

Anestézia u tehotnej

Vladimír Kollárik

1. Placentárny prenos liekov

1.1 Stručný prehľad fyziologických zmien v gravidite relevantných pre farmakokinetiku

1.1.1 Zmeny v krvnom obehu (obr. 1, obr. 2)

Minútový objem srdca i systolický objem začínajú stúpať počas prvého trimestra, v druhom trimestri sú už tieto zmeny klinicky významné a pred pôrodom môžu dosahovať až 50 % východiskových hodnôt.

Intravaskulárny objem sa zväčší až o 1 500 ml. Objem plazmy stúpne o 40 %, objem erytrocytov len o 20 %, čo vedie k miernej anémii.

Periférny cievny odpor klesá cca o 20 %. Ako príčina sa uvádzajú:

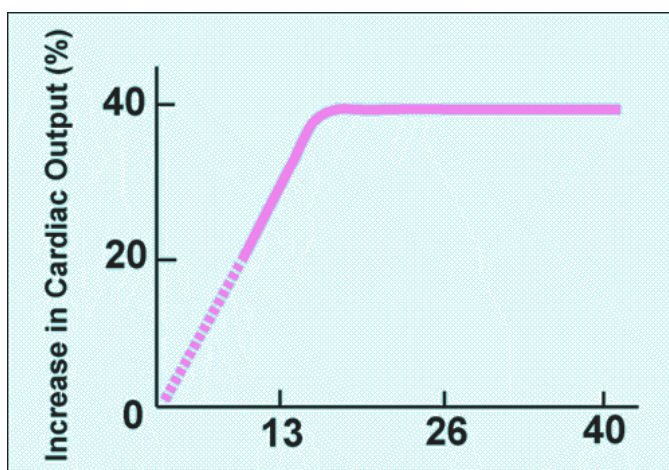
- zaradenie nízkoodporového utero-placentárneho riečiska
- zmeny v rovnováhe medzi PGI₂ a tromboxánmi.

Artériový TK mierne klesá. Okrem perfúzie uteru stúpa aj prietok krvi mozgom a obličkami. Zvýšená je však aj perfúzia kostrového svalstva, čo sa prejavuje rýchlejšim nástupom účinku nervosvalových relaxancií u tehotných.

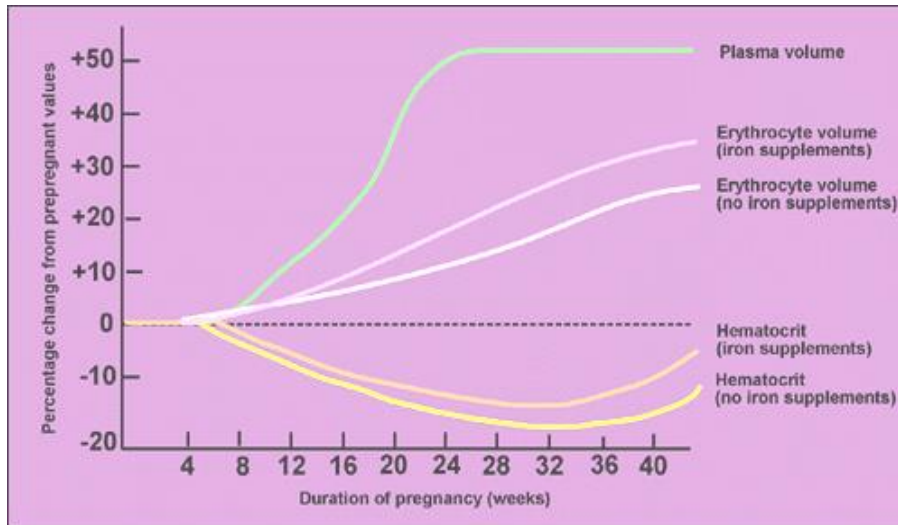
Od druhého trimestra (cca 20. týždeň) nadobúda na význame aortokaválna kompresia, ktorá dokáže znížiť minútový objem srdca o 10 - 30 %. Stlačením veľkých ciev ťažkým uterom sa vysvetľuje vznik varikózných zmien na žilách dolných končatín a v dolnej časti urogenitálu. Čiastočne sa tak odôvodňuje aj zmenšenie epidurálneho priestoru a potreba redukcie dávok epidurálne podávaných farmák.

1.1.2 Zmeny ventilácie (obr. 3)

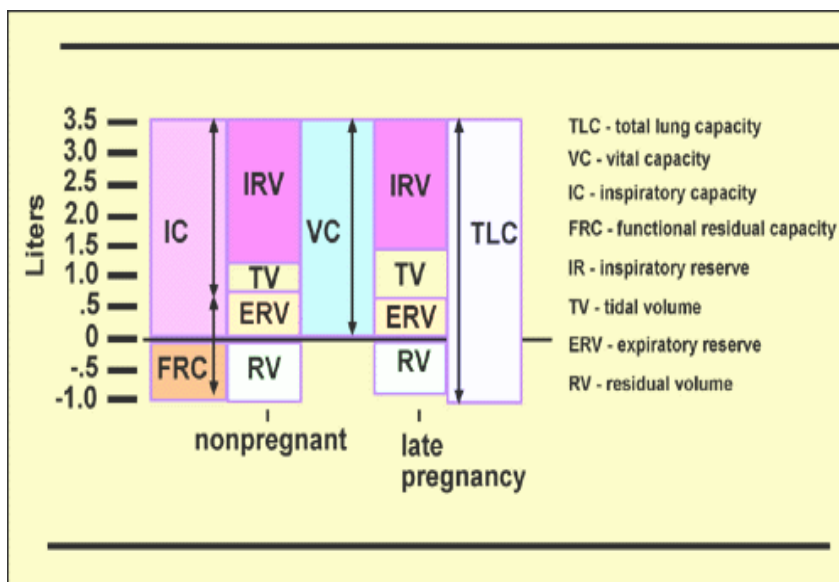
Počas tehotenstva výrazne stúpa spotreba kyslíka. Sprevádzaná je hyperventiláciou, respiračnou alkalózou a hypokaliémiou. PaCO₂ sa znižuje na 4 - 4,5 kPa. Funkčná reziduálna kapacita (FRC) je znížená v dôsledku tlaku zväčšeného uteru. Tým sa skracuje čas potrebný na preoxygénáciu a skracuje sa aj čas úvodu v prípade použitia inhalačných anestetík.



Obrázok 1 Zmena minútového objemu srdca (os x = trvanie gravidity v týždňoch)



Obrázok 2 Zmeny ďalších parametrov (náplň obehu kvantitatívne i kvalitatívne)



Obrázok 3 Zmeny spirometrických parametrov (netehotná vz. pokročilé tehotenstvo)

1.1.3 Zmeny centrálného nervového systému

V dôsledku hormonálnych zmien sa u tehotných žien zvyšuje prah bolesti - zvýšená sekrecia progesterónu významne zvyšuje hladinu beta-endorfinov. Stúpa citlivosť na opiáty i na inhalčné anestetiká. Potreba lokálnych anestetík je znížená, a to nielen u neuraxiálnych blokáď, ale aj u pacientiek s blokáďou periférnych nervov.

