

Farmakoterapijske specifičnosti najčešćih anestetika u osoba starije životne dobi

Perčić, Eva; Peršec, Jasminka; Domijan, Ana-Marija; Turčić, Petra

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2020, 76, 9 - 33**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:871253>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Farmakoterapijske specifičnosti najčešćih anestetika u osoba starije životne dobi

EVA PERČIĆ¹, JASMINKA PERŠEC², ANA-MARIJA DOMIJAN³,
PETRA TURČIĆ⁴

¹Studentica 5. godine studija farmacije, Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb

²Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu,
Klinička bolnica Dubrava i Sveučilište u Zagrebu Stomatološki fakultet,
Avenija Gojka Šuška 6, 10040 Zagreb

³Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku botaniku, Schrottova 39, 10000 Zagreb

⁴Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmakologiju, Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Uvod

██████████ Anestezija (grč. (an-) = bez; (aisthesis) = osjet) je postupak u kojem je pacijent bez svijesti za vrijeme operacije i tijelo je potpuno neosjetljivo na kirurške podražaje (bol). Također, uz anesteziju se veže pojam analgezije koji označava odsutnost boli. Čovjek se kroz povijest u kirurškim zahvatima koristio različitim prirodnim tvarima sedativnog djelovanja kao što su opijum, mandragora, bunika, kanabis. Početkom suvremene anestezije smatra se 1846. godina, kada je William Morton javno demonstrirao prvu opću anesteziju upotrebom etera (1).

Starenje je progresivni fiziološki proces karakteriziran degenerativnim promjenama u strukturi i funkcionalnom kapacitetu organa i tkiva. To podrazumijeva progresivni gubitak funkcionalne rezerve svih organa. Starijom populacijom smatraju se osobe starije od 65 godina (2). Predviđa se da će broj starijih osoba znatno porasti u narednim desetljećima, u skladu s demografskim promjenama u vidu starenja populacije. U 2011. godini, Britansko gerijatrijsko

društvo podnijelo je izvješće da pacijenti stariji od 65 godina čine više od 60 % prijema u bolnicu i 70 % ponovnog prijema na bolničko liječenje (3). U usporedbi s mlađim bolesnicima, trećina do polovina starijih bolesnika koji dođu na hitni prijem ostaju hospitalizirani, a to je i do četiri puta češće nego u mlađe populacije. Osobe starije životne dobi u odnosu na ostatak populacije češće se podvrgavaju različitim kirurškim zahvatima, čime raste rizik morbiditeta i mortaliteta vezanih uz anesteziju. Sklonost perioperacijskim komplikacijama i smrtnosti ovisi o: dobi (kronološkoj više od fiziološke dobi), komorbiditetima (više od 3 značajno povećava smrtnost), vrsti operacijskog zahvata i hitnosti zahvata (2, 3). Starenjem dolazi do brojnih fizioloških promjena u organizmu i veća je vjerojatnost prisutnosti kroničnih bolesti koje zahvaćaju organske sustave nego kod mlađih osoba. Ovi procesi utječu na farmakodinamičke i farmakokinetičke promjene lijekova koji se primjenjuju u anesteziji. Rezultat je ne samo veća osjetljivost gerijatrijskih pacijenata na učinak anestetika, već i na njihove nuspojave. Kako bi se postigao željeni, a izbjegao neželjni učinak potrebno je kod doziranja uzeti u obzir stanje i dob pacijenta. Također, bitno je dobro poznavati farmakološke karakteristike anestetika.

Vrste anestezije

Opća anestezija

Opća anestezija je stanje potpune neosjetljivosti na vanjske podražaje, a rezultat je farmakoloških mehanizama različitih lijekova, koji dovode do kontrolirane, reverzibilne depresije živčanog sustava. Uključuje besvjesno stanje, gubitak osjeta boli (analgeziju), inhibiciju stresnog odgovora, amneziju i relaksaciju skeletnih mišića. Nabrojani učinci teško se izazivaju jednim anestetikom, pa se češće koristi kombinacija sa sredstvima koja izazivaju analgeziju i mišićnu relaksaciju. Takvom tzv. balansiranom anestezijom iskorištavaju se svojstva svakog lijeka, a istodobno se smanjuje rizik štetnih učinaka.

Prema načinu primjene, u općoj anesteziji razlikujemo inhalacijske i intravenske anestetike. Za uvođenje u anesteziju najčešće se upotrebljavaju intraveniski, a za održavanje anestezije inhalacijski anestetici (1, 4).

Intravenski neopioidni anestetici mogu se upotrebljavati samostalno ili u kombinaciji s drugim anestheticima i analgeticima. Njihovo djelovanje nastupa brže od većine inhalacijskih anestetika (npr. desflurana ili sevoflurana), pa se uglavnom primjenjuju za uvod u opću anesteziju. Najčešće se koriste: barbiturati (tiopental), benzodiazepini (diazepam, midazolam), propofol i ketamin. Brzo djelovanje karakteristika je barbiturata, etomidata i propofola, dok benzodiazepini i ketamin djeluju sporije. Većina nema analgetski učinak, pa se kombiniraju

s inhalacijskim anesticima npr. dušikovim oksidulom, lokalnim anesticima i opioidnim analgeticima npr. s fentanilom ili sufentanilom (1, 4).

Inhalacijski anestetici postoje u obliku lako hlapljivih tekućina i plinova. Hlapljivi anestetici (izofluran, sevofluran, desfluran) su na sobnoj temperaturi i prisutnom tlaku u tekućem stanju. Primjenjuju se u obliku aerosola zahvaljujući primjeni posebnih isparivača. Dušikov oksidul i ksenon pri sobnoj temperaturi postoje kao plinovi. Primjenjuju se putem maske i kroz pluća ulaze u krvotok. Odgovarajuća dubina anestezije ovisna je o koncentraciji anestetika u mozgu, a vrijeme koje je potrebno za postizanje odgovarajuće koncentracije određeno je brojnim čimbenicima kao što su topljivost anestetika, koncentracija u zraku koji se udiše, brzina protoka krvi i arteriovenski gradijent koncentracije anestetika. U stanju ravnoteže, parcijalni tlak anestetika u mozgu i u plućima bit će isti (5).

Procjenu jačine djelovanja i međusobnu usporedbu inhalacijskih anestetika prema njihovoj potentnosti omogućuje minimalna alveolarna koncentracija (MAC). Prema definiciji, to je ona koncentracija anestetika u alveolama pri kojoj 50 % pacijenata ne pokazuje reakciju na bolni podražaj kao što je rez kože (5, 6). MAC se s godinama progresivno smanjuje. Ne ovisi o spolu, visini i trajanju anestezije.

Lokalna anestezija

Lokalnom anestezijom postiže se reverzibilno blokiranje provođenja impulsa duž aksona. Osim kod kirurških zahvata, lokalni anestetici koriste se i u svrhu uklanjanja boli (bol tijekom poroda, poslije operacija itd.). Prvi lokalni anestetik, kokain, izolirao je Nieman 1860. godine, a prvi put primijenio ga je Koller kao oftalmološki anestetik. Zbog ovisnosti koji kokain izaziva, težilo se poboljšanju njegovih svojstava, pa su tako sintetizirani novi i bolji anestetici, kao što je prokain, a kasnije i lidokain te bupivakain (7, 8). Primjenom lokalnoga anestetika prvo dolazi do blokiranja osjeta boli, zatim temperature, dodira, a na kraju dubokog osjeta i motorne funkcije (7).

