do istotnych rozbieżności między symulowanymi a rzeczywistymi stężeniami anestetyku.

Względna objętość dystrybucji propofolu w stanie stacjonarnym była bardzo zbliżona w obu grupach i wynosiła  $3,79 \pm 2,21$  l/kg u pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyń oraz  $3,80 \pm 1,16$  l/kg u pacjentów Kliniki Kardiochirurgii. Wartości te odpowiadają przedziałowi podanemu w charakterystyce produktu leczniczego Propofol-Lipuro 10 mg/ml (1,8 – 5,3 l/kg) i odzwierciedlają lipofilowe właściwości cząsteczek leku, który, szczególnie w czasie długotrwałych wlewów, ulega dystrybucji do słabo ukrwionych tkanek (m.in. tkanki tłuszczowej), stanowiących tak zwany głęboki kompartment [293]. Niższe wartości  $V_{SS}$  uzyskali u pacjentów poddawanych cholecystektomii laparoskopowej Bienert i wsp. stosując znieczulenie ogólne propofolem w skojarzeniu z remifentanylem ( $2,36 \pm 0,73$  l/kg) oraz alfentanylem ( $1,45 \pm 0,39$  l/kg) [155]. Różnice między wielkościami objętości dystrybucji we wspomnianych badaniach mogą mieć związek z zastosowaniem różnych analgetyków opioidowych, wlewu propofolu o różnej długości (objętość dystrybucji wzrasta wraz z czasem trwania wlewu) czy wreszcie schematem pobierania próbek osocza do analizy w okresie eliminacji anestetyku.

W ramach niniejszej pracy podjęto próbę oceny wpływu parametrów hemodynamicznych, w tym znormalizowanej wartości rzutu serca w przeliczeniu na jednostkę powierzchni ciała (wskaźnika sercowego), na parametry farmakokinetyczne propofolu oraz związku między parametrami hemodynamicznymi i efektem farmakodynamicznym tego leku. Wyniki badań Mertensa i wsp. przeprowadzonych

u 8 zdrowych ochotników w wieku 20 – 30 lat sugerują istnienie takich zależności [156]. W grupie pacjentów poddawanych zabiegom naczyniowym w poznańskim ośrodku, istotną statystycznie korelację uzyskano między następującymi parami zmiennych: CI – BIS (ujemna korelacja), CI – stężenie propofolu w osoczu (dodatnia korelacja), HR – stężenie propofolu w osoczu (dodatnia korelacja) oraz CI – klirens propofolu (ujemna korelacja) i CI –  $V_{SS}$  (ujemna korelacja) (Tabele 65 i 68). Są to rezultaty przeciwne do oczekiwanych, które tłumaczyć może szereg czynników zaburzających normalne zależności PK/PD, związanych z charakterystyką zabiegów rekonstrukcji brzusznej aorty, poczynając od ciężkiego stanu klinicznego pacjentów (ASA III), poprzez opisane wcześniej procedury chirurgiczne, aż po stosowanie dużych dawek leków wazopresyjnych czy przetaczanie znacznych objętości płynów infuzyjnych.

U pacjentów poddawanych pomostowaniu tętnic wieńcowych bez zastosowania krążenia pozaustrojowego istotną statystycznie korelację występowała jedynie między MAP i AAI (dodatnia), HR i AAI (dodatnia) oraz HR i stężeniem propofolu w osoczu (zależność odwrotnie proporcjonalna) (Tabela 69). Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między wartością wskaźnika sercowego i parametrami farmakokinetycznymi ani efektem farmakodynamicznym propofolu w tej grupie chorych. Podobne wyniki, wskazujące na brak istnienia istotnej korelacji między rzutem serca a klirensiem propofolu, przedstawili na podstawie badań przeprowadzonych u krytycznie chorych pacjentów Peeters i wsp. Jako parametr będący lepszym predyktorem klirensu propofolu autorzy wskazali wątrobowy przepływ krwi, stanowiący przeciętnie 25 – 30% rzutu serca. Zaznaczono jednak, że założenie istnienia korelacji między wątrobowym przepływem krwi a rzutem serca lub wskaźnikiem sercowym może być błędne u krytycznie chorych pacjentów [281]. W badaniach prowadzonych w ramach niniejszej pracy doktorskiej nie mierzono wątrobowego przepływu krwi. Porównano natomiast średnie wartości parametrów hemodynamicznych oraz klirensu i objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym między grupami pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyń oraz Kliniki Kardiochirurgii (Tabela 73). U pacjentów operowanych z powodu tętniaka aorty brzusznej średnie ciśnienie tętnicze oraz częstość akcji serca były istotnie statystycznie wyższe niż w grupie chorych poddawanych zabiegom OPCAB, co jednak nie znalazło odzwierciedlenia w parametrach farmakokinetycznych propofolu, gdyż klirens anestetyku i objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym przyjęły zbliżone wartości. Wyniki te nie potwierdzają istnienia związku między parametrami hemodynamicznymi a farmakokinetyką propofolu w badanych populacjach pacjentów ASA III operowanych

w znieczuleniu ogólnym. Warto nadmienić, iż badania innych autorów, na podstawie których opisywano dotychczas zależność parametrów PK i PD propofolu od rzutu serca, prowadzone były z wykorzystaniem modeli zwierzęcych oraz wśród osób zdrowych [281]. Dla pełnego scharakteryzowania tych zależności u chorych znajdujących się w cięższym stanie klinicznym konieczne są dalsze badania z udziałem większej liczby pacjentów oraz z zastosowaniem ciągłego zapisu rzutu serca, który pozwoliłby na rzetelną analizę związku między hemodynamiką a farmakokinetyką propofolu w obliczu dynamicznych zmian towarzyszących zabiegom naczyniowym i kardiochirurgicznym.

Głębokość znieczulenia ogólnego u pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyń monitorowano metodą indeksu bispektralnego, natomiast w grupie operowanej w Klinice Kardiochirurgii wykorzystano w tym celu metodę słuchowych potencjałów wywołanych. W obu badanych populacjach stwierdzono istotną statystycznie korelację między stężeniem propofolu w osoczu a efektem farmakodynamicznym leku wyrażonym za pomocą parametru BIS lub AAI. Świadczy to o przydatności tych urządzeń do pomiaru głębokości hipnozy w czasie operacji tętniaka aorty brzusznej oraz zabiegów CABG, mimo występowania licznych czynników mogących zaburzać farmakokinetykę i farmakodynamikę propofolu.

## WNIOSKI

1. Analgezja wyprzedzająca ketoprofenem nie wpływa na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne propofolu ani zapotrzebowanie na anestetyk.
2. W populacji pacjentów ASA I/II poddawanych zabiegom FESS, melatonina ma porównywalny do klonidyny wpływ na efekt hipnotyczny oraz farmakokinetykę propofolu. Wydaje się, że premedykacja melatoniną nie wymaga korekty dawki propofolu w porównaniu do premedykacji klonidyną oraz jest bezpieczna w hipotensji.
3. Premedykacja klonidyną skutkuje istotnym obniżeniem średniego ciśnienia tętniczego (MAP) oraz częstości akcji serca (HR) podczas znieczulenia ogólnego propofolem w porównaniu do premedykacji melatoniną.
4. Parametry hemodynamiczne nie wpływają na farmakokinetykę propofolu w zakresie zastosowanych dawek melatoniny i klonidyny, ponieważ istotne różnice wartości HR i MAP między badanymi grupami pacjentów nie przekładają się na występowanie różnic parametrów farmakokinetycznych propofolu.
5. Wartości parametrów AAI oraz BIS istotnie statystycznie korelują ze stężeniem propofolu w osoczu. Świadczy to o przydatności zastosowanych monitorów EEG do oceny głębokości znieczulenia ogólnego w badanych grupach pacjentów o zróżnicowanym stanie klinicznym.
6. Stosowanie różnych monitorów EEG może prowadzić do otrzymania odmiennych stężeń propofolu w osoczu podczas znieczulenia ogólnego.
7. Ocena rzeczywistego wpływu rzutu serca na farmakokinetykę i farmakodynamikę propofolu podczas zabiegów naczyniowych i kardiochirurgicznych wymaga dalszych badań z zastosowaniem ciągłego pomiaru i protokołowania rzutu serca.

## STRESZCZENIE

Propofol jest podawanym dożylnie lekiem stosowanym w znieczuleniu ogólnym i sedacji, charakteryzującym się szeregiem zalet warunkujących jego zastosowanie u pacjentów w zróżnicowanym wieku i stanie klinicznym. Zarówno zbyt głęboki poziom znieczulenia ogólnego, jak i niedoszacowanie dawki anestetyku mogą skutkować wystąpieniem poważnych zdarzeń niepożądanych, dlatego konieczna jest identyfikacja czynników wpływających na farmakokinetykę i farmakodynamikę propofolu oraz dalsza optymalizacja schematów dawkowania tego leku.