1.1.4 Ďalšie zmeny

U väčšiny tehotných sa zvyšujú plazmatické hladiny alkalických fosfatáz ako výraz miernej cholestázy, pečeňové funkcie však ostávajú nezmenené. Renálna perfúzia i glomerulárna fil-

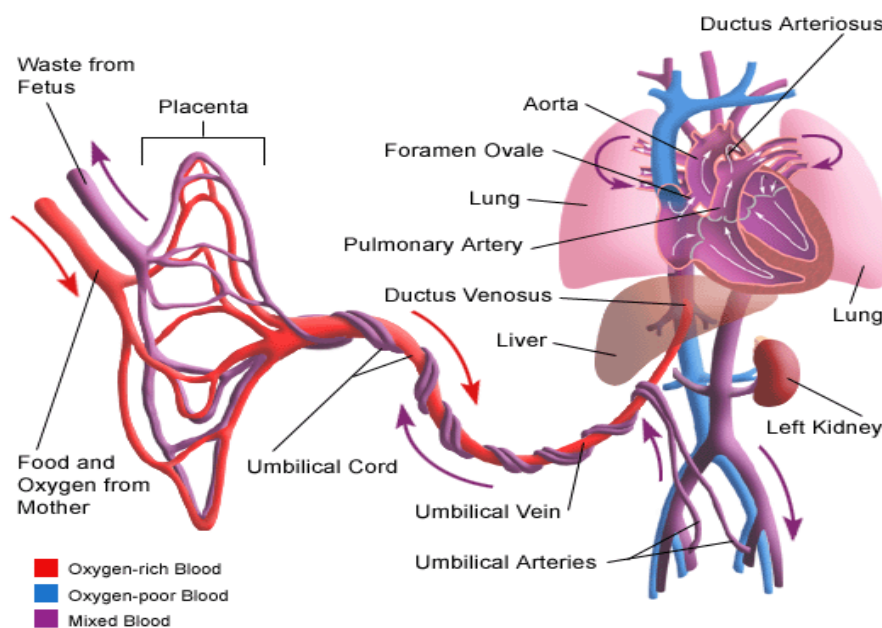
trácia sa zväčšujú už v začiatkoch gravidity, následkom čoho stúpa clearance kreatinínu a klesá jeho koncentrácia v plazme.

1.2 Lieky a placenta

Všetky doteraz uvedené zmeny vo fyziológii matky ovplyvňujú aj osud látok podaných do jej organizmu a tým aj ich biologickú dostupnosť pre placentu a plod.

Lenže je potrebné si uvedomiť, že na to, aby liek podaný matke zásadne ovplyvnil vývoj plodu, nemusí sa vôbec do jeho tkanív dostať. Postačí, že vyvolá nevhodné reakcie v organizme matky, ktoré sa v zmysle materno-utero-placentárnej jednotky (obr. 4) potom uplatnia aj na plode. Napríklad sa pôsobením lieku zhorší perfúzia placenty. Tým sa zhorší prívod kyslíka a živín do plodu ako aj odstraňovanie odpadových produktov metabolizmu plodu. Tieto katabolity samy o sebe môžu mať (okrem iného) aj teratogénne účinky.

V užšom slova zmysle sa však o účinkoch na plod hovorí u látok, ktoré sa dostali do fetálnej cirkulácie. V nasledujúcich riadkoch sa preto budeme zaoberať faktormi ovplyvňujúcimi pre-stup liekov cez placentu.



Obrázok 4 Schéma utero-placento-fetálnej cirkulácie

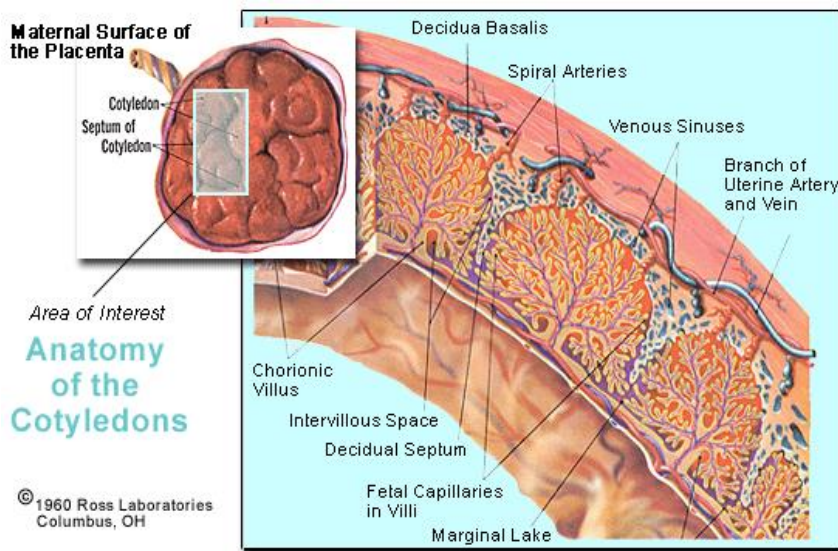
Platia tu všeobecné zákony farmakokinetiky a farmakodynamiky o distribúcii a uplatnení účinku látok na cieľových štruktúrach, ako ich poznáme z každodennej anestéziologickej praxe. (Pre osvieženie zjednodušene zopakujme: *farmakokinetika sa zaoberá tým, čo robí organizmus s látkou, farmakodynamika zas tým, čo robí látka s organizmom.*)

1.3 Všeobecné faktory ovplyvňujúce placentárny prenos

1.3.1 faktory na strane matky („pre-placentárne“)

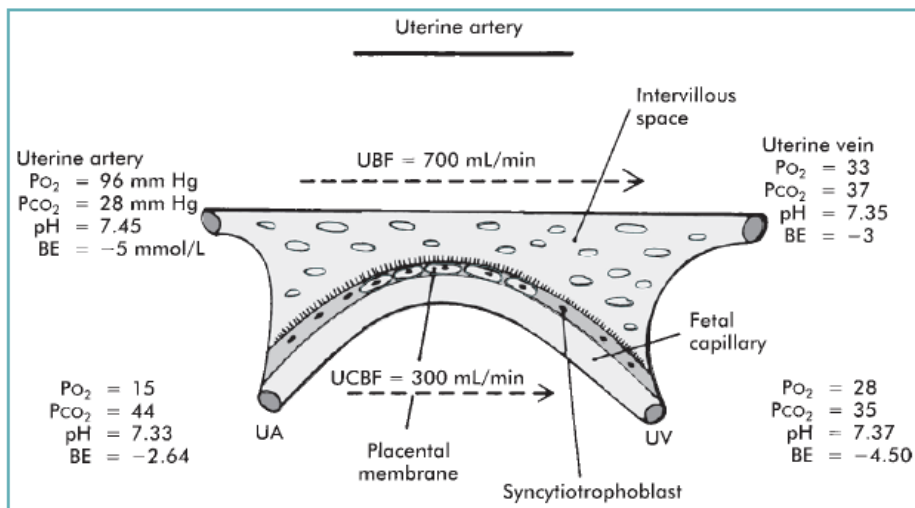
Faktorom číslo jedna je **utero-placentárna perfúzia** (obr. 5), ktorá predovšetkým zabezpečuje adekvátny prívod kyslíka, prvoradého pre priaznivý stav plodu. Pretože cieвне riečisko maternice je úplne dilatované a nereaguje na vazokonstrikčné podnety, veľkosť perfúzie (a tým prívodu O₂ ale aj liekov) závisí od **stredného tlaku krvi** (MAP). Na konci gravidity môže dosiahnuť až 700 ml/min, t.j. asi 10 % minútového objemu srdca tehotnej. Napr. pri pôrode sa počas kontrakcie uteru artériový prietok v utere celkom zastaví a prenos placentou prestane.