Lokalni anestetici su slabe baze, a za kliničku primjenu uglavnom dolaze u obliku soli čime se povećava topljivost i stabilnost (8). Molekula lokalnog anestetika sastoji se od lipofilne grupe (npr. aromatski prsten) koja je pomoću intermedijarnog lanca povezana s ionizirajućom skupinom, aminom. Aminogrupa u tijelu može biti u ioniziranom obliku ili neioniziranom obliku. Ionizirani oblik (kvarterni amin) daje hidrofilnost, a neionizirani (tercijarni amin) lipofilnost. Za djelovanje su važna oba oblika, a njihov udio ovisi o pH vrijednosti okruženja u kojem se anestetik nalazi, ali i o pK samog lokalnog anestetika. Kako se pK većine anestetika kreće između 8,0 i 9,0 kod fiziološkog pH prevladava ionizirani,

kationski oblik, koji je važan za vezanje na receptore. O neioniziranom, lipofilnom obliku ovisi brzina djelovanja i prodiranje kroz biološke membrane

S obzirom na vrstu intermedijarnog lanca, lokalni anestetici se dijele na aminoestere i aminoamide. Kako esteri lakše hidroliziraju, uglavnom im je djelovanje kraće. Osim po trajanju djelovanja, lokalni anestetici se razlikuju i po potentnosti, vremenu koje je potrebno za djelovanje i po toksičnosti. Što je molekula lipofilnija, lakše difundira kroz lipidni dvosloj staničnih membrana, pa je time i potentnost veća (8).

Usporedba opće i regionalne anestezije

Dostupno je mnogo podataka iz različitih studija koji govore o prednostima regionalne, odnosno lokalne anestezije pred općom. Usporedbom neuroaksijalne i opće anestezije kod totalne artroplastike kuka, opažena je smanjena učestalost duboke venske tromboze i plućne embolije kod primjene regionalne anestezije. Isto tako, manji je gubitak krvi tijekom kirurškog zahvata (9). Zbog simpatolitičkog djelovanja regionalne anestezije, povećan je protok krvi što smanjuje zastoj u venama (10). Tijekom regionalne anestezije pacijent ostaje budan ili je blago sediran, što olakšava oporavak nakon kirurškog zahvata i brži otpust iz bolnice. Također, smanjen je rizik kardiovaskularnih, gastrointestinalnih i respiratornih komplikacija, u čemu veliku ulogu ima i izbjegavanje opioidnih analgetika zbog dokazane bolje kvalitete analgezije postignute regionalnim anestetima (11).

Regionalna anestezija osobito se preferira kod pacijenata starije životne dobi. U usporedbi s ostatkom populacije, kirurške operacije se četiri puta češće odvijaju kod starijih. Osim toga, starenjem se smanjuju funkcije brojnih organa i tkiva, prisutni su i drugi medicinski problemi kao hipertenzija, dijabetes, artritis, ishemijska bolest srca. Nabrojani problemi pridonose pojačanoj osjetljivosti starijih osoba na anesteziju (12).

Strukturne i funkcijske promjene osoba starije životne dobi

Kardiovaskularni sustav

Najznačajnije promjene u osoba starije životne dobi događaju se u kardiovaskularnom sustavu. Gubitak elastičnosti arterijskog sustava uzrokovan je taloženjem aterosklerotskog plaka u unutarnjoj stijenci arterija. Smanjena elastičnost uzrokuje povećanje otpora u žilama što dovodi do sistoličke hipertenzije. Promjene vezane uz srce uključuju zadebljanje stijenke klijetke i fibrozu miokarda što dovodi do smanjene elastičnosti lijeve klijetke. Kako je rastezljivost smanjena, male promjene volumena krvne plazme mogu dovesti do hemodinamičke

nestabilnosti, što predstavlja problem kod operativnih zahvata. Smanjen je i minutni volumen zbog čega apsorpcija i eliminacija lijekova može biti odgođena (2, 13). Broj i afinitet beta adrenergičkih receptora u starijih osoba je smanjen što rezultira slabijim odgovorom na njihovu stimulaciju. Ortostatska hipotenzija češća je kod starijih zbog smanjenih baroreceptorskih mehanizama (14).

Respiratorni sustav

Brojne plućne promjene događaju se kod starijih osoba. Gubitkom alveolarnih pregrada smanjuje se površina alveolarnog prostora, dolazi do gubitka plućne elastičnosti i poremećaja ventilacije što dovodi do smanjene mogućnosti dostave kisika u tkiva (2, 13, 15). Širenje prsnog koša kod udisanja smanjuje se zbog manje snage respiracijskih mišića, kalcifikacije zglobne hrskavice rebara i zakrivljene kralješnice. Dolazi do smanjenja vitalnog kapaciteta, a rezidualni volumen se povećava. Količina trepetljika u dišnim putevima se smanjuje, kao i refleks kašlja, što povećava rizik infekcija kod starijih osoba (2).

Probavni sustav

Starenjem se smanjuje sekrecija žlijezda slinovnica i želuca, pH želučanog soka se povisuje. Pražnjenje želučanog sadržaja je usporeno, smanjuje se površina tankog crijeva. Posljedica može biti odgođeno djelovanje lijekova zbog mogućih promjena u apsorpciji (14).

Bubrezi

Kao i kod ostalih organskih sustava, funkcija bubrega starenjem se progresivno smanjuje. Studije na ispitanicima starosne dobi između 30 i 85 godina pokazale su da gubitak mase bubrega iznosi 20 – 25 %. Glomerularna filtracija (GFR) se smanjuje otprilike za 10 mL/min svakih 10 godina nakon 30. godine života. Serumski kreatinin ostaje unutar normalnih vrijednosti unatoč smanjenju GFR, što je posljedica smanjenja mase skeletnih mišića. Protok krvi kroz bubrege također se smanjuje. Prag tolerancije za glukozu je niži što zbog nemogućnosti apsorpcije može dovesti do glukozurije. Koncentracije aldosterona su niže, osjetljivost tubula na anti-diuretski hormon je smanjena što rezultira poremećenom sposobnošću regulacije vode i elektrolita u organizmu (2, 16).

Jetra

Ekspresija mikrosomalnih enzima starenjem se ne smanjuje za razliku od njihove aktivnosti što pojačava osjetljivost na lijekove koji se metaboliziraju prvim prolazom kroz jetru. Hepatički protok krvi i masa smanjeni su kod osoba starije

dobi. Manji broj hepatocita pokušava se nadoknaditi hiperplazijom stanica. Protok krvi smanjen je zbog prisutnih aterosklerotskih promjena (13, 14).

Živčani sustav

Brojne promjene u mozgu posljedica su starenja. Nakon 60. godine, smanjenje mase mozga odvija se najvećom brzinom. Povećanjem volumena cerebrospinalnog likvora pokušava se nadoknaditi smanjena masa. Najveći gubitak odnosi se na smanjenu gustoću neurona, a smanjen je i protok krvi. Prisutan je nedostatak dopamina, noradrenalina, tirozina i serotonina, dok je aktivnost enzima koji razgrađuju neurotransmitere pojačana. Vrijeme koje je potrebno za reagiranje na slušne ili vidne podražaje te problemi vezani uz kratkotrajno pamćenje ukazuju na smanjenje funkcije mozga (14, 15).

Termoregulacija

Funkcija autonomnog živčanog sustava kod starijih osoba je oslabljena što rezultira smanjenom termoregulacijom, zbog čega je rizik nastanka hipotermije tijekom operativnog zahvata veći. Studije su pokazale da je kod starijih u odnosu na mlade odrasle osobe smanjena periferna vazokonstrikcija i manje je ubrzavanje metabolizma, što su osnovni fiziološki odgovori na smanjenje tjelesne temperature (2, 13).

Farmakokinetika lijekova

Promjene vezane uz apsorpciju lijekova koje se događaju zbog starenja uglavnom su od manjeg značenja. Povećanje pH želučanog soka može utjecati na ionizaciju i topljivost lijekova što rezultira promjenama u apsorpciji. Većina lijekova apsorbira se u tankom crijevu pasivnom difuzijom ili pomoću transporta posredovanog nosačima. Kada dolazi do pasivne difuzije, nema promjena, dok kod aktivnog transporta apsorpcija može biti usporena (npr. kod vitamina, kalcija, željeza). Iako dolazi i do promjena u motilitetu crijeva, studije su pokazale da lijekovi koji utječu na motilitet (antimuskarinici, antihistaminici, opiodi) više utječu na smanjenje intestinalne apsorpcije od starenja (17, 18). Osim peroralnih, kod starijih bolesnika često se primjenjuju lijekovi u obliku transdermalnih flastera. Koža u starosti gubi elastičnost, vlažnost, postaje grublja, dolazi do promjena u žlijezdama lojnicama i znojnicama što može utjecati na penetraciju lijeka i usporiti apsorpciju (17). Osim promjena na koži, perkutanu apsorpciju, ali i intramuskularnu, može produljiti i ateroskleroza krvnih žila na mjestu primjene lijeka (2). Nakon apsorpcije, lijek se raspodjeljuje po tijelu. Odnos između količine lijeka u organizmu prema koncentraciji u plazmi je volumen distribucije

(Vd). Što je on veći, manje lijeka nalazi se u plazmi, a više je raspodijeljeno u tkivima i obrnuto. Količina masnog tkiva s porastom dobi se povećava, dok se ukupna tjelesna voda smanjuje. To rezultira većim volumenom raspodjele molekula koje su topljive u mastima, dok se lijekovi topljivi u vodi manje raspodjeljuju. Kako se mijenja Vd, mijenja se i poluvrijeme eliminacije lijeka. Diazepam i oksazepam kao lipofilni lijekovi imaju veći Vd i skladište se u masnom tkivu, a eliminacija im je produžena (17, 18).

