

Gdański Uniwersytet Medyczny

Wydział Farmaceutyczny

Ośrodek Szkolenia Podyplomowego Wydziału Farmaceutycznego

Praca specjalizacyjna

LEKI STOSOWANE W ZNIECZULENIU OGÓLNYM

Mgr farm. Anna Matuszewska

Kierownik specjalizacji

mgr farm. Agnieszka Drzazgowska

specjalista farmacji szpitalnej

Gdańsk, 2024

Spis treści

Wykaz skrótów.....	3
1. Wstęp.....	4
2. Anestetyki.....	4
2.1. Anestetyki dożylne.....	4
2.2 Anestetyki wziewne.....	6
3. Analgetyki.....	8
3.1 Opioidy.....	8
3.2 Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).....	9
4. Leki zwiotczające.....	9
4.1. Depolaryzujące leki zwiotczające.....	9
4.2. Niepolaryzujące leki zwiotczające.....	9
5. Podsumowanie.....	11
Piśmiennictwo.....	12

Wykaz skrótów

AChE – acetylocholinoesteraza (ang. *Acetylcholinesterase*)

ChE – cholinoesterazy (ang. *Cholinesterase*)

GABA – kwas gabaaminomasłowy (ang. *Gamma aminobutyric acid*)

H – histamina (ang. *Histamine*)

I-AchE – inhibitory acetylocholinoesterazy (ang. *Acetylcholinesterase inhibitors*)

MAC – minimalne stężenie pęcherzykowe (ang. *Minimal alveolar concentration*)

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

NMDA – kwas N-metylo-D-asparaginowy (ang. *N-methyl-D-aspartic acid*)

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PRIS – zespół propofolowy (ang. *Propofol Infusion Syndrome*)

SM – stwardnienie rozsiane (ang. *Sclerosis multiplex*)

TIVA – znieczulenie całkowicie dożylne (ang. *Total Intravenous Anaesthesia*)

VIMA – znieczulenie całkowicie wziewne (ang. *Volatile Induction and Maintenance Anaesthesia*)

1. Wstęp

Celem znieczulenia ogólnego jest przejściowe i odwracalne zniesienie świadomości (anestezja), bólu (analgezyja), odruchów (arefleksja) oraz – opcjonalnie – zwiotczenie mięśni szkieletowych. Obecnie nie można uzyskać powyższych skutków, stosując jeden lek, dlatego w celu uzyskania znieczulenia ogólnego stosuje się kombinacje leków – polipragmazję, tzw. anestezję zbalansowaną, złożoną z anestetyków, analgetyków i leków zwiotczających.

Znieczulenie ogólne w zależności od zastosowanych leków i dróg ich podania może być całkowicie dożylnie (TIVA), całkowicie wziewne (VIMA), dożylnno-wziewne, proste lub złożone.

Leki stosowane w anestezjologii można podzielić na:

- I. anestetyki – dożylnie i wziewne,
- II. analgetyki,
- III. leki zwiotczające,
- IV. leki znieczulenia miejscowego – nie będą omawiane w niniejszej pracy.

2. Anestetyki

2.1. Anestetyki dożylnie

Anestetyki dożylnie zazwyczaj stosowane są do indukcji znieczulenia ogólnego. W niektórych znieczuleniach także do podtrzymania znieczulenia ogólnego.

2.1.1. Barbiturany

A. **Tiopental** - jedyny stosowany klinicznie przedstawiciel barbituranów, agonista receptora GABA, silny anestetyk. Nie wykazuje działania przeciwbólowego. Stosowany jest do indukcji znieczulenia ogólnego i nie może być stosowany w monoanestezji,

- **zalety:** szybkie działanie – sen występuje po ok. 30 sekundach, działa około 5-10 min., korzystny wpływ na OUN – silnie zmniejsza zapotrzebowanie mózgu na tlen - jest wskazany w neuroanestezji oraz po urazach mózgowych, wykazuje działanie przeciwdrgawkowe,
- **wady:** przechodzi przez łożysko, zmniejsza kurczliwość mięśni macicy – nie może być stosowany w położnictwie (powoduje depresję oddechową u płodu), ma długi czas półtrwania równy 11,5h - przy dłuższym stosowaniu ulega kumulacji, co powoduje długie wybudzanie; może wywołać napad porfirii, powoduje depresję ośrodka oddechowego i układu krążenia, ma duży potencjał anafilaktyczny - może wywołać

skurcz oskrzeli i krtani, jest proemetogeny, jest induktorem enzymów wątrobowych, przy pomyłkowym podaniu dotętniczym powoduje skurcz naczyń i rozwój martwicy dystalnie od miejsca podania (leczenie – rozkurczenie naczyń papaweryną lub blokada zwoju gwiaździstego), ma długi okres redystrybucji z tkanki tłuszczowej;