Na konci kontrakcie sa prietok v artériách obnoví, ale keďže vény sú ešte stále stlačené v dôsledku pretrvávajúceho extramurálneho tlaku, placentárny transfer je značne zvýšený.



Obrázok 5 Schéma utero-placentárnej mikrocirkulácie

Možno teda povedať, že všetky faktory znižujúce TK zhoršujú perfúziu uteru a s ňou aj prestup látok do plodu. Prenos liekov a kyslíka zhoršuje až zastavuje aj zvýšený tonus uteru, podobným mechanizmom ako kontrakcia (obr. 6).



Obrázok 6 Vzťah medzi materskou a fetálnou cirkuláciou, vplyv na prenos plynov

Ďalším významným faktorom ovplyvňujúcim prestup cez placentu je **koncentrácia látky v artériovej krvi matky**. Tá závisí od podanej dávky, spôsobu podania a rýchlosti rezorpcie, rýchlosti podania pri i.v. aplikácii, času uplynutého od podania, a od prípadného opakovania aplikácie, ktoré môže viesť k akumulácii lipofilných látok. Po epidurálnej aplikácii má

vstrebávanie podobné charakteristiky ako intramuskulárne podanie, významne ho však možno spomaliť napr. pridaním adrenalínu.

Koncentráciu látky v plazme ovplyvňuje aj jej **metabolizmus**.

Metabolizmus liečiv ako farmakokinetický faktor

I. fáza: oxidácia, redukcia, hydrolýza (metabolity môžu byť aktívne, niekedy až toxické), často závisí od oxidáz, ktoré ovplyvňujú cytochróm P 450
II. fáza: konjugačné reakcie (glukuronizácia, sulfurizácia, glycin, acetylácia) – vznikajú neaktívne metabolity, ktoré sa rýchlo vylučujú.

1. Niektoré lieky môžu inhibovať mikrozomálne enzýmy a spomaľovať metabolizmus iných liekov.
2. Ďalšie lieky naopak indukujú mikrozomálne enzýmy a urýchľujú metabolizmus svoj i iných liekov.
3. Iné sa zas z väčšej časti metabolizujú pri prvej pasáži pečeňou matky (pri p.o. podaní) i plodu (v. umbilicalis privádza 60 – 80 % krvi do pečene plodu) a majú malú biologickú dostupnosť.

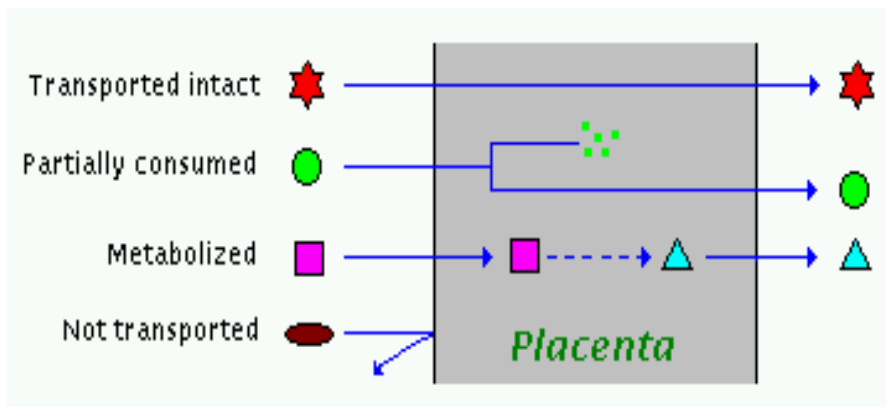
Placentárny prenos závisí aj od fyzikálno-chemických vlastností sledovaných látok. Jednou z najvýznamnejších je ich **lipofilnosť alebo hydrofilnosť**. Čím je látka lipofilnejšia, tým ľahšie prestupuje placentou.

U liekov, ktoré sa silne **viažu na proteíny** plazmy matky, ostáva k dispozícii pre placentárny transfer len malá neviazaná časť, pretože prestupuje iba voľná forma.

Väčšina liekov z anestéziologického repertoára sú slabé zásady, t.j. ich **disociačná konštanta (pKa)** je vyššia než pH artériovej krvi matky. Sú preto z väčšej časti prítomné v neionizovanej forme, viac lipofilné a tým aj ľahšie prestupujú cez placentu.

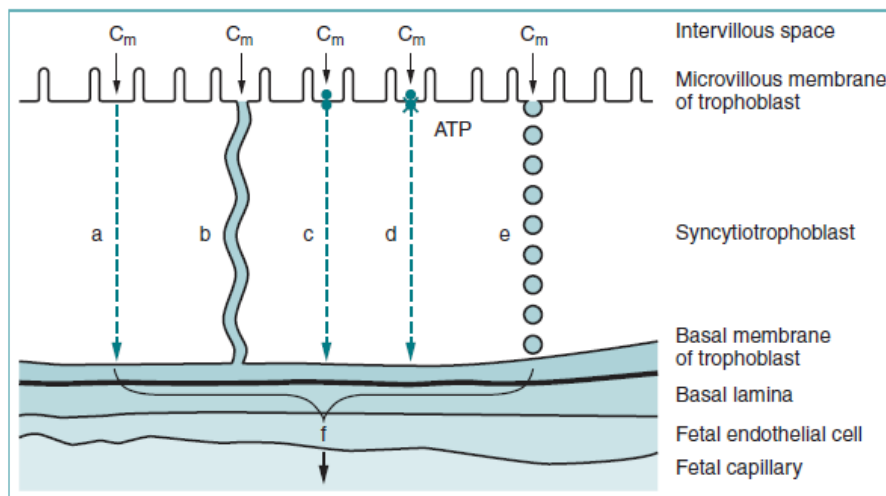
1.3.2 Faktory na strane placenty („placentárne“)

Hlavným mechanizmom placentárneho prenosu (obr. 7, obr. 8) je **pasívna difúzia**. Placentárny transfer preto priamo úmerne závisí od transplacentárneho **koncentračného gradientu** (rozdiel medzi koncentráciou v krvi matky „MV“ a v krvi plodu „UV“). Ďalším dôležitým parametrom je **veľkosť difúznej plochy**, čiže placentárneho riečiska. U človeka predstavuje asi 1,8 m² a môže sa znížiť napr. pri gestóze alebo pri abrupcii placenty. **Dĺžka difúznej dráhy** (hrúbka membrány oddeľujúcej materskú a plodovú krv) je asi 3,5 μm, placentárny prenos ovplyvňuje nepriamo úmerne (čím hrubšia, tým pomalší). Difúzna dráha sa predlžuje u viacerých ochorení matky, najmä u gestózy a diabetes mellitus.



Obrázok 7 Spôsoby pasáže látky placentou

Konečne, placentárny prenos významne ovplyvňuje aj **molekulová hmotnosť** samotnej látky. Stručne možno povedať, že najlepšie placentou prechádzajú nenaviazané, lipofilné, neionizované látky s malou molekulovou hmotnosťou (do 500 daltonov).