Lijekovi u plazmi mogu se vezati na različite proteine. Albumin je glavni plazmatski protein koji služi za vezanje kiselih lijekova i njegova količina se s godinama smanjuje. Bazične lijekove veže $\alpha 1$ kiseli glikoprotein čija koncentracija se starenjem povećava. Zbog razlika u koncentraciji navedenih proteina dolazi do promjena u slobodnoj frakciji lijeka koja je važna za farmakološko djelovanje (15, 17).

Metabolizam lijekova najvećim dijelom odvija se u jetri i može se podijeliti u dvije faze. Prva faza obuhvaća oksidaciju, redukciju i hidrolizu, a u drugoj fazi odvijaju se reakcije konjugacije. U starosti, zbog smanjene aktivnosti mikrosomalnih enzima metabolizam lijekova koji se ekstenzivno razgrađuju u prvoj fazi je smanjen, što rezultira većom bioraspoloživostu takvih lijekova (npr. morfin, lidokain) pa je potrebna prilagodba doze. Promjene u reakcijama konjugacije druge faze nisu zabilježene (2, 17, 19).

Veliki broj lijekova izlučuje se putem bubrega, a izlučena količina ovisi o broju efekata glomerularne filtracije, tubularne sekrecije i reapsorpcije koji se starenjem smanjuju. Povećavanje poluvremena izlučivanja lijekova koji se dominantno izlučuju putem bubrega povezano je s jaćim farmakoterapijskim učinkom, ali i povećanim rizikom toksičnosti. Kako bi se doza lijeka prilagodila bolesniku, koristi se određivanje stupnja glomerularne filtracije, odnosno izlučivanja endogenog kreatinina preko bubrega.

Farmakodinamika lijekova

Promjene u broju i osjetljivosti pojedinih receptora i postreceptorskih signala razlog su farmakodinamićkih promjena kod starijih. Dolazi i do redukcije u homeostatskim mehanizmima (2, 4).

Osjetljivost miokarda na katekolamine je smanjena zbog redukcije u odgovoru adrenoreceptora na agoniste. Moguće da je posljedica smanjene osjetljivosti receptora povećana koncentracija noradrenalina u serumu. Ekstrapiramidalni simptomi kod starijih javljaju se zbog gubitka dopaminergićkih receptora u središnjem živčanom sustavu. Smanjen broj kolinergićkih receptora može rezultirati oslabljenom memorijom. Osjetljivost na terapijsku koncentraciju

benzodiazepina u starijoj dobi je povećana. Kako ne dolazi do promjena u razgradnji, uzrok povećane osjetljivosti vjerojatno su promjene u podjedinicama GABA_A receptora (18, 20).

Kao što je već spomenuto, zbog oslabljenih homeostatskih mehanizama kod starijih potrebno je više vremena za postizanje ravnoteže u odnosu na osobe mlađe dobi što predstavlja problem kod operacije (18). Rizik hipotermije može se smanjiti obavljanjem zahvata u toplijim operacijskim sobama, pokrivanjem izloženih dijelova tijela i korištenjem grijanih infuzijskih otopina.

Opći anestetici

Inhalacijski anestetici

Inhalacijski anestetici smanjuju respiratorni volumen (volumen zraka koji se udahne i izdahne pri normalnome disanju). Dovode do depresije disanja (izofluran i enfluran najviše), reduciraju mukocilijarnu funkciju i mogu iritirati dišne puteve. Halotan i sevofluran ne uzrokuju iritaciju i mogu se koristiti kod uvoda u anesteziju, a osim toga imaju bronhodilatacijsko djelovanje pa su idealni kod pacijenata s respiratornim bolestima.

Smanjenje arterijskog tlaka posljedica je smanjenog minutnog volumena i perifernog otpora. Desfluran, sevofluran i izofluran primarno djeluju na smanjenje otpora, dok halotan i enfluran snizuju krvni tlak zbog smanjenja minutnog volumena.

Svi inhalacijski anestetici smanjuju hepatski i renalni protok krvi te usporavaju glomerularnu filtraciju. Zbog smanjenja otpora u krvnim žilama mozga, povećavaju protok krvi kroz mozak što dovodi po povećanog intrakranijalnog tlaka (1, 4, 20).

Djelovanje inhalacijskog anestetika ovisno je o postizanju terapijskih koncentracija u središnjem živčanom sustavu. Kada se parcijalni tlak anestetika u alveolama izjednači s parcijalnim tlakovima u krvi i mozgu, postignuta je optimalna količina (20).

Nekoliko je faktora o kojima ovisi put iz alveola do mjesta djelovanja u središnjem živčanom sustavu. Jedan od njih je topljivost anestetika u krvi, a opisuje se koeficijentom raspodjele (particijskim koeficijentom) između krvi i udahnutog plina. Što je taj koeficijent niži, topljivost u krvi je slabija i potrebno je kraće vrijeme za podizanje parcijalnog tlaka u arterijskoj krvi do razine tlaka u alveolama. Kod anestetika koji se bolje otapaju parcijalni tlak sporije raste pa će i nastupanje anestezije biti sporije.

Osim topljivosti, na parcijalni tlak utječu koncentracija anestetika u udahnutom zraku i plućna ventilacija. Veće koncentracije primjenjuju se na početku

anestezije kako bi što prije došlo do indukcije. Do porasta parcijalnog tlaka dovodi i ubrzana plućna ventilacija, osobito kod anestetika koji se u krvi bolje otapaju.

Na prijenos anestetika do mozga utječe i protok krvi kroz pluća. Povećanje protoka povećava raspoloživi volumen krvi za prijenos anestetika, posebno onih koji se jače otapaju u krvi, što rezultira sporijim porastom parcijalnog tlaka u krvi. Anestetik iz krvi mogu preuzeti i druga tkiva ovisno o njihovoj prokrvljenosti i topljivosti anestetika. Povećanjem distribucije u ostala tkiva, indukcija anestezije će biti sporija jer će se više vremena utrošiti na uspostavljanje ravnoteže između arterijske krvi i mozga. Nakon završetka anestezije dolazi do eliminacije, o čijoj brzini ovisi vrijeme oporavka od anestezije. Većina anestetika eliminira se plućima. Anestetici niže topljivosti u krvi brže će se eliminirati u odnosu na one koji se bolje otapaju. Neki su u manjoj mjeri podložni hepatičkom metabolizmu što također ubrzava eliminaciju (1, 20).

Dušični oksidul

Dušični oksidul inhalacijski je anestetik koji se najčešće koristi u stomatologiji za postizanje analgezije. To je bezbojni plin slatkasta mirisa, slabo se raspodjeljuje u krvi i brzog je djelovanja. Slabi je anestetik pa se za postizanje opće anestezije kombinira s još nekim inhalacijskim ili intravenskim anestetikom (4, 8). Manje od 0,01 % metabolizira se anaerobnim bakterijama u probavnom traktu. Iz organizma se eliminira kroz pluća nakon nekoliko minuta, a manji dio izlučuje se putem kože. Kako mu je topljivost veća nego topljivost dušika, brzo ispušnja tjelesne šupljine u organizmu što može rezultirati distenzijom crijeva ili oštećenjem srednjeg uha (6, 8).