2.1.2 Anestetyki niebarbituranowe

A. Propofol - agonista receptora GABA,

- **zalety:** ma bardzo szybki początek i krótki czas działania, nie ulega kumulacji – może być stosowany dożylnie do podtrzymania znieczulenia, powoduje przyjemne zasypianie, jest antiemetogeny, przerywa napad drgawek, zmniejsza zapotrzebowanie tkanki mózgowej na tlen – ma zastosowanie w zabiegach neurochirurgicznych, połączenie propofolu z innymi lekami w znieczuleniu pozwala zmniejszyć dawki propofolu, ma pewne działanie zwiotczające mięśnie prążkowane – możliwe jest zmniejszenia dawek leków zwiotczających,
- **wady:** powoduje ból w trakcie iniekcji, działa silnie depresyjnie na układ krążenia i depresyjnie na ośrodek oddechowy (bezdech), długotrwały wlew może powodować zespół propofolowy (PRIS – zaburzenia rytmu serca, niewydolność krążenia, rabdomioliza, ciężka kwasica metaboliczna), długotrwały wlew prowadzi do wzrostu poziomu trójglicerydów we krwi;

B. etomidat – agonista receptora GABA,

- **zalety:** ma szybkie i krótkotrwałe działanie, stosunkowo mały wpływ na układ oddechowy i układ krążenia – ma zastosowanie u pacjentów z niewydolnością serca,
- **wady:** hamuje syntezę kortyzolu – nie może być stosowany we wlewie ciągłym i znieczuleniu całkowicie dożylnym, powoduje zakrzepicę, pobudzenie ruchowe i ruchy mimowolne w trakcie indukcji i budzenia, sztywność mięśni, ból w trakcie iniekcji, dezorientację, kaszel, jest proemetogeny;

C. benzodiazepiny – stosowane są do indukcji, pogłębienia lub podtrzymania znieczulenia, mają działanie raczej sedatywne niż nasenne, silnie przeciwdrgawkowe, są stosowane w premedykacji, powodują niepamięć następczą i wsteczną, zniesienie napięcia i lęku, ich kumulacja prowadzi do wydłużenia wybudzenia, powodują depresję oddychania u płodu – brak zastosowania w anestezji położniczej, sprzyjają psychozie pooperacyjnej, są stosowane w prewencji występowania halucynacji wywołanych ketaminą;

zaletą jest istnienie odtrutki na benzodiazepiny – **FLUMAZENIL**,

- **midazolam** – agonista receptora GABA, benzodiazepina, stosowany m.in. w chirurgii 1 dnia, sedacji proceduralnej, zabiegach diagnostycznych i mało inwazyjnych,

- **zalety:** jest rozpuszczalny w wodzie, ma nieaktywne metabolity, ma stosunkowo mały wpływ na układ krążenia, zmniejsza przepływ mózgowy, mózgowie zużycie tlenu i ciśnienie śródgałkowe, działa sedatywnie, słabo miorelaksacyjnie,
- **wady:** może powodować wystąpienie reakcji paradoksalnych, wywoływać depresję ośrodka oddechowego, w okresie pooperacyjnym możliwość majaczeń, może się kumulować;

D. ketamina – antagonist receptorów NMDA, pochodna halucynogennej fencyklidyny, jedyny lek nasenny o komponentie przeciwbólowej – może być stosowany w monoanestezji, wywołuje stan anestezji zdysocjowanej: hamuje układ wzgórzowo-korowy i płaty czołowe (powoduje utratę świadomości), pobudza pola wzrokowe, słuchowe, układ limbiczny, układ pozapiramidowy – efekt: katalepsja, ruchy gałek ocznych, nieprzyjemne sny, hamowanie receptorów NMDA powoduje działanie analgetyczne i anestetyczne, pobudzanie receptorów opioidowych – działanie analgetyczne i halucynogenne, w małych dawkach stosowana jest jako koanalgetyk,