Obrázok 8 Mechanizmus transportu cez placentu

1.3.3 Faktory na strane plodu („post-placentárne“)

Vychytávanie látky v tkanivách plodu závisí od jej **rozpustnosti a koncentrácií v krvi plodu**. **Acidóza plodu** zvyšuje podiel ionizovanej, hydrofilnej formy látky (lieku alebo jeho metabolitu) a spôsobuje jej zhoršený spätný prestup do matkinej krvi, jej obsah na strane plodu stúpa (tzv. „**fetal trapping**“). Regionálna distribúcia liekov v plode závisí od veľkosti perfúzie príslušného orgánu alebo tkaniva. U normálneho plodu najväčšia časť látky prichádza do oblastí s vysokým prietokom krvi: 60 - 80 % do pečene, 20 - 40 % cez ductus venosus do srdca a mozgu. V podmienkach hypoxie a acidózy plodu sa v dôsledku redistribúcie pre vitálne orgány (mozog) zvyšuje aj akumulácia látky v týchto oblastiach. U plodu a novorodenca nie sú funkcie pečene a obličiek ešte plne vyvinuté a účinné. Farmakokinetiku komplikuje aj **recirkulácia** liekov a metabolitov **cez plodovú vodu**.

(Lieky podané matke počas pôrodu môžu mať preto u novorodenca predĺžený účinok. U hypoxie plodu a u nezrelých novorodencov treba počítať aj s predĺžením účinku v dôsledku všeobecnej nezrelosti metabolických dráh.)

1.4 Placentárny prenos anestetík a iných látok používaných v anestéziológii

Údaje pochádzajú zväčša z prác zaoberajúcich sa anestéziou a analgéziou v terminálnej gravidite. Extrapolovať ich nekriticky na anestézie v prvom či druhom trimestri nemusí byť presné ani bezpečné.

Vysoké plazmatické **hladiny progesteronu** znižujú potrebu inhalačných aj intravenózných anestetík. Potrebná dávka lokálneho anestetika pri epidurálnej i subarachnoidálnej anestézii tiež klesá, a to až o jednu tretinu na konci druhého trimestra. Dôvody sú mechanické (zväčšená náplň venózných plexov) aj hormonálne (zvýšenie prahu bolesti spôsobené progesteronom). Účinok nedepolarizujúcich relaxancií u matky je predĺžený, pôsobenie sukcinylcholínu sa nemení.

1.4.1 Intravenózne anestetiká

Thiopental (THP) ľahko prestupuje placentou a rýchlo sa objavuje v krvi plodu. Po i.v. podaní matke sa vrchol koncentrácie v umbilikálnej véne objavuje do 1 minúty, v umbilikálnej artérii do 3 minút. Pomer koncentrácie v žilovej krvi plodu (UV) a žilovej krvi matky (MV) je

približne 0,4 - 1,0. Táto interindividuálna variabilita signalizuje, že na jeho prestupe placentou sa podieľajú aj iné mechanizmy než voľná difúzia. Jeden z nich je asi hladina bielkovín v krvi matky a plodu. *Až dávky THP nad 4 mg/kg vedú k útlmu novorodenca a poklesu hodnoty Apgarovej skóre.* Mozgová perfúzia plodu môže poklesnúť o 20 - 40 %. Presné dávkovanie je dôležité aj preto, že počas intubácie matky vzostup TK, hladiny katecholamínov a periférnej cievnej rezistencie významne znižuje perfúziu uteru a placenty.

Aj **propofol** pohotovo prestupuje placentou a pomer UV/MV býva medzi 0,7 (bolus) a 0,75 (kontinuálna infúzia). Po dávkach 2 - 2,5 mg/kg matke má podobné účinky na plod (a novorodenca) ako THP.

Etomidát, ktorý môže byť vhodný u pacientiek s obehovými problémami, má nízku molekulovú hmotnosť a nie príliš významnú väzbu na proteíny (70%), preto tiež prestupuje placentou relatívne ľahko (UV/MV 0,5). Nie sú k dispozícii práce o jeho účinku na perfúziu uteru, Apgarovej skóre u novorodencov nebolo ovplyvnené. V nepôrodných situáciách štúdie chýbajú.

Ketamín prestupuje placentou veľmi pohotovo, aj keď je menej lipofilný než THP. Hodnotu UV/MV 1,26 dosiahne za menej než 100 sekúnd po i.v. podaní.

O teratogenite **benzodiazepínov** už bola zmienka, objavujú sa však aj práce, podľa ktorých je jednorazové podanie bezpečné.

1.4.2 Inhalačné anestetiká (vrátane N₂O)

Oxid dusný má nízku molekulovú hmotnosť a UV/MV 0,8. Jeho účinok závisí od dĺžky trvania expozície.

O moderných halogenovaných anestetikách je v literatúre len veľmi málo údajov; predpokladá sa, že sa správajú podobne ako halotan, o ktorom je pomerne veľa informácií. Všetky **halogenované anestetiká majú uterolytický účinok**, čo predstavuje výhodu v situácii potenciálnej predčasnej indukcie pôrodnej činnosti.

Halotan je veľmi lipofilný. Jeho pomer UV/MV je 0,7, za čo pravdepodobne môže jeho nízka molekulová hmotnosť. Vychytávanie v tkanivách plodu je značné. Halotan podávaný v koncentráciách nad 1 % vedie k významným zmenám hemodynamiky (pokles minútového objemu, artériového TK a perfúzie placenty). Avšak jeho MAC v tehotenstve sa znižuje o 30 % a ev. súčasná aplikácia s N₂O ju môže znížiť o ďalších 30 %. Preto halotan podávaný v nízkych koncentráciách býval celkom účinnou a bezpečnou komponentou anestézie gravidných.

Enflurán tiež prestupuje placentou neobmedzene, pomer UV/MV aj po krátkej expozícii je cca 0,6. **Izoflurán** má hodnotu UV/MV 0,71. To sú však údaje z operácií ukončujúcich graviditu. O **sevofluráne** a **desfluráne** nie sú v literatúre k dispozícii ani také dáta.

1.4.3 Nervosvalové relaxanciá a ich antagonisty

Tieto látky s veľkou molekulou sú vo všeobecnosti značne hydrofilné a placentou prechádzajú len slabou a pomaly. Suxametónium sa dá vo fetálnej krvi zistiť len po dávkach vyšších než 2 mg/kg. Nedepolarizujúce relaxanciá majú pomer UV/MV medzi 0,1 a 0,2.

Inhibítory cholinesterázy (neostigmín) sú takmer úplne disociované, majú však malú molekulu a preto prestupujú placentou vcelku rýchlo.

1.4.4 Anticholinergiká

Atropín je lipofilný terciárny amín kompletne prechádzajúci placentou na rozdiel od glykopyrolátu, čo môže byť u nepôrodnickej operácie výhodné na prevenciu popísanej nebezpečnej bradykardie plodu, ak pri dekararizácii ostáva plod v utere.

1.4.5 Opioidy

Dostupné údaje sa sústreďujú takmer výlučne na ich účinok na novorodenca v bezprostrednom pôrodnom období. V pôrodnickej literatúre sa veľa priestoru venovalo petidínu, ktorý sa používal na zmiernenie pôrodných bolestí. Je značne lipofilný a pohotovo preniká placentou. Po opakovaných dávkach bola jeho hladina v plode resp. novorodencovi pomerne

značná. Okrem toho sa metabolizuje na norpamidín, farmakologicky účinný metabolit s dlhým polčasom a novorodencom po pôrode bolo potrebné podávať naloxon (0,1 mg/kg).

Fentanyl je ešte lipofilnejší, s rýchlym prestupom cez placentu. Do istej miery sa viaže na bielkoviny plazmy matky (70 %). Väčšina prác však nezistila nepriaznivé účinky na novorodenca. Je však popísaný vzostup PaCO₂ u novorodenca po epidurálnej aplikácii fentanylu matke počas pôrodu (vyše 5 hodín kontinuálnej aplikácie).