Celem pracy była ocena wpływu premedykacji ketoprofenem oraz melatoniną na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym. Ponadto analizowano zależności między wybranymi parametrami hemodynamicznymi a farmakokinetyką propofolu.

W badaniach udział wzięło łącznie 73 pacjentów w wieku 23 - 78 lat, operowanych w znieczuleniu ogólnym propofolem. We wszystkich grupach mierzono głębokość znieczulenia ogólnego przy pomocy monitora AEP lub BIS. W czasie zabiegów oraz w okresie eliminacji propofolu pobierano od pacjentów próbki krwi. Na podstawie stężeń propofolu oznaczonych w osoczu metodą HPLC, z zastosowaniem farmakokinetyki niezależnej od modelu obliczono parametry farmakokinetyczne anestetyku: AUC, AUC/D, MRT,  $t_{0,5}$ ,  $k_e$ , Cl, Cl/m.c. oraz  $V_{SS}$ .

Do pierwszego etapu badań włączono 22 pacjentów ASA III poddawanych zabiegom torakochirurgicznym z powodu raka płuc. U 9 pacjentów, poza fentanylem, zastosowano dodatkowo analgeziję wyprzedzającą w postaci podanej dożylnie dawki 100 mg ketoprofenu. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności parametrów farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych propofolu od podania NLPZ. W badanej populacji nie istniała również istotna statystycznie korelacja między stężeniem triglicerydów i cholesterolu we krwi oraz hematokrytem a klirensiem i objętością dystrybucji propofolu.

W grupie 33 pacjentów, u których ryzyko operacyjne oceniono jako ASA I/II, poddawanych zabiegom czynnościowej chirurgii wewnątrznosowej zatok przynosowych, porównywano parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne propofolu u chorych premedykowanych melatoniną (n = 19) lub klonidyną (n = 14). Melatonina wykazywała porównywalny do klonidyny wpływ na farmakokinetykę oraz efekt hipnotyczny propofolu,

co sugeruje, iż premedykacja melatoniną może nie wymagać korekty dawkowania propofolu w porównaniu do częściej dotychczas stosowanej w tym celu klonidyny. Klonidyna istotnie statystycznie silniej od melatoniny obniżała średnie ciśnienie tętnicze oraz częstość akcji serca podczas znieczulenia ogólnego propofolem. Do kontroli głębokości znieczulenia ogólnego u pacjentów Kliniki Otolaryngologii zastosowano 2 typy monitorów: AEP (n = 12) oraz BIS (n = 21). Indeks bispektralny był w badanej populacji bardziej wiarygodnym parametrem oceny głębokości hipnozy, choć indeks słuchowych potencjałów wywołanych stanowił lepszy wskaźnik momentu przejścia ze snu do stanu czuwania.

Trzeci etap badań, mający na celu ocenę wpływu parametrów hemodynamicznych na farmakokinetykę propofolu, zrealizowano z udziałem 18 pacjentów ASA III poddawanych zabiegom rekonstrukcji aorty brzusznej z powodu tętniaka (n = 9) lub pomostowania tętnic wieńcowych bez zastosowania krążenia pozaustrojowego (n = 9). Mimo istotnych statystycznie różnic między wartościami parametrów hemodynamicznych (MAP i HR) w obu grupach, klirens propofolu i względna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym nie różniły się istotnie statystycznie między badanymi populacjami. Ciężki stan pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej i Naczyń oraz złożoność i inwazyjność zabiegów operacyjnych stanowią prawdopodobne przyczyny wystąpienia odwrotnie proporcjonalnej zależności między wskaźnikiem sercowym a klirensem propofolu w tej grupie chorych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między klirensem propofolu a średnią wartością wskaźnika sercowego u pacjentów poddawanych pomostowaniu tętnic wieńcowych.

## **SUMMARY**

### **The effect of premedication with ketoprofen and melatonin on pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in patients undergoing surgery**

Propofol is an intravenous anaesthetic agent which due to its beneficial properties is used in general anaesthesia and sedation of patients of different ages and clinical conditions. Both excessive anaesthetic depth and underestimation of anaesthetic dose may result in serious adverse events, therefore identification of factors affecting pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol followed by further optimisation of dosing regimens is necessary.

The aim of the studies was to assess the impact of premedication with ketoprofen and melatonin on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of propofol in patients undergoing surgeries under general anaesthesia. Additionally, the relationships between selected haemodynamic parameters and pharmacokinetics of propofol were analysed.

Overall, 73 patients aged 23 - 78 years undergoing surgery under general anaesthesia with propofol were included in the studies. The depth of general anaesthesia was measured in all groups of patients either by means of AEP or BIS monitors. Blood samples were collected during surgery as well as in the elimination phase of propofol. The following pharmacokinetic parameters were calculated based on propofol plasma concentrations assayed by HPLC: AUC, AUC/D, MRT,  $t_{0.5}$ ,  $k_e$ , Cl, Cl/m.c.,  $V_{SS}$ .

In the first stage of the study, 22 ASA III patients scheduled for thoracic surgery due to lung cancer were enrolled. In 9 patients pre-emptive analgesia with 100 mg of ketoprofen given intravenously was administered in addition to standard fentanyl analgesia. No statistically significant effect of administration of NSAID on pharmacokinetic or pharmacodynamic parameters of propofol was observed. No statistically significant correlation between blood concentrations of triglycerides, cholesterol, hematocrit and clearance or volume of distribution of propofol was found either.

33 ASA I/II physical status patients undergoing functional endoscopic sinus surgery were studied in order to compare the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of propofol in patients premedicated with melatonin (n = 19) and clonidine (n = 14).



Melatonin demonstrated a similar effect to clonidine on pharmacokinetics and hypnotic effect of propofol which suggests that correction of propofol dosing regimen during premedication with melatonin may not be necessary in comparison to more frequently used premedication with clonidine. The mean arterial pressure and heart rate lowering effect of clonidine during propofol general anaesthesia was statistically significantly stronger than that of melatonin. Two types of monitors were used to control the anaesthetic depth in patients of Otolaryngology Clinic: AEP (n = 12) and BIS (n = 21). Bispectral index was a more reliable parameter in the assessment of hypnotic depth, although auditory evoked potentials index was a better indicator of transition between anaesthetic sleep and alertness.

In the third stage, 18 ASA III patients scheduled for abdominal aortic aneurysm repair (n = 9) or off-pump cardiopulmonary bypass surgery (n = 9) were included in the study to investigate the influence of haemodynamic parameters on pharmacokinetics of propofol. Despite statistically significant differences between the values of mean haemodynamic parameters (MAP and HR) in the two groups of patients, the clearance of propofol and its steady state volume of distribution did not differ significantly between the studied populations. Severe condition of patients of the General and Vascular Surgery Clinic as well as complexity and invasiveness of abdominal aortic surgery are the likely causes underlying inversely proportional relationship between cardiac index and clearance of propofol in this group. No statistically significant correlation between clearance of propofol and mean cardiac index value was observed in patients undergoing off-pump cardiopulmonary bypass surgery.

## PIŚMIENNICTWO

1. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005;100:4–10.
2. Arbous MS, Grobbee DE, Van Kleef JW, De Lange JJ, Spoormans HHAJM, Touw P, et al. Mortality associated with anaesthesia: A qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia* 2001;56:1141–53.
3. Guérit JM. Neuromonitoring in the operating room: Why, when, and how to monitor? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106(1):1-21.
4. Buhre W, Rossaint R. Perioperative management and monitoring in anaesthesia. *Lancet* 2003;362:1839–46.
5. Muzolf J, Onichimowski D, Podlińska I. Niezamierzony powrót świadomości w czasie znieczulenia (awareness). *Anest Ratow* 2008;2:314–9.
6. Wiczling P, Bienert A, Sobczyński P, Hartmann-Sobczyńska R, Bieda K, Marcinkowska A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in patients undergoing abdominal aortic surgery. *Pharmacol Rep* 2012;64:113–22.
7. Witkowska M, Karwacki Z, Rzaska M, Niewiadomski S, Słoniewski P. Comparison of target controlled infusion and total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl for lumbar microdiscectomy. *Anest Intens Ter* 2012;44:138–44.
8. Friedberg BL. Propofol in office-based plastic surgery. *Semin Plast Surg* 2007;21:129–32.
9. Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther* 2008;14(2):95–106.
10. Gommers D, Bakker J. Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview. *Crit Care* 2008;12 Suppl 3:S4.
11. Campagna-Slater V, Weaver DF. Anaesthetic binding sites for etomidate and propofol on a GABAA receptor model. *Neurosci Lett* 2007;418(1):28–33.
12. Bai D, Pennefather PS, MacDonald JF, Orser BA. The general anesthetic propofol slows deactivation and desensitization of GABA(A) receptors. *J Neurosci* 1999;19:10635–46.
13. Hales TG, Lambert JJ. The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurones. *Br J Pharmacol* 1991;104:619–28.