- **zalety:** ma działanie przeciwbólowe, rozluźnia mięśniówkę oskrzeli, praktycznie nie wykazuje działania halucynogennego u dzieci – lek preferowany podczas znieczulania niewielkich zabiegów i procedur diagnostycznych w tej grupie wiekowej, powoduje małe ryzyko depresji oddechowej - po krótkotrwałym bezdechu wentylacja szybko ulega normalizacji, a nawet się zwiększa, lek wskazany u pacjentów z objawami wstrząsu,
- **wady:** wzmacnia odruchy gardłowe i krtaniowe, powoduje dysfonię, omamy, pobudzenie ruchowe, ślinienie, nudności, wymioty, wzrost kurczliwości macicy, wzrost ciśnienia śródczaszkowego i śródgałkowego, wzrost ciśnienia tętniczego i płucnego, przyśpieszenie czynności serca, wzrost zapotrzebowania mięśnia sercowego na tlen (pobudza układ współczulny).

2.2 Anestetyki wziewne

Anestetyki wziewne są to leki stosowane do podtrzymania znieczulenia, wyjątek stanowi sewofluran. Do ich zalet można zaliczyć: oddziaływanie na OUN – powodują zniesienie świadomości,

niepamięć i osłabienie lub całkowite zahamowanie odruchów obronnych na bodźce. Ich wadą natomiast jest fakt, iż mogą powodować hipertermię złośliwą.

Miarą siły działania anestetyków wziewnych jest MAC – minimalne stężenie gazu w pęcherzykach płucnych, przy którym 50% pacjentów nie poruszy się w trakcie nacięcia skóry; im niższy MAC tym większa siła działania leku. Im mniejsza rozpuszczalność leku we krwi (niższy współczynnik gaz : krew), tym szybsza indukcja znieczulenia, im większa lipofilność leku (wyższy współczynnik krew: mózg), tym silniejsze i dłuższe działanie, im większy metabolizm w ustroju, tym większe prawdopodobieństwo powstania toksycznych metabolitów;

2.2.1 anestetyki lotne (ciecze) – pary anestetyku

1. sewofluran

- **zalety:** ma przyjemny zapach, działa silnie i szybko, nie drażni dróg oddechowych, ma niewielki metabolizm, nie powoduje depresji układu krążenia i serca, jako jedyny zalecany jest do wziewnej indukcji znieczulenia, ma dobrą kontrolę głębokości znieczulenia, zmniejsza zużycie tlenu przez mózg – w mniejszych stężeniach może być stosowany w neurochirurgii,
- **wady:** powoduje nudności, wymioty, ma wysoką cenę;

2. desfluran

- **zalety:** powoduje najszybszą indukcję i wybudzenie, jest bardzo sterowny – wydalany tylko przez drogi oddechowe – wzrost wentylacji = wzrost wydalania, ma minimalny metabolizm, nieznaczny wpływ na układ krążenia, brak powinowactwa do tkanki tłuszczowej – możliwe stosowanie u pacjentów otyłych,
- **wady:** ma drażniący zapach, działa drażniąco na drogi oddechowe – powoduje skurcz krtani, oskrzeli, jest słabym anestetykiem, powoduje wzrost ciśnienia śródczaszkowego, tachykardię, wzrost produkcji dwutlenku węgla, wykazuje bardzo dużą lotność – konieczność przechowywania w specjalnych parownikach.

2.2.2 anestetyki gazowe

1. podtlenek azotu

- **zalety:** jest bezwonny, jest silnym analgetykiem, wykazuje szybkie działanie, znacząco (2-3 x) zmniejsza zapotrzebowanie na inne leki znieczulenia ogólnego, nie powoduje depresji układu sercowo-naczyniowego,
- **wady:** jest bardzo słabym anestetykiem (konieczność połączenia z innymi lekami), powoduje depresję funkcjonowania szpiku kostnego, hipoksję dyfuzyjną (przy wybudzeniu konieczny wzrost stężenia tlenu), nudności, wymioty, jest teratogeny.

3. Analgetyki

3.1 Opioidy

Opioidy to leki przeciwbólowe o działaniu ogólnym lub obwodowym, stosowane podczas znieczulenia ogólnego wykazują działanie synergistyczne z lekami nasennymi, sedatywnymi oraz zwiotczającymi, działają depresyjnie na układ oddechowy,

- **zalety:** powodują analgezję, senność, sedację, działają synergistycznie z innymi lekami sedatywnymi i anestetycznymi – pozwala to na zmniejszenie stosowanych dawek, zmniejszają lęk związany z okresem okołoperacyjnym, znoszą odruch kaszlowy i wykrztuśny – ważne przy laryngoskopii bezpośredniej i intubacji tchawicy,
- **wady:** powodują euforię, dysfориę, halucynacje, tolerancję, uzależnienie, depresję oddechową (znoszą wrażliwość na prężność dwutlenku węgla, tłumią odruch kaszlowy i funkcję rzęsek, tłumią odpowiedź na intubację), spadek ciśnienia tętniczego krwi i bradykardię, wyrzut histaminy, nudności, wymioty, hamowanie perystaltyki jelit, zaparcia, sztywność mięśni, zatrzymanie moczu, zwężenie źrenic, rzadko klonusy czy drgawki, świąd (przy podaniu dokanałowym), we wstrząsie powodują stłumienie reakcji współczulnej.