Pri použití ekvipotentných dávok sufentanilu v podobnej situácii sa podobné respiračné zmeny nezaznamenali.

Alfentanil je menej lipofilný ako fentanyl a jeho pomer UV/MV je nízky (0,3). Okrem toho má vysokú väzbu na proteíny (90 %), čo vysvetľuje jeho bezpečnosť u rodičiek pri použití rozumných dávok. Je popísaný útlm novorodenca pri použití 15 µg/kg hmotnosti matky.

Chronické podávanie opiátov môže viesť k detrakčnému syndrómu u novorodenca.

1.4.6 Lokálne anestetiká a regionálna anestézia

Lokálne anestetiká sú mierne alkalické (pKa 7,7 - 8,5). Ich väzba na proteíny sa navzájom líši: u ropivacainu, racemického bupivacainu a L-bupivacainu je to vyše 95 %, u lidocainu len asi 70 %. Hladiny lidokainu v plazme možno radikálne znížiť pridaním adrenalínu. Všetky lokálne anestetiká prechádzajú placentou, ale najvyšší pomer UV/MV dosahuje práve lidokain (0,55 po boluse, 1,0 po 90 minútach kontinuálnej aplikácie). Bupivacain a ropivacain majú pomer UV/MV výrazne nižší (cca 0,3).

Pokiaľ sa plod nachádza v situácii vedúcej k acidóze, nepriaznivé účinky lokálnych anestetík môžu teoreticky stúpať, pretože v kyslom prostredí anestetiká disociujú, nemôžu prestupovať placentou späť na materskú stranu a kumulujú sa. Ak k tomu pristúpia výkyvy v perfúzii placenty (napr. počas spinálnej anestézie, kde sú epizódy artériovej hypotenzie u matky častejšie než v epidurálnej anestézii), môžu byť nepriaznivé účinky na plod ešte výraznejšie.

1.4.7 Iné

Dlhodobé užívanie nesteroidných antiflogistík v prvom trimestri môže viesť k abortu, v treťom trimestri k predčasnemu uzavretiu ductus arteriosus s perzistujúcou pľúcnou hypertenziou novorodenca.

Väčšina anestetík a liekov používaných v anestézii rýchlo prestupuje placentou a môže priamo ovplyvniť mozog a cirkuláciu plodu alebo novorodenca. V klinicky používaných dávkach je však ich účinok malý. Môže však účinkovať na plod nepriamo zhoršením cirkulačných pomerov u matky a znížením perfúzie uteru. Napokon, z etických a metodologických dôvodov chýbajú cielené práce týkajúce sa placentárneho prenosu počas neterminálnej gravidity a účinku anestetík na nezrelých novorodencov.

1.5 Teratogenita liekov používaných v anestéziológii

Teratogén podľa definície americkej FDA je látka, organizmus, fyzikálny činiteľ alebo deficit, ktorý dokáže vyvolať hrubú štrukturálnu zmenu, funkčný deficit, reštrikciu intrauterinného rastu, behaviorálne aberácie alebo letálne poškodenie.

Anestetiká ovplyvňujú intra- a intercelulárny prenos informácií a sú známe ich účinky na mitózu buniek a syntézu DNA. Všetky anestetiká môžu byť preto za istých podmienok potenciálne teratogénne. K spomenutým podmienkam patrí podaná dávka, cesta aplikácie, načasovanie, genetické faktory, fenotyp, farmakokinetika matky, interakcia medzi látkami a mnohé iné faktory. Najmä načasovanie expozície je významné - u ľudí sa popisuje v prvých 15 dňoch gravidity fenomén „všetko alebo nič“ - buď sa plod potratí alebo ostane nepoškodený. V období organogenézy (15. - 56. deň) môžu vzniknúť malformácie. Anestetiká aplikované po tomto období spravidla anatomické poruchy nevyvolávajú, popisujú sa však následné funkčné poruchy.

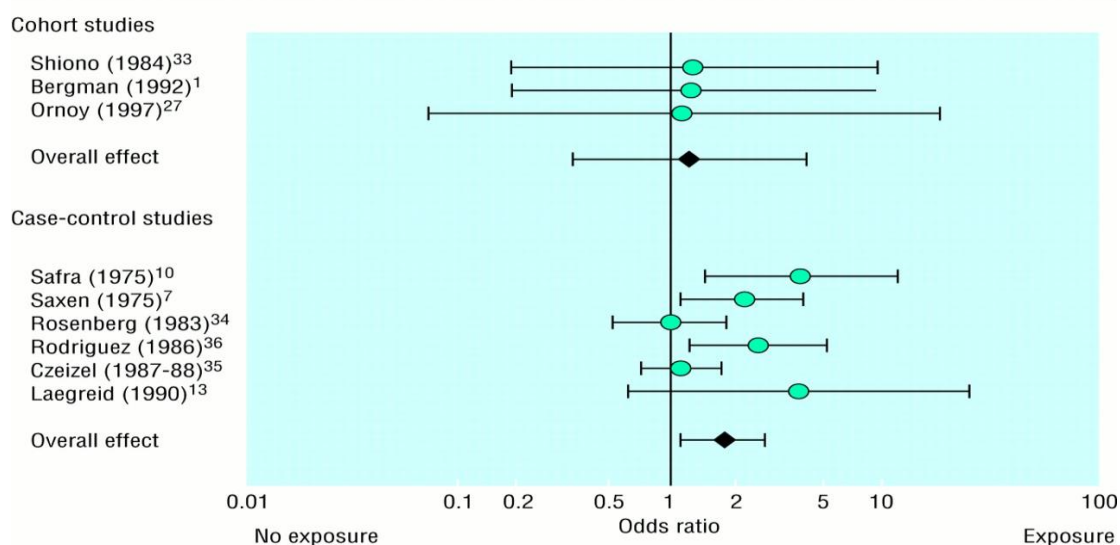
Viacere anestezilogiká sú v dostatočne vysokých dávkach u mnohých živočíšnych druhov naozaj teratogénne. V klinických podmienkach a dávkach je však väčšina týchto látok úplne bezpečná. Podľa súčasných poznatkov nie sú teratogénne za normálnych klinických situácií

bežne používané lokálne anestetiká, inhalačné anestetiká, intravenózne anestetiká, svalové relaxancie ani opioidy. Podmienkou je však zachovanie normálnych fyziologických pomerov u matky – práve samotný fetálny distress v dôsledku výkyvov vitálnych funkcií matky alebo spôsobený ochorením vedúcim k operačnému výkonu je významným teratogénnym činiteľom.

Rajský plyn má známe účinky na syntézu DNA a potvrdila sa jeho teratogenita u niektorých zvierat po použití vysokých koncentrácií a prolongovanej expozícii, nikdy však u ľudí. V súčasnosti sa pokladá za bezpečný; keďže sa však bezpečná a účinná anestézia dá robiť aj bez neho, asi je lepšie sa mu v prvých dvoch trimestroch vyhnúť.

Potvrdený je zvýšený výskyt tvárových rážštepov po vysokých parenterálnych dávkach diazepamu v prvom trimestri, bežné klinické dávky benzodiazepínov na zvládnutie perioperačnej anxiety sú bezpečné (obr. 9).

Teratogénny je warfarin, prechádza voľne placentou. Antikonvulzíva (fenytoín, karbamazepín, kyselina valproová) vyvolávajú vrodené malformácie - defekty neurálnej trubice.