Izofluran

Izofluran je halogenirani metiletalni eter, izomer enflurana. Pri sobnoj temperaturi nalazi se u obliku bistre, nezapaljive tekućine. Oštrog je mirisa, ima visok nadražujući učinak pa nije primjeren za uvod u anesteziju, već se koristi za održavanje (6, 8).

Desfluran

Desfluranje je strukturno gotovo identičan izofluranu. Razlikuju se u atomu klora koji je kod desflurana zamijenjen atomom fluora. Topljivost u krvi i tkivima mu je u usporedbi s ostalim inhalacijskim anestheticima najmanja što omogućava brži početak i oporavak od anestezije. Manja potentnost dovodi do veće vrijednosti

minimalne alveolarne koncentracije koja je 5 puta veća nego MAC izoflurana. Metabolizam mu je minimalan, izlučuje se gotovo nepromijenjen (4, 6, 8).

Sevofluran

Sevofluran, halogenirani metilni izopropilni eter, ne izaziva iritaciju dišnih putova i jak je bronhodilatator pa se osim održavanja može koristiti i za uvođenje u anesteziju. Danas je najčešće korišten inhalacijski anestetik. Koeficijent raspodjele krv:plin mu je nizak, anestezija se postiže brzo, a oporavak je također brži nego s izofluranom (7, 8). Oko 5 % sevoflurana metabolizira se u jetri i završava oslobađanjem anorganskog fluorida. Fluoridni ioni mogu izazvati oštećenje bubrega, no istraživanja su pokazala da postignute razine ne upućuju na značajnu nefrotoksičnost. Hepatički metabolizam ne rezultira stvaranjem trifluoroacetiliranih hepatocelularnih proteina pa je hepatotoksičnost rijetka (7).

Ksenon

Ksenon je inertni plin, bez mirisa, nije eksplozivan i ne iritira dišne puteve. Najbliže je idealnom inhalacijskom anestetiku, no visoki troškovi sprečavaju njegovu upotrebu. Kako mu je topljivost manja nego kod bilo kojeg drugog anestetika, uvod i buđenje iz anestezije brzo nastupaju. Ima analgetičko djelovanje pa je potreba za primjenom opioidnog analgetika smanjena (4, 7, 22). Minimalna alveolarna koncentracija iznosi oko 71 %, što ukazuje na veću potentnost ako se usporedi s dušikovim oksidulom. Anestezija ksenonom minimalno utječe na kardiovaskularni sustav, omogućava stabilniji krvni tlak i manji broj otkucaja srca. Prema istraživanjima, za razliku od ostalih anestetika ne izaziva ni malignu hipertermiju. Osim visokih troškova, nedostatak je potencijalna akumulacija u šupljinama kao i kod dušikovog oksidula, a također je zabilježeno da povećava rizik postoperativne mučnine i povraćanja (22).

Učinci kod osoba starije životne dobi

Inhalacijski anestetici kod osoba starije životne dobi pokazuju veću potentnost. Kroz svakih 10 godina dolazi do opadanja minimalne alveolarne koncentracije za otprilike 6 % (23, 24). Zbog lakše kontrole, opća anestezija izazvana inhalacijskim anesticima kod starijih ima prednost pred intravenskom. Između inhalacijskih anestetika, preferiraju se oni s manjim particijskim koeficijentom krv:plin zbog mogućnosti brže eliminacije putem pluća i manje incidencije konfuzije i delirija kod oporavka (23, 24).

Anestetici djeluju na način da mijenjaju aktivnost ionskih kanala. Starenjem dolazi do promjena u osjetljivosti receptora i sinaptičkoj aktivnosti što može biti

uzrok povećane potentnosti inhalacijskih anestetika (7). Također, u organizmu starije osobe dolazi do promjena u količini masnog tkiva, smanjen je metabolizam lijekova, minutni volumen. Svi ti faktori mogu utjecati na doziranje inhalacijskog anestetika. Zbog povećane količine masnog tkiva kod starijih osoba, volumen distribucije lipofilnih anestetika se povećava, može doći do povećane akumulacije čime se odgađa početak djelovanja i produljuje vrijeme eliminacije. Smanjenje minutnog volumena, odnosno sporiji protok krvi rezultira većom brzinom rasta parcijalnog tlaka anestetika u krvi, osobito onih lakše topljivih. Veće količine anestetika dolaze do mozga što može uzrokovati dublju anesteziju. Kako bi se rizik predoziranja smanjio, potrebno je reducirati primjenjenu dozu (25, 26).

Svi anestetici koji se metaboliziraju imati će produljeno i nepredvidljivo djelovanje, pa se preferira korištenje onih koji se najvećim dijelom izlučuju nepromijenjeni kao što je desfluran. Primarni cilj kod starijih osoba je poboljšati postoperativni oporavak pa sevofluran i desfluran kao manje topljivi hlapljivi agensi imaju prednost u odnosu na starije, lipofilnije anestetike kao što je halotan (13, 25, 26).

Intravenski anestetici

Tiopental

Najčešći barbiturat koji se koristi u anesteziji je tiopental. Primjenjuje se u obliku natrijeve soli otopljen u vodi ili fiziološkoj otopini. Nakon primjene brzo prolazi krvno-moždanu barijeru zbog visoke lipofilnosti i potrebno je manje od 30 sekundi za početak djelovanja. Obično se primjenjuje za indukciju anestezije. Brzo se uklanja iz mozga jer dolazi do redistribucije u mišiće i masno tkivo, čime završava učinak jednokratne doze (13). Veže se na proteine plazme u visokom postotku, metabolizira se u jetri, manje od 1 % se izlučuje nepromijenjen u bubrezima. Zbog dugog poluvremena eliminacije, kod primjene u visokim dozama ili u obliku infuzije buđenje iz anestezije je produljeno (4).

Tiopental uzrokuje smanjenje arterijskog krvnog tlaka i minutnog volumena što rezultira povećanom frekvencijom srca, može izazvati depresiju disanja, smanjuje protok krvi u mozgu i intrakranijalni tlak pa je indiciran kod operativnih zahvata kada je prisutna ozljeda glave (21).

Propofol

Propofol je alkilfenol, netopljiv je u vodi pa se primjenjuje u obliku emulzije. Prilikom intravenske primjene često izaziva bol koja se može smanjiti primjenom u veću venu ili primjenom lidokaina. Koristi se za indukciju i održavanje anestezije, početak djelovanja brzo nastupa, kao i oporavak. Kako bi se izbjegla

upotreba inhalacijskih anestetika, propofol se može kombinirati s opioidima i neuromišićnim blokatorima čime se postiže totalna intravenska anestezija. Može se koristiti i u kombinaciji s inhalacijskim anesticima kako bi se smanjila potrebna doza (1, 6, 7). Oko 98 % propofola veže se za proteine plazme. Metabolizira se u jetri procesima glukoronidacije i sulfatacije i izlučuje mokraćom. Vrijeme polueliminacije iznosi 4 – 7 sati, što ukazuje na distribuciju u masna tkiva i spori povratak natrag u krv (21). Može izazvati depresiju centra za disanje, smanjenje krvnog tlaka zbog dilatacije vena i smanjenja perifernog otpora te smanjenje cerebralnog protoka krvi. Ima i antiemetičko djelovanje što rezultira manjom incidencijom postoperativnih mučnina i povraćanja (4, 6, 21).

Etomidat

Etomidat je derivat imidazola koji je indiciran za indukciju opće anestezije i kod kraćih ambulantnih zahvata. Zbog slabe topljivosti u vodi upotrebljava se kao otopina propilen glikola. Kako nema analgetski učinak, kod bolnih zahvata potrebno je primijeniti odgovarajući analgetik (www.halmed.hr). Nakon primjene brzo dolazi do gubitka svijesti. Veže se za proteine plazme, metabolizira se hidrolizom u plazmi i jetri i izlučuje putem mokraćne i žuči (Khan i sur., 2014.). Poluvrijeme eliminacije iznosi 3 – 5 sati, što upućuje na sporiji povratak u centralni odjeljak (www.halmed.hr). U odnosu na ostale intravenske anestetike, depresija kardiovaskularnog i respiratornog sustava je minimalna. Može suprimirati funkciju kore nadbubrežne žlijezde inhibicijom enzima bitnog za pretvorbu kolesterola u kortizol (1, 21, 25).