Opioidy stosowane śródoperacyjnie:

1. **fentanyl** - działa po 1-2 min. przez 20-30 min, 100 x mocniej od morfiny, stosowany w znieczuleniu do zabiegów operacyjnych, drogi podania: dożylnie, podpajęczynówkowo, zewnątrzoponowo, okołonерowo,
 - **zalety:** powoduje nieznaczną depresję układu krążenia, nieznaczny wyrzut histaminy,
 - **wady:** powoduje depresję układu oddechowego, sztywność klatki piersiowej, nudności, wymioty;
2. **sufentanyl** – działa około 1 godziny, 1000 x mocniej od morfiny, stosowany w krótkich i bolesnych zabiegach operacyjnych, znieczuleniu ambulatoryjnym,
 - **zalety:** powoduje mniejsze ryzyko depresji oddechowej i depresji układu krążenia,
 - **wady:** wywołuje bradykardię, silną sztywność mięśni;
3. **remifentanyl** – działa 2-5 min., 100 x mocniej od morfiny, ultrakrótkodziałający – podawany we wlewie ciągłym, możliwe zastosowanie w TIVA,
 - **zalety:** ma nieaktywne metabolity – brak kumulacji, nie uwalnia histaminy,
 - **wady:** wywołuje depresję układu krążenia, krótkotrwałą depresję układu oddechowego, sztywność mięśni, sztywność klatki piersiowej.

Odrzutka na leki opioidowe – **NALOKSON** – znosi również działanie przeciwbólowe – niekorzystne dla pacjenta z bólem.

3.2 Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ są stosowane głównie w okresie okołoperacyjnym (w związku z tym nie będą omawiane w powyższym opracowaniu).

4. Leki zwiotczające

4.1. Depolaryzujące leki zwiotczające

Leki te powodują blok całkowity, nieodwracalny, skutkiem czego trzeba czekać, aż ustąpi (przetrwiała depolaryzacja), rozkładane są przez cholinesterazę (ChE) (osoby z niedoborem tego enzymu – wydłużone działanie leku).

1. sukcynylocholina, suksametonium – agonista receptora nikotynowego N w płycie motorycznej,

- **zalety:** ma krótkie i szybkie działanie – stosowany w szybkiej intubacji, nie uwalnia histaminy,
- **wady:** wywołuje uogólnione pobudzenie cholinergiczne, hipertermię złośliwą, hiperkaliemię, wzrost ciśnienia śródgałkowego i śródczaszkowego, bradykardię, zmniejsza ciśnienie tętnicze, wzmacnia wydzielanie śliny i wydzielanie drzewa oskrzelowego, wzmacnia napięcie przewodu pokarmowego, nie może być przewlekłe stosowany, przy trwającym dłużej zwiotczeniu lub przy wysokich dawkach rozwija się blok trwający długi czas (desensytyzacja receptorów nikotynowych) – przerywa przetrwałą depolaryzację, kanały sodowe przechodzą w stan spoczynku, z którego mogą być aktywowane: tzw. blok podwójny (II fazy) – porównywalny z działaniem niedepolaryzującym leków zwiotczających; podanie neostygminy osłabia w takim wypadku działanie suksametonium.

4.2. Niedepolaryzujące leki zwiotczające

Leki te mają działanie odwracalne, wykazują kompetycyjny antagonizm w stosunku do receptora nikotynowego N w płycie motorycznej, stosowane są do zwiotczenia mięśni przed operacją, unikania skurczów mięśni przy zatruciu strychniną, we wściekłości, tężcu, w leczeniu elektrowstrząsami w psychiatrii.