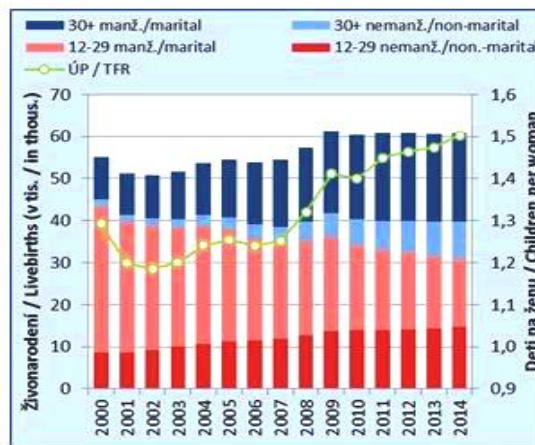
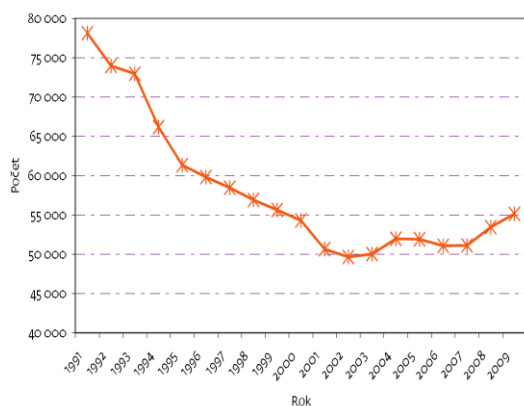
Obrázok 9 Súvislosť cheiloschízy s prenatálnou expozíciou benzodiazepínom (Dolovich 1998)

2. Princípy anestézie pri nepôrodných operáciách tehotných

2.1 Prevalencia anestézií u nepôrodných operácií v gravidite

Jednoznačne najväčšiu časť operácií u tehotných tvorí sectio Caesarea a iné výkony spojené s ukončením gravidity. Ale ani nepôrodné operácie počas tehotenstva nie sú raritou. Väčšina svetových prameňov uvádza, že sa vyskytnú u 1,5 - 2 % gravidných žien. V období 1991 - 2002 podľa údajov Národného centra zdravotníckych informácií (obr. 10) síce výrazne klesol absolútny počet evidovaných pôrodov a potratov (zo 79 tisíc na 49 tisíc, o 38 %), po prepočte na počet žien na Slovensku klesá aj pravdepodobnosť výskytu gravidity v náhodne vybranej skupine. Pôrodnosť však v súčasnosti opäť stúpa (58 tisíc v roku 2016), a pri celkovom všeobecnom náraste počtu operačných a diagnostických výkonov je nevyhnutné počítať s pomerne častým výskytom tehotných žien s potrebou celkovej alebo regionálnej anestézie (obr. 10).

G 4 Vývoj počtu pôrodov



Zdroj dát: SU SR / Data source: SO SR

Obrázok 10 Demografia a počet pôrodov

Presné údaje zdravotníckej štatistiky o frekvencii nepôrodných operácií u tehotných pre Slovensko nie sú dostupné. Po prepočte údajov z Eurostatu na počet obyvateľov Slovenska však možno zhruba odhadnúť, že ročne sa u nás vykoná asi 250 - 1000 nepôrodných operácií, t.j. ide asi o 0,5 až 2 % zo všetkých tehotných žien. Dostupné európske štatistiky k tomuto počtu ešte pripočítavajú do 500 prípadov intra- a extrauterinnej fetálnej chirurgie ročne (na 380 mil. obyvateľov EÚ), ktorá sa na Slovensku zatiaľ nerobí (najbližšie v Prahe a vo Viedni).

2.2 Indikácie nepôrodných operácií v gravidite

Aké sú indikácie operačných výkonov v gravidite? Stále platí stará zásada, že tehotná žena môže mať také isté ochorenia ako netehotná (samozrejme okrem jediného - sterility). Potreba anestéziologického výkonu u tehotnej (okrem pôrodných operácií) prichádza do úvahy predovšetkým:

- 1) pri operáciách a výkonoch **súvisiacich s graviditou** – napr. cerkláž pre istmocervikálnu insuficienciu uteru, operácia pre problémové ovariálne cysty a pod. Sem patria aj zatiaľ raritné intrauterinné operácie plodu.
- 2) pri operáciách **nesúvisiacich s graviditou** – akútne brušné príhody (appendektómia, cholecystektómia) alebo ERCP, ako aj úrazy a niektoré neodkladné onkochirurgické operácie (od prsníkových biopsií až po dlhé neuroonkologické výkony).

To značí, že to bývajú **urgentné alebo semiurgentné výkony**, nie vždy s dostatočnou časovou rezervou na plnú optimalizáciu pacientky. Anestézovaní sú vždy najmenej dvaja. Navyše sú aj vulnerabilnejší, každý zo svojich dôvodov. Vždy je prítomné (okrem iných rizík) väčšie alebo menšie riziko abortu alebo predčasného pôrodu. Preto túto problematiku nemožno vonkoncom považovať za okrajovú.

Aké sú úlohy anestéziológa pri nepôrodných operáciách? Predovšetkým, tak ako vždy, anestézia musí byť bezpečná, v tomto prípade pre matku aj pre plod, pritom však musí zohľadňovať aj špecifiká samotného operačného výkonu.

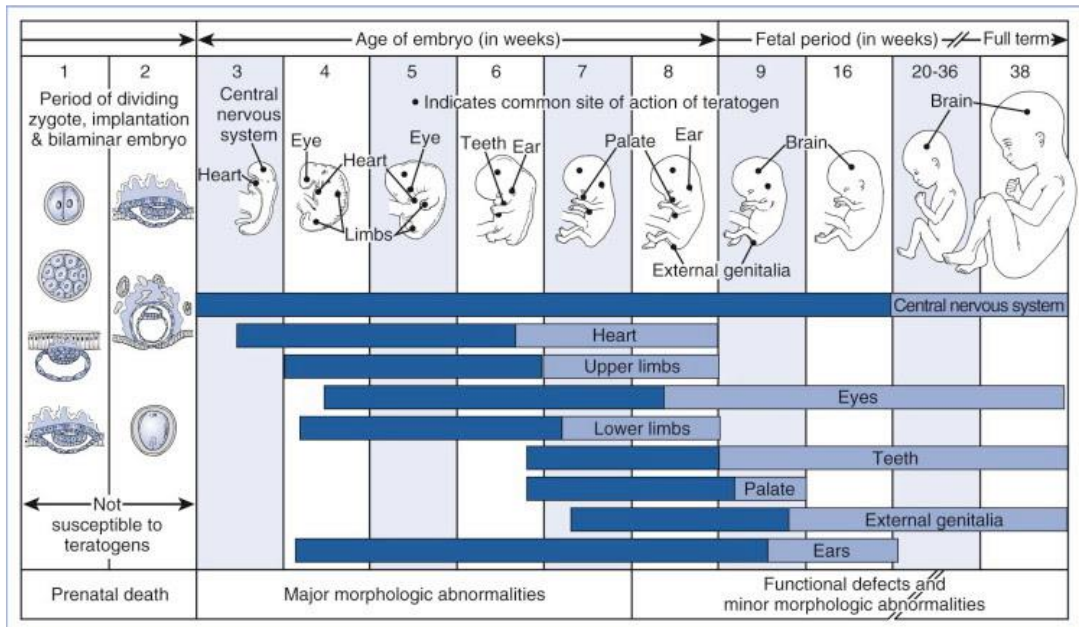
Z hľadiska bezpečnosti matky prispôbujeme voľbu a vedenie anestézie fyziologickým zmenám, ktoré gravidita v tele i myslí tehotnej spôsobuje.