Ketamin

Ketamin je jedini intravenski anestetik koji osim anestetskog ima i analgetsko djelovanje. Nakon davanja jednokratne doze, trajanje anestezije je oko 10 minuta, a analgetički učinak ima do 40 minuta (21, 27). Kratko vrijeme djelovanja može se objasniti lipofilnošću ketamina zbog čega se redistribuira u periferne odjeljke. Na proteine plazme veže se otprilike 12 % ketamina. Metabolizmom u jetri najvećim dijelom nastaje aktivni metabolit norketamin, a izlučuje se putem mokraćne i žuči. Vrijeme polueliminacije iznosi oko 3 sata (21). Za razliku od ostalih intravenskih anestetika, ketamin stimulira kardiovaskularni sustav i djeluje bronhodilatacijski. Zbog povećavanja protoka krvi u mozgu i intrakranijalnog tlaka, primjena kod bolesnika s povećanim intrakranijalnim tlakom je kontraindicirana. Uzrokuje stanje tzv. disocijativne anestezije u kojem pacijent može ostati svjestan (npr. oči ostaju otvorene, očuvani su refleksi gutanja i kontrakcije mišića), ali nema reakcije na bol (21, 27).

Benzodiazepini

Učinci benzodiazepina uključuju anksiolizu, sedaciju i anterogradnu amneziju što ih čini lijekovima izbora u preanestetskoj medikaciji. Također izazivaju relaksaciju mišića, a imaju i antikonvulzivno djelovanje. Diazepam se ne otapa u vodi pa se koristi otopljen u organskom otapalu, što može uzrokovati bol i iritaciju na mjestu primjene. Za razliku od diazepama, midazolam je topljiv u vodi pa mu je podnošljivost bolja te se njegova primjena preferira. Zbog visoke lipo-filnosti, benzodiazepini lako prolaze krvno-moždanu barijeru (1, 6, 8). Za poništavanje djelovanja benzodiazepina može se primijeniti kompetitivni antagonist flumazenil (8). Protok krvi kroz mozak kod primjene benzodiazepina je smanjen. Izazivaju i pad krvnog tlaka te depresiju disanja (8).

Midazolam je kratkodjelujući benzodiazepin sedacijskog, hipnotičkog i amnezijskog djelovanja jačeg nego diazepam. Kod intravenske primjene učinak nastupa nakon otprilike 2 minute, a maksimalno djelovanje za 5 do 10 minuta. Oko 98 % midazolama veže se za proteine plazme, najviše za albumin. Metabolizira se u jetri od 30 do 70 %, izlučuje se uglavnom mokraćom, manje od 1 % u nepromijenjenom obliku. Vrijeme polueliminacije iznosi 2,5 sati.

Diazepam spada u dugodjelujuće benzodiazepine. Kao i midazolam, veže se za proteine plazme u visokom postotku. Metabolizmom u jetri nastaju aktivni metaboliti N-desmetildiazepam, temazepam i oksazepam. Eliminacija se odvija u dvije faze, a poluvrijeme eliminacije u drugoj fazi može biti do 48 sati. Izlučuju se uglavnom putem mokraće. U usporedbi s midazolamom, zbog duljeg zadržavanja oporavak kod primjene diazepama je sporiji (8).

Učinci kod osoba starije životne dobi

Doza tiopentala potrebna za indukciju anestezije kod starijih osoba se smanjuje. Istraživanja su pokazala da su razlog povećane osjetljivosti na tiopental promjene u farmakokinetici, a ne u farmakodinamici (25, 26). Veća osjetljivost rezultat je smanjenog inicijalnog volumena distribucije. Što je manji inicijalni volumen distribucije, koncentracije lijeka u plazmi nakon date doze bit će veće. Redistribucija tiopentala u slabije prokrvljena tkiva je također usporena. Kako bi se postigao odgovarajući odgovor, indukcijsku dozu kod starijih potrebno je smanjiti za 30 do 40 % i sporo injicirati, npr. u trajanju dužem od 30 sekundi (4, 26). Kako se tiopental u visokom postotku veže za proteine plazme, hipoalbuminija prisutna kod starijih osoba može povećati slobodnu frakciju lijeka (21). Kod jednokratne doze usporeni jetreni metabolizam je manje bitan, no ako se daje infuzija tiopentala, zbog usporenog metabolizma oporavak može biti produljen (25).

Kod propofola starenje zahvaća i farmakodinamiku i farmakokinetiku, a promjene su dokumentirane kod primjene jednokratne doze i infuzije propofola (Akhtar, 2018; Vuyk 2003). Farmakokinetičke studije pokazale su da kod starijih ljudi dolazi do smanjenja sistemskog klirensa, volumena centralnog odjeljka i klirensa između odjeljaka. Praćenjem promjena na elektroencefalogramu (EEG), ustanovljeno je da su stariji u odnosu na mlađe osobe za 30 % više osjetljivi na djelovanje propofola. U svrhu postizanja istog anestetičkog efekta kao kod mlađih odraslih ljudi, zbog navedenih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih promjena, potrebno je kod starijih reducirati dozu otprilike 30 do 50 % (25). Također je zabilježen utjecaj dobi na oporavak nakon anestezije. Opaženo je da nakon prestanka davanja infuzije propofola kod starijih sporije dolazi do 50 %-tnog smanjenja plazmatskih koncentracija nego kod mlađih. Osim dobi, na redukciju koncentracije utječe i trajanje infuzije pri čemu se koncentracija još sporije smanjuje u odnosu na mlađe osobe ako je vrijeme trajanja infuzije dulje. Kako bi se oporavak ubrzao, prema kraju operativnog zahvata potrebno je ranije smanjiti brzinu infuzije (4, 8).

Etomidat, jednako kao i tiopental, karakteriziraju farmakokinetičke promjene, dok promjene u osjetljivosti mozga nisu zabilježene (25). Inicijalni volumen distribucije etomidata kod starijih osoba je smanjen što dovodi do povećane inicijalne plazmatske koncentracije. Starijim osobama preporučuje se dati dozu od 0,15 – 0,2 mg/kg tjelesne mase, što je manje od doze za odraslu osobu koja iznosi 0,3 mg/kg tjelesne mase. Činjenica da etomidat vrlo malo utječe na kardiovaskularni sustav čini ga prikladnim za primjenu kod starijih osoba (8).

Promjene kod ketamina slabo su okarakterizirane. Kako se ketamin ekstenzivno hepatički metabolizira, može se očekivati smanjeni klirens i produljeno djelovanje lijeka (25).

Doza midazolama potrebna za indukciju anestezije značajno se smanjuje s godinama. Promjene vezane uz jetru koje se događaju starenjem, kao što je usporeni protok krvi, utječu na klirens midazolama. Studije su pokazale da se klirens midazolama kod osamdesetogodišnjaka smanjuje približno 30 % u odnosu na osobu od oko 20 godina. Redukcija klirensa zabilježena je u više slučajeva kod muškaraca nego kod žena (25). Također, zabilježena je i povećana osjetljivost mozga starijih osoba na midazolam, no mehanizmi odgovorni za farmakodinamičke promjene nisu poznati. Uzimajući u obzir promjene u farmakokinetici i farmakodinamici, kod starijih se preporučuje redukcija doze midazolama potrebna za prosječnu odraslu osobu za otprilike 75 % (2, 26).

Diazepam se također hepatički metabolizira što rezultira smanjenim klirensom. Kod dugotrajnije primjene dolazi do akumulacije lijeka čime se produžuje

vrijeme oporavka (14, 25). Uobičajenu dozu od 0,2 mg/kg za odrasle je kod starijih bolesnika potrebno poloviti.