14. Reynolds JN, Maitra R. Propofol and flurazepam act synergistically to potentiate GABAA receptor activation in human recombinant receptors. *Eur J Pharmacol* 1996;314:151–6.
15. Rutkowska M, Jamontt J. Rola układu kannabinoidowego w fizjologii i patofizjologii ośrodkowego układu nerwowego. *Adv Clin Exp Med* 2005;14(6):1243–52.
16. Howlett AC. Inhibition of neuroblastoma adenylate cyclase by cannabinoid and nantradol compounds. *Life Sci* 1984;35:1803–10.
17. Childers SR, Breivogel CS. Cannabis and endogenous cannabinoid systems. *Drug Alcohol Depend* 1998;51:173–87.
18. Grasshoff C, Gillessen T. Effects of propofol on N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium increase in cultured rat cerebrocortical neurons. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:467–70.
19. De Grood PM, Ruys AH, Van Egmond J, Booij LH, Crul JF. Propofol ('Diprivan') emulsion for total intravenous anaesthesia. *Postgrad Med J* 1985;61 Suppl 3:65–9.
20. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:348–56.
21. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth Analg* 1987;66:1256–63.
22. Bienert A, Wiczling P, Grzeskowiak E, Cywiński JBJ, Kusza K. Potential pitfalls of propofol target controlled infusion delivery related to its pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacol Rep* 2012;64:782–95.
23. Levitt DG, Schnider TW. Human physiologically based pharmacokinetic model for propofol. *BMC Anesthesiol* 2005;5(1):4.
24. Morikawa N, Oishi K, Takeyama M, Noguchi T. Pharmacokinetics of propofol in elderly coronary artery bypass graft patients under total intravenous anesthesia. *Biol Pharm Bull* 2002;25(6):813–5.
25. Schüttler J, Ihmsen H. Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology* 2000 ;92(3):727–38.
26. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988;60:146–50.
27. Miner JR, Burton JH. Clinical practice advisory: Emergency department procedural sedation with propofol. *Ann Emerg Med* 2007;50(2):182–7.

28. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, Andresen C, Goodale DB, Shafer SL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology*. 1998;88(5):1170-82.
29. Morgan DJ, Campbell GA, Crankshaw DP. Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:144-8.
30. Campbell GA, Morgan DJ, Kumar K, Crankshaw DP. Extended blood collection period required to define distribution and elimination kinetics of propofol. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:187-90.
31. Albanese J, Martin C, Lacarelle B, Saux P, Durand A, Gouin F. Pharmacokinetics of long-term propofol infusion used for sedation in ICU patients. *Anesthesiology* 1990;73:214-7.
32. Hiraoka H, Yamamoto K, Okano N, Morita T, Goto F, Horiuchi R. Changes in drug plasma concentrations of an extensively bound and highly extracted drug, propofol, in response to altered plasma binding. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75(4):324-30.
33. Wilkinson GR, Shand DG. Commentary: a physiological approach to hepatic drug clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:377-90.
34. Dawidowicz AL, Kalitýński R, Kobielski M, Pieniądz J. Influence of propofol concentration in human plasma on free fraction of the drug. *Chem-Biol Interact* 2006;159(2):149-55.
35. De la Fuente L, Lukas JC, Vázquez JA, Jauregizar N, Calvo R, Suárez E. "In vitro" binding of propofol to serum lipoproteins in thyroid dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:615-9.
36. De la Fuente L, Lukas JC, Jauregizar N, Vázquez JA, Calvo R, Suárez E. Prediction of unbound propofol concentrations in a diabetic population. *Ther Drug Monit* 2002;24(6): 689-95.
37. Costela JL, Jimenez R, Calvo R, Suarez E, Carlos R. Serum protein binding of propofol in patients with renal failure or hepatic cirrhosis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(6):741-5.
38. Altmayer P, Büch U, Büch HP. Propofol binding to human blood proteins. *Arzneimittelforschung* 1995;45:1053-6.
39. Servin F, Desmonts JM, Haberer JP, Cockshott ID, Plummer GF, Farinotti R. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1988;69:887-91.
40. Mazoit JX, Samii K. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:35-42.

41. Zamacona MK, Suárez E, García E, Aguirre C, Calvo R. The significance of lipoproteins in serum binding variations of propofol. *Anesth Analg* 1998;87(5): 1147–51.
42. Rolan PE. Plasma protein binding displacement interactions - why are they still regarded as clinically important? *Br J Clin Pharmacol* 1994;37(2):125–8.
43. Hiraoka H, Yamamoto K, Miyoshi S, Morita T, Nakamura K, Kadoi Y, et al. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:176–82.
44. Lange H, Stephan H, Rieke H, Kellermann M, Sonntag H, Bircher J. Hepatic and extrahepatic disposition of propofol in patients undergoing coronary bypass surgery. *Br J Anaesth* 1990;64:563–70.
45. Takizawa D, Sato E, Hiraoka H, Tomioka a, Yamamoto K, Horiuchi R, et al. Changes in apparent systemic clearance of propofol during transplantation of living related donor liver. *Br J Anaesth* 2005;95(5):643–7.
46. Court MH, Duan SX, Hesse LM, Venkatakrishnan K, Greenblatt DJ. Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology* 2001;94:110–9.
47. Vree TB, Lagerwerf AJ, Bleeker CP, de Grood PM. Direct high-performance liquid chromatography determination of propofol and its metabolite quinol with their glucuronide conjugates and preliminary pharmacokinetics in plasma and urine of man. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999;721(2):217–28.
48. Favetta P, Degoute CS, Perdrix JP, Dufresne C, Boulieu R, Guitton J. Propofol metabolites in man following propofol induction and maintenance. *Br J Anaesth* 2002;88(5):653–8.
49. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Knott S, Ruane RJ. Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of <sup>14</sup>C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit. *Xenobiotica* 1991;21:1243–56.
50. Bleeker C, Vree T, Lagerwerf A, Willems-van Bree E. Recovery and long-term renal excretion of propofol, its glucuronide, and two di-isopropylquinol glucuronides after propofol infusion during surgery. *Br J Anaesth* 2008;101:207–12.
51. Cockshott ID, Briggs LP, Douglas EJ, White M. Pharmacokinetics of propofol in female patients. Studies using single bolus injections. *Br J Anaesth* 1987;59:1103–10.
52. Veroli P, O’Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH, Farinotti R, Ecoffey C. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1992;68:183–6.

53. Favetta P, Guitton J, Degoute CS, Van Daele L, Bouliou R. High-performance liquid chromatographic assay to detect hydroxylate and conjugate metabolites of propofol in human urine. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000;742:25–35.
54. Raouf AA, van Obbergh LJ, de Ville de Goyet J, Verbeeck RK. Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: possible contribution of gut wall and kidney. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50(1-2):91–6.
55. He YL, Ueyama H, Tashiro C, Mashimo T, Yoshiya I. Pulmonary disposition of propofol in surgical patients. *Anesthesiology* 2000;93(4):986–91.
56. Dawidowicz AL, Fornal E, Mardarowicz M, Fijalkowska A. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology* 2000;93(4):992–7.
57. Vuyk J, Lichtenbelt BJ, Olofsen E, van Kleef JW, Dahan A. Mixed-effects modeling of the influence of midazolam on propofol pharmacokinetics. *Anesth Analg* 2009;108:1522–30.
58. McKeage K, Perry CM. Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs* 2003;17:235–72.
59. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, Moayeri A. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium. *Anesth Analg* 1995;80(5):1007–14.
60. Szalek E, Smuszkiewicz P, Grześkowiak E. Farmakokinetyka leków stosowanych w anestezjologii. *Anest Ratow* 2007;3:156–64.
61. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334–41.
62. McFarlan CS, Anderson BJ, Short TG. The use of propofol infusions in paediatric anaesthesia: a practical guide. *Paediatr Anaesth* 1999;9:209–16.
63. Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmots JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 1993;78(4):657–65.
64. Cowley NJ, Hutton P, Clutton-Brock TH. Assessment of the performance of the Marsh model in effect site mode for target controlled infusion of propofol during the maintenance phase of general anaesthesia in an unselected population of neurosurgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 2013; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23962821>
65. Chidambaran V, Sadhasivam S, Diepstraten J, Esslinger H, Cox S, Schnell BM, et al. Evaluation of propofol anesthesia in morbidly obese children and adolescents. *BMC Anesthesiol* 2013;13:8. <http://www.biomedcentral.com/1471-2253/13/8>