4.2.1 pochodne benzolizochinolinowe

1. **atrakurium** – mieszanina izomerów cis i trans, ma krótkie działanie – 20 min.,
 - **zalety:** jest eliminowany z ustroju niezależnie od funkcji wątroby i nerek (eliminacja Hoffmana 40%) - polecany przy niewydolności nerek,
 - **wady:** bardzo silne uwalnia histaminę (H), ma toksyczny metabolit – laudanozynę (działanie drgawkotwórcze), powoduje depresję układu krążenia, niestosowany w neuroanestezji;
2. **cisatrakurium** - czysty izomer cis, działa 60 min.,
 - **zalety:** wykazuje zmniejszone uwalnianie histaminy, jest rozkładany w osoczu - hydroliza Hoffmana 80%, jest zalecany u chorych intensywnej terapii;
3. **miwakurium** - ma krótkie działanie 15-20 min., jest metabolizowany przez esterazy osoczowe (94%),
 - **wada:** uwalnia histaminę;

4.2.2. pochodne aminosteroidowe

1. **rokuronium** – ma czas działania zależny od dawki, szybki początek działania – jest stosowany do intubacji, metabolizowany głównie w wątrobie,
 - **zalety:** wykazuje szybki efekt zwiotczający, ma odtrutkę – **SUGAMMADEKS** – syntetyczna cyklodekstryna bez aktywności wewnętrznej, powodując specyficzny wychwyty opłascza rokuronium (słabiej wekuronium) odwraca nawet blok całkowity, przeciwwskazany przy niewydolności nerek, zmniejsza skuteczność leków o budowie steroidowej,
 - **wady:** blokuje nerw X – powoduje tachykardię, hipertensję;
2. **wekuronium** – działa ok. 30 min., stosowany w TIVA,
 - **zalety:** nie uwalnia histaminy, nie wpływa na układ krążenia, brak kumulacji w ustroju.

Odwracanie blokady nerwowo-mięśniowej:

podanie inhibitorów acetylocholinesterazy (I-AChE)– neostygmina, pirydostygmina, edrofonium - hamują wychwyty zwrotne acetylocholinę – powodują wzrost stężenia acetylocholinę w połączeniu nerwowo-mięśniowym,

niebezpieczne skutki uboczne – bradykardia, spadek ciśnienia tętniczego krwi, skurcz oskrzeli, ślinienie, wzmożona produkcja wydzieliny drzewa oskrzelowego; uniknięcie tych skutków- podanie atropiny – antagonisty acetylocholinę (blokuje receptory muskarynowe, brak wpływu na receptory nikotynowe).

Wybudzanie z narkozy przy zbyt dużym stężeniu leków zwiotczających – połączenie neostygminy i atropiny.

DANTROLEN - miorelaksant działający obwodowo, hamuje uwalnianie wapnia z retikulum sarkoplazmatycznego – efektem jest brak skurczu mięśni szkieletowych; lek stosowany w hipertermii złośliwej (dziedziczne wrodzone zaburzenie transportu wapnia, wyzwalane przez anestetyki wziewne, suksametonium, objawiające się masywnym uwalnianiem wapnia z retikulum sarkoplazmatycznego z następowym wzrostem aktywności mięśni, co prowadzi do wzrostu temperatury, hiperkapni, wzrostu ciśnienia krwi, sinicy, hiperkaliemii, sztywności mięśni, kwasicy metabolicznej), a także w leczeniu chorób spastycznych (SM, paraplegia).

działania niepożądane: powoduje osłabienie, osłabienie siły mięśniowej, nudności, wymioty, biegunki, zawroty głowy, hepatotoksyczność.

5. Podsumowanie

Znieczulenie ogólne, którego składowymi są: hipnoza (sen), amnezja (niepamięć), analgeza (zniesienie bólu), arefleksja (zniesienie odruchów rdzeniowych), hiporefleksja (ograniczenie odruchów rdzeniowych) i relaksacja (zwiotczenie mięśni szkieletowych), musi być procesem odwracalnym i kontrolowanym. Każde znieczulenie ogólne prowadzi do zachwiania homeostazy organizmu pacjenta i może skutkować zagrożeniem dla jego zdrowia i życia. Dla zwiększenia bezpieczeństwa chorych przed wykonaniem znieczulenia ogólnego konieczne jest staranne przygotowanie do zabiegu, którego integralną częścią składową jest właściwy dobór użytych leków, zależny m.in. od stanu zdrowia pacjenta, oceny ryzyka sercowego, oddechowego, chorób współistniejących, stosowanych leków, a także oczekiwanego efektu terapeutycznego, w tym długości trwania znieczulenia, możliwości szybkiego wybudzenia pacjenta, dodatkowego efektu przeciwbólowego i miorelaksacyjnego, siły działania, wpływu na zapotrzebowanie tlenu przez mózg i wiele innych.