Opioidni analgetici

Opioidni analgetici svojim vezanjem na receptore u mozgu i leđnoj moždini utječu na prijenos bolnih impulsa u središnjem živčanom sustavu, smanjuju i moduliraju bol. Presinaptički djeluju na način da zatvaraju kalcijeve kanale i smanjuju otpuštanje neurotransmitera kao što su glutamat i acetilkolin, a postsinaptički otvaraju kalijeve kanale i hiperpolariziraju neurone. Također, prijenos bolnog podražaja može se zaustaviti djelovanjem preko receptora na periferiji. Opioidni receptori mogu se podijeliti u tri glavne skupine: μ (mi), κ (kapa) i δ (delta). Većina opioidnih analgetika djeluje preko μ receptora. Aktivacijom μ receptora postižu se supraspinalna i spinalna analgezija i sedacija, ali i glavni nepoželjni učinci kao što su depresija disanja, euforija, mučnina, povraćanje, tolerancija i ovisnost. Stimulacijom κ receptora dolazi do analgezije, slabije respiratorne depresije u odnosu na μ receptore, također do disforije i halucinacija. Vezanjem opioida na δ receptore postiže se analgezija i oslobađanje neurotransmitora (1, 6, 30).

Ublažavanje boli, euforija i sedacija rezultat su djelovanja u središnjem živčanom sustavu. Sedacija više dolazi do izražaja kod osoba starije životne dobi. Također, svi opioidi dovode do depresije disanja ovisne o dozi što rezultira smanjenim odgovorom na ugljikov dioksid. Zbog supresije kašlja može doći do nakupljanja sekreta u dišnim putevima. Kod brze intravenske primjene fentanila, sufentanila, afentanila i remifentanila javlja se rigidnost trupa, što može dovesti do smetnji disanja. Opioidni analgetici također mogu uzrokovati mučninu i povraćanje te suženje zjenica (1, 30). Konstipacija uzrokovana opioidnim analgeticima rezultat je djelovanja na opioidne receptore u enteričkom živčanom sustavu, ali i u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Smanjuju se peristaltičke kontrakcije, a s druge strane dolazi do pojačanog tonusa mišića gastrointestinalnog sustava. Dolazi do odgođenog pražnjenja želuca i usporenog crijevnog tranzita (31). Kontrakcije glatkih mišića u bilijarnom sustavu mogu dovesti do bilijarnih kolika. Posljedica smanjenog bubrežnog protoka krvi je smanjena bubrežna funkcija, također povećavaju tonus mokraćnog mjehura i mokraćovoda, dolazi do retencije urina, odnosno pogoršanja grčeva nastalih zbog mokraćnih kamenaca. Crvenilo i svrbež uzrokovani opioidima pojavljuju se kao posljedica perifernog otpuštanja histamina te djelovanja u SŽS-u (30).

Opioidi su topljivi u lipidima i brzo se raspodjeljuju iz krvotoka u dobro prokrvljena tkiva (mozak, pluća, jetra, bubrezi). Iako je masno tkivo slabo

prokrvljeno, kod primjene jako velikih doza može doći do akumulacije lipofilnih opioida. Svi se u velikom postotku vežu za proteine plazme. Fentanil, alfentanil i sufentanil razgrađuju se u oksidacijskoj fazi hepatičkog metabolizma, a ester remifentanil hidrolizira djelovanjem esteraza. Uglavnom se izlučuju mokraćom, manjim dijelom nepromijenjeni. Najkraće vrijeme polueliminacije ima remifentanil, a najdulje fentanil (4).

Opioidni analgetici mogu se primijeniti kod uvoda u anesteziju i za održavanje anestezije. Njihovim korištenjem osigurava se analgezija i sedacija, a primjenjuju se i u kombinacijama s općim i lokalnim anestetima te sedativima. Kombinacije omogućavaju sniženje minimalne alveolarne koncentracije kod inhalacijskih, odnosno ED₅₀ (doza pri kojoj 50 % populacije pokazuje odgovor) kod intravenskih anestetika. Najčešće se koriste sintetski opiodi fentanil, alfentanil, sufentanil i remifentanil (tablica 1.).

Tablica 1. ► Svojstva opioidnih analgetika

LIJEK	UČINCI NA RECEPTORE			TRAJANJE ANALGEZIJE (sati)
	μ	δ	κ	
Fentanil	+++			1–1,5
Sufentanil	+++	+	+	1–1,5
Alfentanil	+++			0,25–0,75
Remifentanil	+++			0,05

Fentanil se u manjim dozama primjenjuje za postizanje analgezije kod kratkih kirurških zahvata. Kako razina analgezije ovisi o dozi, primjenom većih koncentracija postiže se jači učinak potreban kod duljih i bolnijih zahvata. Nakon intravenske primjene početak djelovanja nastupa brzo, a maksimalni učinak uočava se nakon nekoliko minuta. Kod jednokratne primjene doze od 100 mikrograma, postiže se trajanje analgezije od oko 30 minuta. Učinak kod intramuskularne primjene nastupa sporije, a traje 1 – 2 sata.

Alfentanil ima 5 – 8 puta slabije djelovanje od fentanila. Djelovanje mu je brže i kraće nego kod fentanila. Može se primjenjivati bolusno i u obliku infuzije prije ili tijekom anestezije.

Sufentanil se može primijeniti kod uvoda u anesteziju i za održavanje, a doziranje se prilagođava ovisno o dozi anestetika s kojim se kombinira i vrsti te trajanju kirurškog zahvata. U usporedbi s fentanilom djeluje 7 – 8 puta jače, veće je terapijske širine, početak djelovanja i buđenje iz anestezije nastupa brže (4, 6).

Remifentanil je opioidni analgetik čije djelovanje nastupa veoma brzo, nakon otprilike 1 minute, a djelovanje završava nakon 3 – 10 minuta (32). Za razliku od drugih opioida, čak i nakon dulje primjene učinak se brzo gubi (33). Metabolizira se nespecifičnim esterazama u krvi i tkivima pri čemu nastaju metaboliti u obliku karboksilne kiseline. Kao i ostali opiodi, može se primijeniti intravenski za indukciju ili održavanje anestezije, a zbog kratkog djelovanja tijekom anestezije primjenjuje se samo u kontinuiranoj infuziji (33).

Učinci kod osoba starije životne dobi

Iako kod starijih osoba dolazi do brojnih fizioloških promjena, značajne promjene u farmakokinetici fentanila uglavnom nisu zabilježene. Iako se fentanil metabolizira u jetri, značajne razlike klirensa u odnosu na mlađe osobe u kasnijim istraživanjima nisu zabilježene (1, 25, 26). Mjerenjem promjena na EEG-u pokazano je da se osjetljivost mozga starenjem mijenja. Primjećeno je da se kod starijih C50 (koncentracija povezana s 50 %-tnom EEG depresijom) smanjuje za približno 50 %. Prema tome, pretpostavljeno je da veća potentnost fentanila kod starijih proizlazi iz farmakodinamičkih promjena. Kako bi se postigao isti efekt kao i kod mladih osoba, preporuka je smanjiti dozu fentanila za polovinu. Ista redukcija doze zbog povećane osjetljivosti mozga preporučuje se i kod alfentanila (25, 26).

Istraživanja vezana uz sufentanil pokazala su da dolazi do smanjenja volumena centralnog odjeljka kod starijih pacijenata, no poluvrijeme eliminacije, klirens i volumen distribucije bili su slični kod starijih i mlađih. Međutim, primijećeno je da je kod starijih osoba povećana osjetljivost na sufentanil. Na kraju istraživanja potreba za primjenom naloksona kod starijih bila je češća nego kod mlađih što dovodi do zaključka da su promjene u farmakodinamici značajnije, kao što je slučaj i s fentanilom i alfentanilom.

Kod remifentanila je zabilježen utjecaj dobi i na farmakodinamiku i farmakokinetiku. Smanjenje C50 za 50 % upućuje na otprilike dvostruko veću potentnost kod starijih osoba nego kod mlađih. Farmakokinetičke studije su pokazale da se volumen centralnog odjeljka između 20. i 80. godine smanjuje za oko 20 %. Dolazi i do smanjenja klirensa za 30 %. Kod prosječne odrasle osobe je za početak djelovanja bilo potrebno oko 90 sekundi, dok je kod starijih djelovanje nastupilo nakon 2 – 3 minute. Zbog navedenih promjena preporuka je smanjiti dozu za 50 % kod starijih, a brzinu infuzije na 1/3 brzine koja se primjenjuje kod mladih ljudi (26).