66. Wieczorowska-Tobis K, Grześkowiak E, Józwiak A. Zmiany metabolizmu leków w starzeniu oraz ich nasilenie w wybranych stanach chorobowych. Farmakoterapia geriatryczna. Wydanie 1. Wydawnictwo Akademia Medycyny, Warszawa 2008.
67. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009;41:67–76.
68. Rigby-Jones AE, Sneyd JR. Propofol and children - what we know and what we do not know. *Paediatr Anaesth* 2010;21:1–9.
69. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D, Dubois MY, et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology* 1994;80:104–22.
70. Murat I, Billard V, Vernois J, Zaouter M, Marsol P, Souron R, et al. Pharmacokinetics of propofol after a single dose in children aged 1-3 years with minor burns. Comparison of three data analysis approaches. *Anesthesiology* 1996;84:526–32.
71. Allegaert K, de Hoon J, Verbesselt R, Naulaers G, Murat I. Maturational pharmacokinetics of single intravenous bolus of propofol. *Paediatr Anaesth* 2007;17:1028–34.
72. Allegaert K. Is propofol the perfect hypnotic agent for procedural sedation in neonates? *Curr Clin Pharmacol* 2009;4:84–6.
73. Nordström O, Sandin R. Recall during intermittent propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1996;76:699–701.
74. Veselis RA, Pryor KO, Reinsel RA, Mehta M, Pan H, Johnson R. Low-dose propofol-induced amnesia is not due to a failure of encoding: left inferior prefrontal cortex is still active. *Anesthesiology* 2008;109:213–24.
75. Veselis RA, Reinsel RA, Feshchenko VA, Johnson R. Information loss over time defines the memory defect of propofol: a comparative response with thiopental and dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2004;101(4):831–41.
76. Matsuo M, Ayuse T, Oi K, Kataoka Y. Propofol produces anticonflict action by inhibiting 5-HT release in rat dorsal hippocampus. *Neuroreport* 1997;8:3087–90.
77. Grouzmann E, Borgeat A, Fathi M, Gaillard RC, Ravussin P. Plasma and cerebrospinal fluid concentration of neuropeptide Y, serotonin, and catecholamines in patients under propofol or isoflurane anesthesia. *Can J Physiol Pharmacol* 2000;78:100–7.
78. Dam M, Ori C, Pizzolato G, Ricchieri GL, Pellegrini A, Giron GP, et al. The effects of propofol anesthesia on local cerebral glucose utilization in the rat. *Anesthesiology* 1990;73:499–505.

79. Ergün R, Akdemir G, Sen S, Taşçi A, Ergüngör F. Neuroprotective effects of propofol following global cerebral ischemia in rats. *Neurosurg Rev* 2002;25:95–8.
80. Kochs E, Hoffman WE, Werner C, Thomas C, Albrecht RF, Schulte Am Esch J. The effects of propofol on brain electrical activity, neurologic outcome, and neuronal damage following incomplete ischemia in rats. *Anesthesiology* 1992;76:245–52.
81. Adembri C, Venturi L, Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective effects of propofol in acute cerebral injury. *CNS Drug Rev* 2007;13:333–51.
82. Li J, Han B, Ma X, Qi S. The effects of propofol on hippocampal caspase-3 and Bcl-2 expression following forebrain ischemia-reperfusion in rats. *Brain Res* 2010;1356:11–23.
83. Xi H-J, Zhang T-H, Tao T, Song C-Y, Lu S-J, Cui X-G, et al. Propofol improved neurobehavioral outcome of cerebral ischemia-reperfusion rats by regulating Bcl-2 and Bax expression. *Brain Res* 2011;1410:24–32.
84. Cui D, Wang L, Jiang W, Qi A, Zhou Q, Zhang X. Propofol prevents cerebral ischemia-triggered autophagy activation and cell death in the rat hippocampus through the NF-κB/p53 signaling pathway. *Neuroscience* 2013;246:117-32.
85. Bilotta F, Gelb AW, Stazi E, Titi L, Paoloni FP, Rosa G. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2013;110 Suppl 1:i113-20.
86. Huggins NJ. “Diprifusor” for neurosurgical procedures. *Anaesthesia* 1998;53 Suppl 1:53–5.
87. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth* 1992;68:613–8.
88. Kahraman S, Demiryurek AT. Propofol is a peroxynitrite scavenger. *Anesth Analg* 1997;84:1127–9.
89. Sánchez-Conde P, Rodríguez-López JM, Nicolás JL, Lozano FS, García-Criado FJ, Cascajo C, et al. The comparative abilities of propofol and sevoflurane to modulate inflammation and oxidative stress in the kidney after aortic cross-clamping. *Anesth Analg* 2008;106:371–378.
90. Lee YM, Shin JW, Lee EH, Moon Y, Seo YJ, Kim JY, et al. Protective effects of propofol against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human kidney proximal tubular cells. *Korean J Anesthesiol* 2012;63(5):441–6.
91. Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E, Perrea D, Klonaris C, Katsargyris A, et al. Propofol: a review of its non-anaesthetic effects. *Eur J Pharmacol* 2009;605(1-3):1–8.



92. Conti G, Dell'Utri D, Vilardi V, De Blasi RA, Pelaia P, Antonelli M, et al. Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;31(1):105–9.
93. Kwon MA, Kim SK, Jeon DG, Song JK, Kim WI. The effect of additional propofol on intubation conditions. *J Clin Anesth* 2010;22:603–7.
94. Cheng EY, Mazzeo AJ, Bosnjak ZJ, Coon RL, Kampine JP. Direct relaxant effects of intravenous anesthetics on airway smooth muscle. *Anesth Analg* 1996;83:162–8.
95. Hashiba E, Hirota K, Suzuki K, Matsuki A. Effects of propofol on bronchoconstriction and bradycardia induced by vagal nerve stimulation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1059–63.
96. Brown RH, Wagner EM. Mechanisms of bronchoprotection by anesthetic induction agents: propofol versus ketamine. *Anesthesiology* 1999;90:822–8.
97. Pak HJ, Lee WH, Ji SM, Choi YH. Effect of a small dose of propofol or ketamine to prevent coughing and laryngospasm in children awakening from general anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2011;60:25–9.
98. Schilling T, Kozian A, Kretzschmar M, Huth C, Welte T, Buhling F, et al. Effects of propofol and desflurane anaesthesia on the alveolar inflammatory response to one-lung ventilation. *Br J Anaesth* 2007;99:368–75.
99. Szulc R, Taeger K, Jurczyk W, Harth M, Sobczyński P, Sobieszczyk S, et al. Skażenie środowiska sal operacyjnych wziewnymi środkami znieczulenia. Ocena stanu w Akademii Medycznej w Poznaniu. *Now Lek* 1998;5(67):671–90.
100. Byhahn C, Wilke HJ, Westphal K. Occupational exposure to volatile anaesthetics - Epidemiology and approaches to reducing the problem. *CNS Drugs* 2001;15:197–215.
101. Fourcade O, Simon M-F, Litt L, Samii K, Chap H. Propofol inhibits human platelet aggregation induced by proinflammatory lipid mediators. *Anesth Analg* 2004;99:393–398.
102. Gan TJ, Glass PS, Howell ST, Canada AT, Grant AP, Ginsberg B. Determination of plasma concentrations of propofol associated with 50% reduction in postoperative nausea. *Anesthesiology* 1997;87:779–84.
103. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Saiah M, Rifat K. Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg* 1992;74(4):539–41.
104. Ewalenko P, Janny S, Dejonckheere M, Andry G, Wyns C. Antiemetic effect of subhypnotic doses of propofol after thyroidectomy. *Br J Anaesth* 1996;77(4):463–7.
105. Borgeat A, Stirnemann HR. Antiemetic effect of propofol. *Anaesthesist* 1998;47(11):918–24.