Z hľadiska bezpečnosti plodu je potrebné na najvyššiu možnú mieru zabrániť:

- riziku teratogenity (najmä v I. trimestri)
- riziku indukcie predčasnej pôrodnej činnosti, ktorá by mohla viesť k abortu alebo predčasnému pôrodu (najmä v III. trimestri)
- hypoxii alebo až asfyxii plodu (počas celej gravidity).

Z toho dôvodu, ak je to možné, sa elektívne operácie odkladajú na dobu po šestonedelí, ak to nejde, väčšinou sa odporúča operovať v prvej polovici druhého trimestra (16. – 20. týždeň), ak ani to nejde, pri rozhodovaní *matka kontra dieťa* má mať prednosť život matky.

Z dôvodov, ktoré vyplývajú z ďalšieho textu, sú regionálne techniky oveľa bezpečnejšie, než celková anestézia s ev. endotracheálnou intubáciou, pokiaľ je technicky možné ich použiť.



Obrázok 11 Vývoj gravidity v čase s ohľadom zraniteľnosť jednotlivých orgánov a systémov plodu

2.3 Stručný prehľad fyziologických zmien v gravidite relevantných pre anestéziológiu

Od ôsmeho týždňa gravidity sa postupne zvyšuje **minútový objem srdca**. Maximum dosahuje na konci druhého trimestra (obr. 2). Stúpa frekvencia srdca i systolický objem, kontraktilita sa príliš nemení, klesá však periférna rezistencia. Príčinou je najmä účinok progesteronu a prítomnosť rozsiahleho placentárneho riečiska. Od druhého trimestra začína nadobúdať na význame **aortokaválna kompresia**. Podľa tradičných učebníc mierny náklon na ľavý bok (ale podľa novších zistení aj náklon na pravú stranu) pomáha zmierniť účinky kompresie veľkých ciev ťažkým uterom. Graviditu pravidelne sprevádzajú také zmeny ako je malá trikuspidálna regurgitácia, nevýznamné množstvo perikardiálneho výpotku alebo nešpecifické zmeny na EKG.

Zväčšuje sa **objem plazmy i erytrocytov**, nie však paralelne a výsledkom je tehotenská anémia (obr. 2).

Gravidita vedie k **hyperkoagulačnému stavu**, i keď až u 1 % tehotných môže byť prítomná trombocytopenia, a to bez súvislosti s preeklampsiou. Tento hyperkoagulačný stav je príčinou vysokého rizika pooperačných tromboembolických komplikácií.

Stúpa **minútová ventilácia** s následným poklesom $p\text{aCO}_2$ a miernym zvýšením pH. Zvyšuje sa vylučovanie HCO_3^- obličkami.

Funkčná reziduálna kapacita pľúc (FRC) sa v polohe na chrbte znižuje až o vyše 20 % (obr. 4). Počas apnoe preto u tehotnej vzniká hypoxia oveľa skôr a správna preoxygénácia je nevyhnutnou podmienkou bezpečného úvodu. Gravidita spôsobuje aj **anatomické zmeny dýchacích ciest**, čo môže viesť k častejšiemu výskytu obtiažnej endotracheálnej intubácie, podobne **presiaknutie a fragilita slizníc** môže zhoršiť prehľadnosť dýchacích ciest..

Až o 50 % sa zvyšuje **glomerulárna filtrácia** a výsledkom je vzostup clearance kreatinínu tiež o 50 %. Sérové hladiny kreatinínu preto klesajú, a to až o jednu tretinu.

Vyprázdňovanie žalúdka je síce v tehotenstve podľa novších poznatkov normálne, stúpa však **riziko aspirácie žalúdočného obsahu** v dôsledku poklesu bariérových tlakov (dolný pažerákový zvierač, geometria ezofago-kardiálnej junkcie).

Tabuľka 1 Zmeny fyziologických parametrov v gravidite

| Parameter | Priemerná zmena voči pre-gravidným hodnotám (%) |
|--|---|
| intravaskulárny objem | + 35 |
| objem plazmy | + 45 |
| objem erytrocytov | + 20 |
| minútový objem srdca (CO) | + 40 |
| systolický objem (SV) | + 30 |
| frekvencia srdca | + 15 |
| systolický tlak | bez zmeny |
| periférny cievny odpor (SVR) | - 15 |
| diastolický tlak | - 15 |
| centrálny venózy tlak | bez zmeny |
| femorálny venózy tlak | + 15 |
| minútová ventilácia | + 50 |
| dychový objem | + 40 |
| frekvencia dýchania | + 10 |
| paO ₂ | + 10 torr / + 1,33 kPa |
| paCO ₂ | - 10 torr / - 1,33 kPa |
| pHa | bez zmeny |
| celková kapacita pľúc (TLC) | bez zmeny |
| vitálna kapacita (VC) | bez zmeny |
| funkčná reziduálna kapacita (FRC) | - 20 |
| expiračný rezervný objem (ERV) | - 20 |
| reziduálny objem (RV) | - 20 |
| odpor dýchacích ciest (R _{aw}) | - 35 |
| spotreba kyslíka (VO ₂) | + 20 |
| perfúzia obličiek a glomerulárna | + 50 |
| aktivita sérovej cholinesterázy | - 25 |

Tieto fyziologické zmeny si vyžadujú, aby sa im prispôsobila voľba a vedenie anestézie.

Bežnou súčasťou závažných postupov a nemocničných protokolov je **profylaxia aspirácie** kyslého žalúdočného obsahu znížením jeho objemu a kyslosti; väčšina pracovísk kombinuje inhibítora H₂-receptorov, metoklopramid a orálnu aplikáciu 30 ml 0,3M roztoku Na citrátu.

Od druhého trimestra sa vyžaduje **prevencia polohovej hypotenzie** adekvátnou lateralizáciou uteru - tradične sa odporúča náklon operačného stola doľava alebo podloženie pravého boku pacientky tuhým klinom. Vzostup spotreby kyslíka a zníženie FRC u tehotných zvyšuje sklon k hypoxii, pretože klesá rezerva kyslíka v pľúcach. Preto si treba dať záležať na dobrej **denitrogenácii**. Pre celkovú anestéziu sa všeobecne odporúča technika **bleskového úvodu** so Sellickovým hmatom a rýchlo účinkujúcim svalovým relaxans (SCCHJ je stále liekom voľby). Niektorí autori však tvrdia, že bleskový úvod samotný je rizikovým faktorom problémov pri

intubácii a ev. aj aspirácie. Počas umelej pľúcnej ventilácie sa odporúča udržiavať miernu **respiračnú alkalózu**.

U tehotných je vyššie riziko **tromboembolických komplikácií** a preto je zásadnou požiadavkou adekvátna profylaxia vrátane mechanických prostriedkov i správne načasovanej aplikácie niektorého z frakcionovaných heparínov.