Lokalni anestetici

Glavni mehanizam kojim djeluju lokalni anestetici je blokiranje natrijskih kanala ovisnih o naponu, koji su potrebni za stvaranje akcijskog potencijala (8). Trans-

membranski potencijal stanice u mirovanju je negativan (od -90 do -60 mV). Stimulacijom neurona dolazi do otvaranja kanala i ulaza natrijevih iona u stanicu, čime transmembranski potencijal raste prema pozitivnijoj vrijednosti i dolazi do depolarizacije. Nakon ove promjene, natrijevi kanali prelaze u inaktivno stanje, a otvaraju se kalijevi kanali. Kalij izlazi iz stanice što repolarizira membranu i vraća natrijeve kanale u stanje mirovanja. Lokalni anestetici reverzibilno se vežu za receptore s unutrašnje strane natrijskog kanala čime onemogućavaju ulaz natrija u stanice tijekom depolarizacije (Becker i Reed, 2012; www.medscape.com). U neioniziranom, lipofilnom obliku difundiraju kroz fosfolipidnu membranu, u unutrašnjosti stanice dolazi do ionizacije i u tom obliku vežu se na kanale. Kako se koncentracija lokalnog anestetika na mjestu primjene povećava, dolazi do povećavanja praga za ekscitaciju i usporenog provođenja impulsa. Blokiranjem sve većeg broja natrijskih kanala, sposobnost provođenja se na kraju gubi (8).

Na sistemsku apsorpciju anestetika utječu mjesto primjene, doza koja se primjenjuje, fizikalno-kemijska svojstva lijeka i dodatak vazokonstriktora. Veća prokrvljenost mjesta primjene rezultirati će većom koncentracijom u krvi. Nasuprot tome, veća količina masnog tkiva omogućava akumulaciju anestetika i apsorpcija u krvotok će biti sporija. S ciljem smanjenja sistemske apsorpcije u kombinaciji s lokalnim anestetikom može se primijeniti vazokonstriktor, uglavnom adrenalin. Osim smanjenja neželjenih učinaka, primjenom adrenalina produljuje se djelovanje anestetika i smanjuje krvarenje na mjestu kirurškog zahvata (8). Kad dođe do apsorpcije, prvo se raspodjeljuju u prokrvljenije organe kao što su mozak, srce, jetra i bubrezi, a zatim redistribuiraju u slabije prokrvljena mjesta kao što su mišići i masno tkivo. Amidi se metaboliziraju hidrolizom amidne veze u jetri, dok se esterski anestetici brzo razgrađuju plazmatskim i jetrenim kolinesterazama. Najbrži metabolizam ima lidokain, dok se bupivakain i ropivakain metaboliziraju sporije. Produkti metabolizma izlučuju se urinom (4, 8).

Lidokain je amidni anestetik brzog djelovanja. Za početak djelovanja potrebno mu je 30 do 60 sekundi, a učinak, ovisno o načinu primjene, može trajati od 30 minuta do 3 sata. Osim u lokalnoj anesteziji i analgeziji, upotrebljava se i kao antiaritmik.

Levobupivakain je S-izomer bupivakaina i u usporedbi s bupivakainom manje je toksičan. Amidni je anestetik i analgetik dugog djelovanja. Djelovanje kod epiduralne primjene nastupa nakon 10 do 15 minuta, a može trajati do 9 sati. Kao analgetik najčešće se koristi u liječenju postoperativne boli i za porođajnu analgeziju.

Ropivakain je amidni anestetik dugog djelovanja, manje lipofilan nego bupivakain. Zbog navedenog, manje penetrira kroz mijelinizirana motorna vlakna i dovodi do manje motorne blokade, što je korisno kada motorna blokada nije poželjna. Također, rizik kardiotsičnosti i neurotsičnosti je manji. U usporedbi s bupivakainom, djelovanje ropivakaina također započinje nakon 15 minuta, ali trajanje učinka kod epiduralne primjene je kraće i iznosi oko 5 sati.

Učinci kod osoba starije životne dobi

U usporedbi s mlađim osobama, razina analgezije kod starijih tijekom epiduralne i spinalne anestezije veća je od očekivane (8, 26). Manji broj neurona kralježnične moždine, smanjena brzina provodljivosti perifernih živaca, degeneracija mijelinskih ovojnica, promjene u anatomiji kralježnice i međukralježničnih otvora uzrok su promjena u farmakologiji lokalnih anestetika. Stupanj blokade kod epiduralnog i spinalnog davanja lokalnog anestetika veći je kod starijih, što se pripisuje smanjenom propuštanju lokalnog anestetika zbog suženja međukralježničnih otvora. Također, zabilježeno je da djelovanje nastupa ranije. Kod perifernog živčanog bloka trajanje senzornog i motoričnog bloka je dulje, što se smatra posljedicom promjena u mijelinizaciji i provodljivosti perifernih živaca (12, 34). Zbog navedenih promjena, dozu lokalnog anestetika potrebnu za postizanje istog efekta kod starijih kao kod mlađih potrebno je smanjiti (25, 34, 35).

Starenjem se smanjuje klirens bupivakaina, a vrijeme polueliminacije povećava (25, 34). Istraživanja su pokazala isto i za ropivakain. Smanjeni metabolizam može se objasniti manjom aktivnosti enzima ili smanjenim hepatičkim protokom krvi. Studija na lidokainu pokazala je da dolazi do smanjenja klirensa kod muškaraca starije dobi, dok kod žena promjena nije bila zabilježena. Kod primjene navedenih anestetika potrebno je uzeti u obzir smanjeni klirens jer davanje višestrukih injekcija ili kontinuirana epiduralna infuzija može dovesti do njihove akumulacije, čime se povećava mogućnost razvoja neželjenih učinaka.

Osim kod kirurških zahvata, regionalna anestezija koristi se i u terapiji postoperativne boli, što je posebno korisno kod pacijenata starije životne dobi. Upotrebom regionalne anestezije izbjegavaju se visoke doze opioidnih analgetika, a ujedno se smanjuje rizik njihovih nuspojava (23).

Neuromuskularni blokatori

Neuromuskularni blokatori su lijekovi koji ometaju prijenos živčanih impulsa na skeletnom neuromuskularnom spoju. Mogu se podijeliti u dvije osnovne skupine: depolarizirajuće (sukcinilkolin) i nedepolarizirajuće blokatore (atrakurij,

rokuronij, vekuronij). U općoj anesteziji koriste se za olakšavanje endotrahealne intubacije i postizanje relaksacije skeletnih mišića tijekom kirurških zahvata (4, 6).

Depolarizirajući neuromuskularni blokatori djeluju kao agonisti nikotinskih recetora, no u usporedbi s acetilkolinom djelovanje im je produljeno. Jedini depolarizirajući blokator koji se primjenjuje je sukcinilkolin. Veže se na nikotinski receptor, otvara kanal i dovodi do depolarizacije. Nakon toga kanal prelazi u inaktivirano stanje, a za reaktivaciju je potrebno vraćanje membranskog potencijala na prvotnu vrijednost. Zbog nemogućnosti metaboliziranja sukcinilkolina acetilkolinesterazom, membrane ostaju duže vrijeme depolarizirane, receptori inaktivirani i prijenos impulsa onemogućen što dovodi do mlohavosti mišića (4, 7). Nakon nekog vremena dolazi do repolarizacije, ali membrana se teško ponovno depolarizira jer je desenzitizirana. Mehanizam desenzitizacije još nije jasan (1). U kasnijoj fazi membranski potencijal se vraća prema razini u stanju mirovanja, no blokada je još uvijek prisutna.

Nedepolarizirajući neuromuskularni blokatori djeluju kao antagonisti, natječu se s acetilkolinom za vezno mjesto na postsinaptičkom nikotinskom receptoru. Vežanje antagonista na receptor onemogućava pristup acetilkolina bitnog za depolarizaciju.