106. Cavazzuti M, Porro CA, Barbieri A, Galetti A. Brain and spinal cord metabolic activity during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1991;66:490–5.
107. Barann M, Dilger JP, Bönisch H, Göthert M, Dybek A, Urban BW. Inhibition of 5-HT<sub>3</sub> receptors by propofol: equilibrium and kinetic measurements. *Neuropharmacology* 2000;39:1064–74.
108. Fujii Y, Nakayama M, Nakano M. Propofol alone and combined with dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting in adult Japanese patients having third molars extracted. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46(3):207–10.
109. Fujii Y, Uemura A, Nakano M. Small dose of propofol for preventing nausea and vomiting after third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2002;60(11):1246–9.
110. Fujii Y, Nakayama M. Prevention of postoperative nausea and vomiting with a small dose of propofol alone and combined with dexamethasone in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A prospective, randomized, double-blind study. *Surg Endosc* 2008;22(5):1268–71.
111. Erdem AF, Yoruk O, Alici HA, Cesur M, Atalay C, Altas E, et al. Subhypnotic propofol infusion plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone for the prevention of vomiting in children after tonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2008;18:878–83.
112. Helmy SA, Al-Attayah RJ. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. *Anaesthesia* 2001;56(1):4–8.
113. Herr DL, Kelly K, Hall JB, Ulatowski J, Fulda GJ, Cason B, et al. Safety and efficacy of propofol with EDTA when used for sedation of surgical intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 4:S452-62.
114. Scott RP, Saunders DA, Norman J. Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia*. 1988;43(6):492–4.
115. Jalota L, Kalira V, George E, Shi Y-Y, Hornuss C, Radke O, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2011;342:d1110.
116. Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, et al. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg* 2005;101(3):622–8.
117. Kamijo Y, Goto H, Nakazawa K, Benson KT, Arakawa K. Arterial baroreflex attenuation during and after continuous propofol infusion. *Can J Anaesth* 1992;39:987–91.
118. Sato M, Tanaka M, Umehara S, Nishikawa T. Baroreflex control of heart rate during and after propofol infusion in humans. *Br J Anaesth* 2005;94:577–81.

119. Tramèr MR, Moore RA, McQuay HJ. Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. *Br J Anaesth* 1997;78:642–51.
120. Yamanoue T, Brum JM, Estafanous FG. Vasodilation and mechanism of action of propofol in porcine coronary artery. *Anesthesiology* 1994;81(2):443-51.
121. Pagel PS, Warltier DC. Negative inotropic effects of propofol as evaluated by the regional preload recruitable stroke work relationship in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1993;78:100–8.
122. Muzi M, Berens RA, Ebert TJ, Kampine JP. Venodilation contributes to propofol-mediated hypotension in humans. *Anesth Analg* 1992;74(6):877–83.
123. Pensado A, Molins N, Alvarez J. Effects of propofol on mean arterial pressure and systemic vascular resistance during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37(5):498–501.
124. Mayer N, Legat K, Weinstabl C, Zimpfer M. Effects of propofol on the function of normal, collateral-dependent, and ischemic myocardium. *Anesth Analg* 1993;76:33–9.
125. Cook DJ, Housmans PR. Mechanism of the negative inotropic effect of propofol in isolated ferret ventricular myocardium. *Anesthesiology* 1994;80:859–71.
126. Fassel J, High KM, Stephenson ER, Yarotsky V, Elmslie KS. The intravenous anesthetic propofol inhibits human L-type calcium channels by enhancing voltage-dependent inactivation. *J Clin Pharmacol* 2011;51:719–30.
127. Jain U. Perioperative use of propofol for cardiac surgery. *J Clin Anesth* 1996;(8):61S–66S.
128. Bach A, Motsch J. Infectious risks associated with the use of propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:1189–96.
129. Sklar G. Propofol and postoperative infections. *Ann Pharmacother* 1997;(12):1521–3.
130. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, Arduino MJ, Villarino ME, Perrotta DM, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med* 1995;333:147–54.
131. McNeil MM, Lasker BA, Lott TJ, Jarvis WR. Postsurgical *Candida albicans* infections associated with an extrinsically contaminated intravenous anesthetic agent. *J Clin Microbiol* 1999;37:1398–403.
132. Tessler M, Dascal A, Gioseffini S, Miller M, Mendelson J. Growth curves of *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, and *Moraxella osloensis* in propofol and other media. *Can J Anaesth* 1992;39:509–11.

133. Jansson JR, Fukada T, Ozaki M, Kimura S. Propofol EDTA and reduced incidence of infection. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:362–8.
134. Barr J, Zaloga GP, Haupt MT, Weinmann M, Murray MJ, Bandi V, et al. Cation metabolism during propofol sedation with and without EDTA in patients with impaired renal function. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 4:S433–42.
135. Higgins TL, Murray M, Kett DH, Fulda G, Kramer KM, Gelmont D, et al. Trace element homeostasis during continuous sedation with propofol containing EDTA versus other sedatives in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 4:S413-21.
136. Abraham E, Papadakos PJ, Tharratt RS, Hall JB, Williams GJ. Effects of propofol containing EDTA on mineral metabolism in medical ICU patients with pulmonary dysfunction. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 4:S422-32.
137. Wahr J, Vender J, Gilbert HC, Spiess B, Horrow JC, Maddi R. Effect of propofol with and without EDTA on haemodynamics and calcium and magnesium homeostasis during and after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2000;26 Suppl 4:S443-51.
138. Cohen IT, Hannallah RS, Goodale DB. The clinical and biochemical effects of propofol infusion with and without EDTA for maintenance anesthesia in healthy children undergoing ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2001;93(1):106–11.
139. Devlin JW, Lau AK, Tanios MA. Propofol-associated hypertriglyceridemia and pancreatitis in the intensive care unit: an analysis of frequency and risk factors. *Pharmacotherapy* 2005;25:1348–52.
140. McKeage K, Perry CM. Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs* 2003;17:235–72.
141. Balasubramaniam B, Park GR. Sexual hallucinations during and after sedation and anaesthesia. *Anaesthesia* 2003;58:549–53.
142. Martínez Villar ML, d'Este González JP, Arén Frontera JJ. Erotic hallucinations associated with the use of propofol. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2000;47(2):90–2.
143. Kent E, Bacon D, Harrison P, Lema M. Sexual illusions and propofol sedation. *Anesthesiology* 1992;5(77):1037–8.
144. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992;305(6854):613–6.
145. Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J. Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 2001;357:606–7.

146. Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC, Kruijswijk JE, Smet AMGA De, Kalkman CJ. Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001;357(9250):117-8.
147. Fudickar A, Bein B. Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva Anesthesiol* 2009;75:339-44.
148. Jouven X, Charles M A, Desnos M, Ducimetiere P. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population. *Circulation* 2001;104(7):756-61.
149. Schenkman KA, Yan S. Propofol impairment of mitochondrial respiration in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy. *Crit Care Med* 2000;28:172-7.
150. Branca D, Roberti MS, Vincenti E, Scutari G. Uncoupling effect of the general anesthetic 2,6-diisopropylphenol in isolated rat liver mitochondria. *Arch Biochem Biophys* 1973;158:517-21.
151. Grześkowiak E. Niedożywienie szpitalne - cicha epidemia XXI wieku. *Farmacja Szpitalna w Polsce i na Świecie* 2007;1(2):17-22.
152. Matta B, Menon D. Severe head injury in the United Kingdom and Ireland: a survey of practice and implications for management. *Crit Care Med* 1996;24:1743-8.
153. Vuyk J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between opioids and propofol. *J Clin Anesth* 1997;9(6 Suppl):23S-26S.
154. Pavlin DJ, Coda B, Shen DD, Tschanz J, Nguyen Q, Schaffer R, et al. Effects of combining propofol and alfentanil on ventilation, analgesia, sedation, and emesis in human volunteers. *Anesthesiology* 1996;84(1):23-37.
155. Bienert A, Zaba Z, Grzeskowiak E, Kusza K, Grabowski T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol during propofol-alfentanil and propofol-remifentanil total intravenous anaesthesia monitored by spectral frequency index. *Med Sci Monit* 2009;15(10):PI47-53.
156. Mertens MJ, Olofsen E, Burm AGL, Bovill JG, Vuyk J. Mixed-effects modeling of the influence of alfentanil on propofol pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2004;100(4):795-805.
157. Janicki PK, James MF, Erskine WA. Propofol inhibits enzymatic degradation of alfentanil and sufentanil by isolated liver microsomes in vitro. *Br J Anaesth* 1992;68:311-2.
158. McKillop D, Wild MJ, Butters CJ, Simcock C. Effects of propofol on human hepatic microsomal cytochrome P450 activities. *Xenobiotica* 1998;28:845-53.
159. Klees TM, Sheffels P, Dale O, Kharasch ED. Metabolism of alfentanil by cytochrome p4503a (cyp3a) enzymes. *Drug Metab Dispos* 2005;33:303-11.