Dostępność i możliwość wyboru wśród leków stosowanych w znieczuleniu ogólnym, a także ich zróżnicowany mechanizm i długość działania, potencjał wywoływania efektów ubocznych (np. depresja układu sercowego, oddechowego itp.) czy dodatkowe komponenty pozwalają indywidualizować terapię pacjentów, w konsekwencji zmniejszając ryzyko powikłań i optymalizując leczenie.

Piśmiennictwo

- [1] R. Griffiths, D. Plowes, Anaesthetic Drugs, *Br. J. Perioper. Nurs.* (United Kingdom). 10 (2000) 276–279. <https://doi.org/10.1177/175045890001000506>.
- [2] J.E. Heavner, Toxicity of anaesthetics, *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 17 (2003) 1–3. <https://doi.org/10.1053/bean.2003.0268>.
- [3] W.D. Winters, Effects of Drugs on the Electrical Activity of the Brain: Anesthetics, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 16 (1976) 413–426. <https://doi.org/10.1146/annurev.pa.16.040176.002213>.
- [4] K.Hirota, D.G. Lambert, Ketamine; history and role in anesthetic pharmacology, *Neuropharmacology.* 216 (2022) 109171. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109171>.
- [5] J. Das, Repurposing of Drugs–The Ketamine Story, *J. Med. Chem.* 63 (2020) 13514–13525. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01193>.
- [6] E.I. Eger, P.F. White, M.S. Bogetz, Clinical and Economic Factors Important to Anaesthetic Choice for Day-Case Surgery, *Pharmacoeconomics.* 17 (2000) 245–262. <https://doi.org/10.2165/00019053-200017030-00003>.
- [7] A. Bonanni, A. Signori, C. Alicino, I. Mannucci, M.A. Grasso, L. Martinelli, G. Deferrari, Volatile Anesthetics versus Propofol for Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass, *Anesthesiology.* 132 (2020) 1429–1446. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003236>.
- [8] G. Landoni, G.G.L. Biondi-Zoccai, A. Zangrillo, E. Bignami, S. D’Avolio, C. Marchetti, M.G. Calabrò, O. Fochi, F. Guarracino, L. Tritapepe, S. De Hert, G. Torri, Desflurane and Sevoflurane in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 21 (2007) 502–511. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2007.02.013>.
- [9] K. Heybati, F. Zhou, M. Baltazar, K. Poudel, D. Ochal, L. Ellythy, J. Deng, C.J. Chelf, C. Welker, H. Ramakrishna, Appraisal of Postoperative Outcomes of Volatile and Intravenous Anesthetics: A Network Meta-Analysis of Patients Undergoing Cardiac Surgery, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 37 (2023) 2215–2222. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.07.011>.
- [10] A. Wolf, H. Selpien, H. Haberl, M. Unterberg, Does a combined intravenous-volatile anesthesia offer advantages compared to an intravenous or volatile anesthesia alone: a systematic review and meta-analysis, *BMC Anesthesiol.* 21 (2021) 52. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01273-1>.
- [11] F. Schuster, S. Johannsen, Maligne Hyperthermie: pharmakologische Therapie – Update 2019, *AINS - Anästhesiologie · Intensivmed. · Notfallmedizin · Schmerztherapie.* 54 (2019) 549–558. <https://doi.org/10.1055/a-0725-7577>.
- [12] P. Ravussin, S. Strebel, Propofol in der Neuroanesthesie, *Anaesthesist.* 44 (1995) 405–409. <https://doi.org/10.1007/s001010050168>.

- [13] K.J. Anderson, A.R. Absalom, Propofol/remifentanil patient-controlled sedation: caveat emptor!, *Can. J. Anesth. Can. d'anesthésie*. 70 (2023) 1719–1725. <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02592-2>.
- [14] Wykład dr n. med. Anny Dylczyk – Sommer
- [15] Anestezjologia i Intensywna Terapia – redakcja naukowa Radosław Owczuk, PZWL, 2021
- [16] Farmakologia. Podstawy farmakoterapii – pod redakcją Wojciecha Kostowskiego, PZWL, 2001
- [17] Farmakologia Po Prostu – pod redakcją Ryszarda Korbuta, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, 2009
- [18] Last minute Farmakologia – Claudia Dellas, redakcja wydania polskiego – Dagmara Mirowska-Guzel, Elsevier Urban&Fischer, 2014