2.4.1 Prevencia hypoxie a asfyxie plodu

Najdôležitejším a najzávažnejším rizikom pri chirurgických výkonoch na tehotnej žene je bezpochyby intrauterinná asfyxia plodu. Preto jedným z najvýznamnejších cieľov anestéziológa musí byť účinná prevencia jej vzniku dôsledným udržiavaním normálnej oxygenácie a hemodynamiky matky. Oxygenácia, hladina CO_2 , artériový TK a tonus maternice – to sú všetko faktory, ktoré musia byť počas anestézie pod dokonalou kontrolou. Bezpodmienečne sa treba vyhýbať hypoxii, hyperkapnii, hypokapnii, artériovej hypotenzii a kontrakciám svaloviny uteru. To je pravdepodobne oveľa dôležitejšie než špekulácie o teratogenite jednotlivých anestetík. Niektoré látky bežne užívané v anestézii, napr. ketamín, môžu v prvých dvoch trimestroch vyvolať hypertonus uteru a treba sa im vtedy jednoznačne vyhýbať.

V protiklade s donedávna zastávanými názormi sa dnes hyperoxia nepovažuje za nebezpečnú.

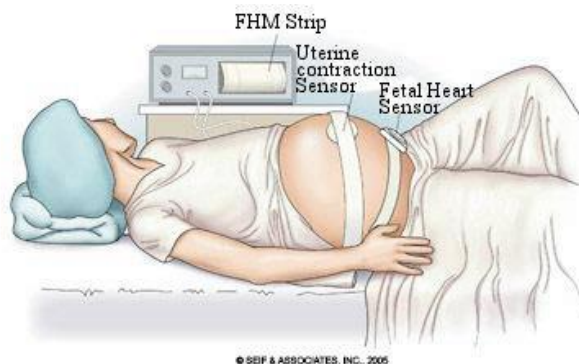
Pri výbere farmakologickej korekcie hypotenzie matky, či už navodenej neuraxiálnou blokádou alebo z iných príčin, sa zväčša uprednostňuje efedrín; relatívne nedávne skúsenosti s fenylefrínom však ukazujú, že je rovnako účinný a podľa niektorých autorov je dokonca výhodnejší z hľadiska lepšej acidobázickej rovnováhy plodu, údaje však boli získané len pri ukončovaní terminálnej gravidity per s. C. v regionálnej anestézii, nie v priebehu tehotenstva a nie v celkovej anestézii.

2.4.2 Prevencia predčasnej pôrodnej činnosti

Po operáciách gravidných žien je zvýšené riziko predčasnej pôrodnej činnosti alebo potratu. Zvlášť vysoké je toto riziko po intraabdominálnych výkonoch. Profylaktické použitie tokolytickej liečby je sporné, odporúča sa skôr monitorovať pacientku tokograficky aspoň niekoľko dní po operácii, aby sa tokolýza mohla aplikovať čo najskôr. Najúčinnějšía profylaxia je odložiť operáciu na obdobie po pôrode. Ak to nie je reálne, snažiť sa ju vykonať v druhom trimestri.

2.4.3 Perioperačné monitorovanie srdcovej aktivity (frekvencie) plodu (obr. 12)

Dá sa realizovať približne od 18. - 22. týždňa. Od 25. týždňa sa už objavuje variabilita srdcovej frekvencie plodu, ktorej vymiznutie môže byť významným včasným varovným príznakom. Podľa niektorých európskych centier sa odporúča kardiokografia používať rutinne už od 16. týždňa gravidity.



Obrázok 12 Monitorovanie oziev plodu

2.5 Laparoskopické výkony v gravidite (obr. 13)

V literatúre spred cca 15 rokov boli bohato zastúpené práce zaoberajúce sa možným negatívnym vplyvom laparoskopie na nerušený vývoj plodu. Medzi hlavné potenciálne riziká sa zaraďujú najmä priama traumatizácia maternice a plodu pri chirurgickej manipulácii, ďalej fetálna acidóza z absorpcie insuflovaného CO₂ a v neposlednej miere zvýšenie intraabdominálneho tlaku a jeho vplyv na pokles minútového srdcového objemu matky s následným zhoršením uteroplacentárnej perfúzie. Tieto obavy vychádzali predovšetkým z experimentálnych zistení na zvieratách.



Obrázok 13 Laparoskopická operácia u tehotnej

Ale klinické skúsenosti pri použití šetrných chirurgických a anestéziologických postupov sú priaznivé. Napríklad pri porovnaní laparotómií a laparaskopíí u 2 miliónov švédskych tehotných žien za obdobie 20 rokov sa vyhodnocovali údaje z 2 181 laparaskopíí a 1 522 laparotómií vykonaných medzi 4. a 20. gestačným týždňom. Pritom sa porovnávalo päť fetálnych parametrov – pôrodná hmotnosť, trvanie gravidity, poruchy rastu, prítomnosť malformácií a dožičenecká úmrtnosť v oboch operovaných skupinách a v neoperovanej populácii. V operovaných skupinách sa častejšie než u neoperovaných vyskytovali predčasný pôrod, poruchy rastu plodu a nízka pôrodná hmotnosť. Medzi laparaskopickou a laparotomickou skupinou sa žiadne rozdiely nezaznamenali.

2.6 Zhrnutie zásad pre anestéziologickú prax

Príprava:

- Načasovanie – druhý trimester (v prvom trimestri hrozia poruchy vývoja plodu, v treťom indukcia pôrodnej činnosti)
- Typ operácie – laparotómia vz. laparaskopia
- Profylaxia aspirácie kyslého žalúdočného obsahu
- Profylaxia tromboembolizmu
- Kontinuálne monitorovanie srdcovej činnosti plodu
- Prevencia aortokaválnej kompresie.

Voľba a vedenie anestézie:

- preferencia regionálnych techník (už od ranej gravidity znižovať dávku lokálneho anestetika o 25 – 30 %)
- pre celkovú anestéziu:
 - bleskový úvod – denitrogenácia, Sellickov hmat, suxametónium
 - ET intubácia – vždy pristupovať ako k potenciálne problémovej
 - thiopental, propofol
 - fentanyl, sufentanil
 - svalové relaxanciá
 - vyhnúť sa N₂O (?)
 - FIO₂ > 0,5 (v okruhu, nie na rotametroch)

Liečba hypotenzie:

- doplnenie objemu – správna hydratácia, ale neprevodniť
- efedrín, fenylefrín.

Vyhnuť sa hypoxémii, hyperkapnii i hypokapnii.**Dobrá pooperačná analgézia.****3. Literatúra**

1. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 696: Nonobstetric surgery during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017;129:777-8.
2. Bajwa SJ, Kaur J. Risk and safety concerns in anesthesiology practice: The present perspective. *Anesth Essays Res.* 2012;6:14-20.
3. Dolovich LR et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case control studies. *BMJ* 1998;317(7162):839-843.
4. Griffiths SK, Campbell JP. Placental structure, function and drug transfer. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain* 2015;15:84-89.
5. Helfer DC, Clivatti J, Yamashita AM. Anestesia para Tratamento Intraparto Extraútero (EXIT) em Fetos com Diagnóstico Pré-Natal de Malformações Cervical e Oral: Relato de Casos. *Rev Bras Anesthesiol* 2012;62:411-423.
6. Chang J, Streitman D. Physiologic adaptations to pregnancy. *Neurol Clin* 2012;30:781-9.
7. Cheek TG, Baird E. Anesthesia for Nonobstetric Surgery: Maternal and Fetal Considerations. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2012;52:535-545.
8. Lewis G. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118:1–203.
9. Reitman E, Flood P. Anaesthetic considerations for non-obstetric surgery during pregnancy. *British Journal of Anaesthesia* 2011;107:72-78.
10. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clinical Pharmacokinetics* 2004;43:487-514.
11. Walton NKD, Melachuri VK. Anaesthesia for non-obstetric surgery during pregnancy. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain* 2006;6:83-85.
12. Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, et al. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:1203.