160. Tateishi T, Krivoruk Y, Ueng YF, Wood AJ, Guengerich FP, Wood M. Identification of human liver cytochrome P-450 3A4 as the enzyme responsible for fentanyl and sufentanil N-dealkylation. *Anesth Analg* 1996;82:167–72.
161. Vuyk J, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG. Performance of computer-controlled infusion of propofol: an evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. *Anesth Analg* 1995;81:1275–82.
162. Hamaoka N, Oda Y, Hase I, Mizutani K, Nakamoto T, Ishizaki T, et al. Propofol decreases the clearance of midazolam by inhibiting CYP3A4: an in vivo and in vitro study. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66(2):110–7.
163. Lichtenbelt BJ, Olofsen E, Dahan A, van Kleef JW, Struys MMRF, Vuyk J. Propofol reduces the distribution and clearance of midazolam. *Anesth Analg* 2010;110:1597–606.
164. Inomata S, Nagashima A, Osaka Y, Kazama T, Tanaka E, Sato S, et al. Propofol inhibits lidocaine metabolism in human and rat liver microsomes. *J Anesth* 2003;17(4):246–50.
165. Osaka Y, Inomata S, Tanaka E, Nakamura T, Honda K, Miyabe M, et al. Effect of propofol on ropivacaine metabolism in human liver microsomes. *J Anesth* 2006;20(1):60–3.
166. Le Guellec C, Lacarelle B, Villard PH, Point H, Catalin J, Durand A. Glucuronidation of propofol in microsomal fractions from various tissues and species including humans: effect of different drugs. *Anesth Analg* 1995;81:855–61.
167. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001;86(4):523–7.
168. Smith C, McEwan AI, Jhaveri R, Wilkinson M, Goodman D, Smith LR, et al. The interaction of fentanyl on the Cp50 of propofol for loss of consciousness and skin incision. *Anesthesiology* 1994;81(4):820–828.
169. Vuyk J, Lim T, Engbers FH, Burm AG, Vletter AA, Bovill JG. The pharmacodynamic interaction of propofol and alfentanil during lower abdominal surgery in women. *Anesthesiology* 1995;83(1):8–22.
170. Senturk M, Pembeci K, Menda F, Ozkan T, Gucyetmez B, Tugrul M, et al. Effects of intramuscular administration of lidocaine or bupivacaine on induction and maintenance doses of propofol evaluated by bispectral index. *Br J Anaesth* 2002;89(6):849–52.
171. Ben-Shlomo I, Tverskoy M, Fleyshman G, Cherniavsky G. Hypnotic effect of i.v. propofol is enhanced by i.m. administration of either lignocaine or bupivacaine. *Br J Anaesth* 1997;78(4):375–7.

172. Reinhart DJ, Grum DR, Berry J, Lensch D, Marchbanks CR, Zsigmond E. Outpatient general anesthesia: a comparison of a combination of midazolam plus propofol and propofol alone. *J Clin Anesth* 1997;9(2):130–7.
173. Kerker A, Hardt C, Schlieff H-E, Dumoulin FL. Combined sedation with midazolam/propofol for gastrointestinal endoscopy in elderly patients. *BMC Gastroenterol* 2010;10:11 doi: 10.1186/1471-230X-10-11.
174. Naguib M, Samarkandi AH, Moniem MA, Mansour EE-D, Alshaer AA, Al-Ayyaf HA, et al. The effects of melatonin premedication on propofol and thiopental induction dose-response curves: a prospective, randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 2006;103:1448–52.
175. Naguib M, Gottumukkala V, Goldstein PA. Melatonin and anesthesia: a clinical perspective. *J Pineal Res* 2007;42:12–21.
176. Kostowski W, Herman Z. *Farmakologia - podstawy farmakoterapii*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004.
177. White PF. *Textbook of intravenous anesthesia*. Williams & Wilkins, Baltimore 1997.
178. Wilhelm W, Kreuer S. The place for short-acting opioids: special emphasis on remifentanyl. *Crit Care* 2008;12 Suppl 3:S5.
179. Egan TD, Lemmens HJ, Fiset P, Hermann DJ, Muir KT, Stanski DR, et al. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanyl (GI87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993;79:881–92.
180. Kurosawa S. Anesthesia in patients with cancer disorders. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;25(3):376–84.
181. Aceto P, Perilli V, Lai C, Sacco T, Ancona P, Gasperin E, et al. Update on post-traumatic stress syndrome after anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:1730–7.
182. Nunes RR, Chaves IMM, de Alencar JCG, Franco SB, de Oliveira YGBR, de Menezes DGA. Bispectral index and other processed parameters of electroencephalogram: an update. *Rev Bras Anesthesiol* 2012;62:105–17.
183. Muralidhar K, Banakal S, Murthy K, Garg R, Rani GR, Dinesh R. Bispectral index-guided anaesthesia for off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Card Anaesth* 2008;11(2):105–10.
184. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89(4):980–1002.
185. Anderson RE, Barr G, Jakobsson JG. Correlation between AAI-index and the BIS-index during propofol hypnosis: a clinical study. *J Clin Monit Comput* 2002;17(6):325–9.

186. Johansen JW. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:81–99.
187. Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 1996;84(1):64–9.
188. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9423):1757–63.
189. Ekman A, Lindholm M-L, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48(1):20–6.
190. Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000;93(5):1336–44.
191. Gan TJ, Glass PS, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, et al. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997;87(4):808–15.
192. Klopman MA, Sebel PS. Cost-effectiveness of bispectral index monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:177–81.
193. Rampil IJ, Kim JS, Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI. Bispectral EEG index during nitrous oxide administration. *Anesthesiology* 1998;89(3):671–7.
194. Friedberg BL. The effect of a dissociative dose of ketamine on the bispectral index (BIS) during propofol hypnosis. *J Clin Anesth* 1999;11(1):4–7.
195. Goto T, Nakata Y, Saito H, Ishiguro Y, Niimi Y, Suwa K, et al. Bispectral analysis of the electroencephalogram does not predict responsiveness to verbal command in patients emerging from xenon anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000;85(3):359–63.
196. Rampil IJ, King BS. Volatile anesthetics depress spinal motor neurons. *Anesthesiology* 1996;85:129–34.
197. Hemmerling TM, Desrosiers M. Interference of electromagnetic operating systems in otorhinolaryngology surgery with bispectral index monitoring. *Anesth Analg* 2003;96(6):1698–1699.
198. Thornton C, Konieczko K, Jones JG, Jordan C, Doré CJ, Heneghan CP. Effect of surgical stimulation on the auditory evoked response. *Br J Anaesth* 1988;60:372–8.
199. Thornton C, Sharpe RM. Evoked responses in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998;81:771–81.
200. Huang YY, Chu YC, Chang KY, Wang YC, Chan KH, Tsou MY. Performance of AEP Monitor/2-derived composite index as an indicator for depth of sedation with



- midazolam and alfentanil during gastrointestinal endoscopy. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24(3):252–7.
201. Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. A comparison of the clinical usefulness of three different electroencephalogram monitors: Bispectral Index, processed electroencephalogram, and Alaris auditory evoked potentials. *Anesth Analg* 2004;98(5):1341–5.
  202. Rudner R, Jałowicki P, Kawecki P. Anestezjologia a nowoczesne techniki elektroencefalograficzne. *Anestezjol Intens Ter* 2001;4:253–60.
  203. Hirota K. Special cases: ketamine, nitrous oxide and xenon. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:69–79.
  204. Doi M, Gajraj RJ, Mantzaridis H, Kenny GN. Relationship between calculated blood concentration of propofol and electrophysiological variables during emergence from anaesthesia: comparison of bispectral index, spectral edge frequency, median frequency and auditory evoked potential index. *Br J Anaesth* 1997;78:180–4.
  205. Klasyfikacja stanu pacjenta według Amerykańskiego Towarzystwa Anestezjologicznego. <http://www.asahq.org/Home/For-Members/Clinical-Information/ASA-Physical-Status-Classification-System>. Data wejścia: 16.08.2014.
  206. Short TG, Chui PT. Propofol and midazolam act synergistically in combination. *Br J Anaesth* 1991;67(5):539–45.
  207. Reimann FM, Samson U, Derad I, Fuchs M, Schiefer B, Stange EF. Synergistic sedation with low-dose midazolam and propofol for colonoscopies. *Endoscopy* 2000;32(3):239–44.
  208. De Oliveira GS, Castro-Alves LJ, Chang R, Yaghmour E, McCarthy RJ. Systemic metoclopramide to prevent postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis without Fujii's studies. *Br J Anaesth* 2012;109:688–97.
  209. Erhan Y, Erhan E, Aydede H, Yumus O, Yentur A. Ondansetron, granisetron, and dexamethasone compared for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy : A randomized placebo-controlled study. *Surg Endosc* 2008;22:1487–92.
  210. Biswas BN, Rudra A, Mandal SK. Comparison of ondansetron, dexamethasone, ondansetron plus dexamethasone and placebo in the prevention of nausea and vomiting after laparoscopic tubal ligation. *J Indian Med Assoc* 2003;101(11):638-42.
  211. Safavi MR, Honarmand A. Low dose intravenous midazolam for prevention of PONV, in lower abdominal surgery--preoperative vs intraoperative administration. *Middle East J Anesthesiol* 2009;20:75–81.

212. Riad W, Altaf R, Abdulla A, Oudan H. Effect of midazolam, dexamethasone and their combination on the prevention of nausea and vomiting following strabismus repair in children. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:697–701.
213. Jaworek J, Brzozowski T, Konturek SJ. Melatonin as an organoprotector in the stomach and the pancreas. *J Pineal Res* 2005;38:73–83.
214. Metabolizm tryptofanu.  
[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Tryptophan\\_metabolism.png](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Tryptophan_metabolism.png).  
Data wejścia: 21.08.2014.
215. Ferry G, Ubeaud C, Lambert PH, Bertin S, Cogé F, Chomarat P, et al. Molecular evidence that melatonin is enzymatically oxidized in a different manner than tryptophan: investigations with both indoleamine 2,3-dioxygenase and myeloperoxidase. *Biochem J* 2005;388:205–15.
216. Capuzzo M, Zanardi B, Schiffino E, Buccoliero C, Gragnaniello D, Bianchi S, et al. Melatonin does not reduce anxiety more than placebo in the elderly undergoing surgery. *Anesth Analg* 2006;103:121–3.
217. Crougths RJ, de Bruin TW. Melatonin and jet lag. *Neth J Med* 1996;49:164–6.
218. Cavallo A, Good W V, Douglas Ris M, Succop P. Dose response to melatonin treatment for disordered sleep rhythm in a blind child. *Sleep Med* 2002;3(2):159–61.
219. Turkistani A, Abdullah KM, Al-Shaer AA, Mazen KF, Alkatheri K. Melatonin premedication and the induction dose of propofol. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:399–402.
220. Yon JH, Carter LB, Reiter RJ, Jevtovic-Todorovic V. Melatonin reduces the severity of anesthesia-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain. *Neurobiol Dis* 2006;21:522–30.
221. Shavali S, Ho B, Govitrapong P, Sawlom S, Ajjimaporn A, Klongpanichapak S, et al. Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of beta-endorphin an endogenous opioid. *Brain Res Bull* 2005;64:471–9.
222. Ismail SA, Mowafi HA. Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. *Anesth Analg* 2009;108:1146–51.
223. Wang F, Li J, Wu C, Yang J, Xu F, Zhao Q. The GABA(A) receptor mediates the hypnotic activity of melatonin in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;74:573–8.
224. DeMuro RL, Nafziger AN, Blask DE, Menhinick AM, Bertino JS. The absolute bioavailability of oral melatonin. *J Clin Pharmacol* 2000;40(7):781–4.

225. Almenrader N, Haiberger R, Passariello M. Steal induction in preschool children: is melatonin as good as clonidine? A prospective, randomized study. *Paediatr Anaesth* 2013;23:328–33.
226. Lane EA, Moss HB. Pharmacokinetics of melatonin in man: first pass hepatic metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:1214–6.
227. Waldhauser F, Waldhauser M, Lieberman HR, Deng MH, Lynch HJ, Wurtman RJ. Bioavailability of oral melatonin in humans. *Neuroendocrinology* 1984;39:307–13.
228. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997;336:186–95.
229. Seabra ML, Bignotto M, Pinto LR, Tufik S. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res* 2000;29(4):193–200.
230. Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, Abrishami A, Chung F. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: a qualitative systematic review of randomized trials. *Anesthesiology* 2010;113:968–76.
231. Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na Terenie Rzeczypospolitej Polskiej. [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2014/45/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf). Data wejścia 2.09.2014.
232. Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Ives JR, Dollins AB, Morabito C, et al. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57(5):552–8.
233. Ionescu D, Budescu C, Ilie A, Acalovschi I. Melatonin as premedication for laparoscopic cholecystectomy: a double-blind, placebo-controlled study: Scientific letter. *South African J Anaesth Analg* 2008;57:8–11.
234. Naguib M, Samarkandi AH. Premedication with melatonin: a double-blind, placebo-controlled comparison with midazolam. *Br J Anaesth* 1999;82(6):875–80.
235. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of  $\alpha_2$ -adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93:1345–9.
236. Basker S, Singh G, Jacob R. Clonidine in paediatrics - a review. *Indian J Anaesth* 2009;53:270–80.
237. Larsson P, Nordlinder A, Bergendahl HTG, Lönnqvist PA, Eksborg S, Almenrader N, et al. Oral bioavailability of clonidine in children. *Paediatr Anaesth* 2011;21:335–40.
238. Keränen A, Nykänen S, Taskinen J. Pharmacokinetics and side-effects of clonidine. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;13:97–101.
239. Potts AL, Larsson P, Eksborg S, Warman G, Lönnqvist PA, Anderson BJ. Clonidine disposition in children: a population analysis. *Paediatr Anaesth* 2007;17(10):924–33.

240. Higuchi H, Adachi Y, Arimura S, Nitahara K, Satoh T. Oral clonidine premedication reduces the EC50 of propofol concentration for laryngeal mask airway insertion in male patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(4):372–7.
241. Higuchi H, Adachi Y, Dahan A, Olofsen E, Arimura S, Mori T, et al. The interaction between propofol and clonidine for loss of consciousness. *Anesth Analg* 2002;84(4):886–891.
242. Imai Y, Mammoto T, Murakami K, Kita T, Sakai T, Kagawa K, et al. The effects of preanesthetic oral clonidine on total requirement of propofol for general anesthesia. *J Clin Anesth* 1998;10(8):660–5.
243. Singh S, Arora K. Effect of oral clonidine premedication on perioperative haemodynamic response and postoperative analgesic requirement for patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Indian J Anaesth* 2011;55:26–30.
244. Higuchi H, Adachi Y, Arimura S, Ogata M, Satoh T. Oral clonidine premedication reduces the awakening concentration of propofol. *Anesth Analg* 2002;94(3):619–614.
245. Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T. Oral clonidine premedication reduces the awakening concentration of isoflurane. *Anesth Analg* 1998;86(2):410–3.
246. Schmidt AP, Valinetti EA, Bandeira D, Bertacchi MF, Simões CM, Auler JOC. Effects of preanesthetic administration of midazolam, clonidine, or dexmedetomidine on postoperative pain and anxiety in children. *Paediatr Anaesth* 2007;17:667–74.
247. Dahmani S, Brasher C, Stany I, Golmard J, Skhiri A, Bruneau B, et al. Premedication with clonidine is superior to benzodiazepines. A meta analysis of published studies. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:397–402.
248. Jamali F, Brocks DR. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:197–217.
249. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol* 2008;8:11 doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
250. Wnęk W, Zajączkowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J, Korbut R. Influence of pre-operative ketoprofen administration (preemptive analgesia) on analgesic requirement and the level of prostaglandins in the early postoperative period. *Pol J Pharmacol* 2004;56:547–52.
251. Ketonal 50 mg/ml roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka produktu leczniczego. [http://leki.urpl.gov.pl/files/KETONAL\\_r\\_r\\_50.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/KETONAL_r_r_50.pdf). Data wejścia: 28.08.2014.
252. Debruyne D, Hurault de Ligny B, Ryckelynck JP, Albessard F, Moulin M. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen after single intravenous administration as a bolus or infusion. *Clin Pharmacokinet* 1987;12:214–21.

253. Boccara G, Chaumeron A, Pouzeratte Y, Mann C. The preoperative administration of ketoprofen improves analgesia after laparoscopic cholecystectomy in comparison with propacetamol or postoperative ketoprofen. *Br J Anaesth* 2005;94(3):347–51.
254. Motamed C, Merle JC, Combes X, Yakhou L, Vodinh J, Duvaldestin P. The effect of fentanyl and remifentanyl, with or without ketoprofen, on pain after thyroid surgery: a randomized-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:665–9.
255. Vereecke HE, Vasquez PM, Jensen EW, Thas O, Vandebroecke R, Mortier EP, et al. New composite index based on midlatency auditory evoked potential and electroencephalographic parameters to optimize correlation with propofol effect site concentration: comparison with bispectral index and solitary used fast extracting auditory evoked potential index. *Anesthesiology* 2005;103(3):500–7.
256. Plummer GF. Improved method for the determination of propofol in blood by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr* 1987;421(1):171–6.
257. Skibińska Ł, Hermann TW. *Ćwiczenia z farmakokinyki*. Wydawnictwo Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego, Poznań 2003.
258. Hermann TW. *Chemia fizyczna. Podręcznik dla studentów farmacji i analityki medycznej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
259. Hermann TW. *Farmakokinyka. Teoria i praktyka*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001.
260. Razminia M, Trivedi A, Molnar J, Elbzour M, Guerrero M, Salem Y, et al. Validation of a new formula for mean arterial pressure calculation: The new formula is superior to the standard formula. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:419–25.
261. Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MMRF. Pharmacokinetic models for propofol - defining and illuminating the devil in the detail. *Br J Anaesth* 2009;103:26–37.
262. Dyzmann-Sroka A, Malicki J. Cancer incidence and mortality in the Greater Poland Region-Analysis of the year 2010 and future trends. *Rep Pract Oncol Radiother* 2014;19(5):296-300.
263. Knibbe CAJ, Zuideveld KP, DeJongh J, Kuks PFM, Aarts LPHJ, Danhof M. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of propofol for long-term sedation in critically ill patients: a comparison between propofol 6% and propofol 1%. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72(6):670–84.
264. Fiorenza AM, Branchi A, Sommariva D. Serum lipoprotein profile in patients with cancer. A comparison with non-cancer subjects. *Int J Clin Lab Res* 2000;30:141–5.
265. Siemianowicz K, Gminski J, Stajszczyk M, Wojakowski W, Goss M, Machalski M, et al. Serum total cholesterol and triglycerides levels in patients with lung cancer. *Int J Mol Med* 2000;5:201–5.

266. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: A systematic review of the literature. *Am J Med* 2004;116 Suppl 7A:11S-26S.
267. Dicato M, Plawny L, Diederich M. Anemia in cancer. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 7:vii167-72 doi: 10.1093/annonc/mdq284.
268. Bienert A, Wiczling P, Żaba C, Żaba Z, Wolc A, Marciniak R, et al. Influence of demographic factors, basic blood test parameters and opioid type on propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics in ASA I-III patients. *Arzneimittelforschung* 2011;61:545–52.
269. Tan LH, Cokis CJ, Weightman WM, Manopas AR, Paech MJ, Nazirt HS, et al. Effect of open-chest surgery in the lateral position on blood propofol concentration during target-controlled infusion of propofol. *Anaesth Intensive Care* 2008;36:798–801.
270. Dobrogowski J, Mayzner-Zawadzka E, Drobnik L, Kusza K, Woróń J, Wordliczek J. Uśmierzanie bólu pooperacyjnego - zalecenia 2008. *Ból* 2008;9(2):9-22.
271. Misiołek H, Mayzner-Zawadzka E, Dobrogowski J, Wordliczek J. Zalecenia 2011 postępowania w bólu ostrym i pooperacyjnym. *Ból* 2011;12:9–33.
272. Rutyna R, Popowicz M, Wojewoda P, Nestorowicz A, Białek W. Przydatność przedoperacyjnego zastosowania ketoprofenu w celu leczenia bólu pooperacyjnego po zabiegach urologicznych. *Anestezjol Intens Ter* 2011;43(1):18–21.
273. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician* 2001;63:1979–84.
274. Naguib M, Hammond DL, Schmid PG, Baker MT, Cutkomp J, Queral L, et al. Pharmacological effects of intravenous melatonin: Comparative studies with thiopental and propofol. *Br J Anaesth* 2003;90:504–7.
275. Morris J, Acheson M, Reeves M, Myles PS. Effect of clonidine pre-medication on propofol requirements during lower extremity vascular surgery: A randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 2005;95:183–8.
276. Ghosh I, Bithal PK, Dash HH, Chaturvedi A, Prabhakar H. Both clonidine and metoprolol modify anesthetic depth indicators and reduce intraoperative propofol requirement. *J Anesth* 2008;22:131–4.
277. Samarkandi A, Naguib M, Riad W, Thalaj A, Alotibi W, Aldammas F, et al. Melatonin vs. midazolam premedication in children: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22(3):189–96.
278. Taittonen MT, Kirvelä OA, Aantaa R, Kanto JH. Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *Br J Anaesth* 1997;78(4):400–6.

279. Kurita T, Morita K, Kazama T, Sato S. Influence of cardiac output on plasma propofol concentrations during constant infusion in swine. *Anesthesiology* 2002;96:1498–503.
280. Adachi YU, Watanabe K, Higuchi H, Satoh T. The determinants of propofol induction of anesthesia dose. *Anesth Analg* 2001;92:656–61.
281. Peeters MYM, Aarts LPHJ, Boom FA, Bras LJ, Tibboel D, Danhof M, et al. Pilot study on the influence of liver blood flow and cardiac output on the clearance of propofol in critically ill patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(3):329–34.
282. Dahn MS, Lange P, Lobdell K, Hans B, Jacobs LA, Mitchell RA. Splanchnic and total body oxygen consumption differences in septic and injured patients. *Surgery* 1987;101:69–80.
283. Lhuillier F, Robert MO, Crova P, Goudable J, Arnal F, Cespuaglio R, et al. Nitric oxide and liver microcirculation during autoregulation and haemorrhagic shock in rabbit model. *Br J Anaesth* 2006;97:137–46.
284. Lutt WW. Regulatory processes interacting to maintain hepatic blood flow constancy: Vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex, liver regeneration, escape from vasoconstriction. *Hepatol Res* 2007;37(11):891–903.
285. Zhu T, Pang Q, McCluskey SA, Luo C. Effect of propofol on hepatic blood flow and oxygen balance in rabbits. *Can J Anaesth* 2008;55:364–70.
286. Venkataraman R. Vascular surgery critical care: perioperative cardiac optimization to improve survival. *Crit Care Med* 2006;34:S200–S207.
287. Shine TSJ, Murray MJ. Intraoperative management of aortic aneurysm surgery. *Anesthesiol Clin North America* 2004;22(2):289–305.
288. Peeters MYM, Bras LJ, DeJongh J, Wesselink RMJ, Aarts LPHJ, Danhof M, et al. Disease severity is a major determinant for the pharmacodynamics of propofol in critically ill patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:443–51.
289. Beattie C, Moores C, Thomson AJ, Nimmo AF. The effect of anaesthesia and aortic clamping on cardiac output measurement using arterial pulse power analysis during aortic aneurysm repair. *Anaesthesia* 2010;65:1194–9.
290. Sawano Y, Miyazaki M, Shimada H, Kadoi Y. Optimal fentanyl dosage for attenuating systemic hemodynamic changes, hormone release and cardiac output changes during the induction of anesthesia in patients with and without hypertension: a prospective, randomized, double-blinded study. *J Anesth* 2013;27(4):505–11.
291. Srivastava U, Mishra AR, Sharma S, Kumar D, Kumar A, Saxena S, et al. Anaesthesia for direct laryngoscopy with propofol and fentanyl or sufentanil. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;60:314–6.

292. Adachi YU, Satomoto M, Higuchi H, Watanabe K. Rapid infusion therapy decreases the plasma concentration of continuously infused propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(3):331–6.
293. Propofol-Lipuro, 10 mg/ml, emulsja do wstrzykiwań lub infuzji. Charakterystyka produktu leczniczego.  
[http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2011-04-01\\_propofol-lipuro\\_1%\\_spc\\_pol\\_clean-2010-08-04.doc](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2011-04-01_propofol-lipuro_1%_spc_pol_clean-2010-08-04.doc). Data wejścia: 26.09.2014.



## OŚWIADCZENIA AUTORA

### OŚWIADCZENIE

Wyrażam zgodę na udostępnienie mojej rozprawy doktorskiej w Czytelni Naukowej Biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu oraz w formie elektronicznej w Wielkopolskiej Bibliotece Cyfrowej ([www.wbc.poznan.pl](http://www.wbc.poznan.pl)).

Poznań, dnia.....

.....  
(podpis)

## OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, iż jestem autorem pracy doktorskiej p.t.:  
*„Wpływ premedykacji ketoprofenem i melatoniną na farmakokinetykę i farmakodynamikę propofolu u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym”*.

Praca ta została przeze mnie napisana samodzielnie (bez jakiegokolwiek udziału osób trzecich), przy wykorzystaniu wykazanej w pracy literatury przedmiotu i materiałów źródłowych, stanowi ona pracę oryginalną, nie narusza praw autorskich oraz dóbr osobistych osób trzecich i jest wolna od jakichkolwiek zapożyczeń.

Oświadczam również, że wymieniona praca nie zawiera danych i informacji, które zostały uzyskane w sposób niedozwolony prawem oraz nie była dotychczas przedmiotem żadnej urzędowej procedury związanej z uzyskaniem **stopnia naukowego: doktor nauk farmaceutycznych**, a złożona przeze mnie dyskietka/płyta CD zawiera elektroniczny zapis przedstawionej przeze mnie pracy.

Jednocześnie oświadczam, że nieodpłatnie udzielam Uniwersytetowi Medycznemu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu licencji do korzystania z wyżej wymienionej pracy bez ograniczeń czasowych i terytorialnych w zakresie obrotu nośnikami, na których pracę utrwalono przez: wprowadzenie do obrotu, użyczenie lub najem egzemplarzy w postaci elektronicznej, a nadto upoważniam Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu do przechowywania i archiwizowania pracy w zakresie wprowadzania jej do pamięci komputera oraz do jej zwielokrotniania i udostępniania w formie elektronicznej oraz drukowanej.

Imię i nazwisko.....

Data, podpis.....