Sukcinilkolin je kratkodjelujući depolarizirajući neuromuskularni blokator. Građen je od dvije molekule acetilkolina koje su međusobno spojene metilnom skupinom acetata (1, 6). Brojni neželjeni učinci zabilježeni su nakon upotrebe sukcinilkolina. Zbog stimulacije muskarinskih receptora u srcu može dovesti do bradikardije. Nakon operativnog zahvata može se javiti bol u mišićima, a sukcinilkolin je i okidač za malignu hipertermiju. Moguća je pojava povišenog intrakularnog i intrakranijalnog tlaka, kao i alergijskih reakcija (7, 36).

Atrakurij je derivat benzilzokinolina i nedepolarizirajući neuromuskularni blokator srednje dugog djelovanja. Nakon intubacijske doze djelovanja nastupa kroz 3 minute, a traje 20 do 35 minuta. Nema direktan učinak na kardiovaskularni sustav, no izaziva otpuštanje histamina što može dovesti do smanjenja krvnog tlaka (1, 7). Prilagodba doze kod bolesnika s bubrežnom i jetrenom bolešću nije potrebna.

Cisatrankurij je stereoizomer atrakurija. Djeluje četiri puta jače od atrakurija i ne utječe na kardiovaskularni sustav jer ne izaziva otpuštanje histamina (37).

Rokuronij je steroidni neuromuskularni relaksans srednje dugog djelovanja. Kao i drugi blokatori, indiciran je kao dodatak općoj anesteziji s ciljem olakšavanja intubacije kod uvida u anesteziju i za izazivanje opuštanja mišića kod kirurškog zahvata. Ako se koristi u kombinaciji s inhalacijskim anestetima, potrebno je smanjiti dozu ili brzinu infuzije jer inhalacijski anestetici pojačavaju

djelovanje neuromuskularnih blokatora. Brže djeluje nego vekuronij (unutar 90 sekundi), ali je 6 do 7 puta slabiji. Zbog brzog djelovanja može se koristiti kao zamjena sukcinilkolinu. Vjerojatnost izazivanja anafilaktičke reakcije je veća nego kod vekuronija (7).

Vekuronij ne uzrokuje otpuštanje histamina i nema direktnih efekata na kardiovaskularni sistem. Srednje dugog je djelovanja, u usporedbi s rokuronijem djelovanje nastupa kasnije, ali je dužeg trajanja (7). Početak djelovanja vidi se nakon 3 minute, a do prestanka učinka dolazi nakon 25 do 40 minuta. Deacetilacijom u jetri nastaje aktivni metabolit 3-desacetilvekuronij koji pokazuje otprilike 80 % učinka vekuronija.

Učinci kod osoba starije životne dobi

Veća osjetljivost osoba starije životne dobi na neuromuskularne blokatore posljedica je promjena uglavnom vezanih uz farmakokinetiku (Lee i sur., 2016). Svi mišićni relaksansi (osim atrakurija i cisatrakurija) pokazuju produljeno djelovanje kod osoba starije životne dobi (21, 26).

Smanjena razina plazmatske kolinesteraze kod starijih rezultira smanjenom brzinom hidrolize sukcinilkolina. Zbog smanjene hidrolize dolazi do produljenog djelovanja lijeka (21, 26, 36).

Atrakurij se metabolizira na više načina. Spontana degradacija odvija se hidrolizom pomoću nespecifičnih esteraza i Hofmannovom degradacijom. Kod ta dva metabolička puta ne dolazi do promjena uzrokovanih starenjem. Nadalje, dio atrakurija metabolizira se u jetri, a izlučuje se bubrezima. Starenjem se klirens smanjuje, a vrijeme polueliminacije produljuje, no prema istraživanjima te farmakokinetičke promjene nisu klinički značajne (36). Farmakodinamika atrakurija s godinama se ne mijenja (26).

Cisatrakurij se najvećim dijelom metabolizira Hofmannovom razgradnjom pa metabolizam nije zahvaćen promjenama (37). Istraživanje vezano uz trajanje djelovanja cisatrakurija, rokuronija i vekuronija pokazalo je da je kod cisatrakurija varijabilnost među pacijentima najmanja što ga čini pouzdanim. Također, zbog gotovo nikakvih neželjenih kardiovaskularnih učinaka smatra se najprikladnijim neuromuskularnim blokatorom za stariju populaciju.

Vekuronij se primarno metabolizira u jetri. Starenjem dolazi do smanjenja hepatičkog protoka krvi i glomeruarne filtracije što dovodi do smanjenja klirensa. Volumen distribucije lijeka je blago smanjen (26). U usporedbi s mlađim osobama, primjena vekuronija kod starijih zahtijeva smanjenje brzine infuzije za 30 %. Nakon prestanka davanja lijeka, oporavak kod starije populacije traje 30 do 40 % duže (4, 26).

Rokuronij se eliminira slično kao i vekuronij i također pokazuje farmakokinetičke promjene. U usporedbi s odraslim osobama u četrdesetima, starenjem dolazi do smanjenja klirensa približno za 30 % što rezultira produljenim djelovanjem. Zabilježeno je i sporije nastupanje djelovanja zbog smanjenog minutnog volumena kod starijih (26, 32).

Zaključak

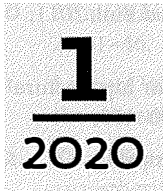
Kako starija populacija sve više raste, važno je razumjeti promjene koje utječu na anesteziju osoba starije životne dobi kako bi se ona izvela na najprikladniji način. Fiziološke promjene koje se događaju zbog starenja utječu na volumen distribucije lijekova, dovode do smanjenja metabolizma i eliminacije lijekova, promjene osjetljivosti receptora, a sve to rezultira povećanjem potentnosti anestetika. Uvijek kad je to moguće, preferira se primjena regionalne anestezije.

Veća potentnost inhalacijskih anestetika kod starijih proizlazi iz veće osjetljivosti receptora na primjenjeni anestetik. Minimalna alveolarna koncentracija lokalnog anestetika manja je kod gerijatrijske populacije. Kako bi se oporavak ubrzao, prednost se daje anestheticima s manjim paritijskim koeficijentom krv:plin kao što su desfluran i sevofluran. Potreba za smanjenjem doze kod intravenskih anestetika također proizlazi iz povećane osjetljivosti receptora, ali zabilježene su i farmakokinetičke promjene. Etomidat se smatra prikladnim kod starijih osoba jer manje utječe na kardiovaskularni sustav. Između midazolama i diazepamama, preporuča se primijeniti midazolam zbog kraćeg djelovanja, ali uz redukciju doze za 75 %. Remifentanil je opioidni analgetik prvog izbora zbog svog najkraćeg djelovanja. Doza opioida smanjuje se za 50 %. Lokalni anestetici pokazuju veću razinu analgezije, a promjene u farmakokinetici važnije su kod dugotrajnije primjene. U terapiji boli preferira se primjena lokalnih anestetika s ciljem izbjegavanja neželjenih učinaka koji mogu biti uzrokovani opioidima. Produljeno djelovanje i potreba za primjenom što manjih doza neuromuskularnih blokatora rezultat je farmakokinetičkih promjena. Kako se atrakurij i cisatratkurij najvećim dijelom metaboliziraju neovisno o organima, smatraju se najprikladnijim izborom kod starijih osoba.

Zbog olakšavanja postoperativnog oporavka preporučuje se koristiti anestetike kraćeg djelovanja koji se brže eliminiraju i u što manjim dozama. Često su prisutne bolesti jetre i bubrega što izravno utječe na izlučivanje pa se zbog toga preporuča odabrati anestetik koji manje podliježe metabolizmu putem tih organa. Preferira se primjena u obliku infuzije uz titraciju do željenog učinka, a potrebno je smanjiti brzinu prema kraju operativnog zahvata ranije nego kod mlađih osoba. Idealni anestetik za primjenu kod osoba starije životne dobi ne

postoji pa je nužno pažljivo prilagoditi dozu i monitorirati pacijenta tijekom kirurškog zahvata.

Razlog farmakodinamičkih promjena još uvijek nije potpuno jasan. Prema tome, kako bi se bolje objasnila farmakologija anestetika kod gerijatrijskih bolesnika, potreba za novim istraživanjima je očita.



Pharmacotherapeutic specificities of common anesthetics in elderly patients

E. Perčić, J. Peršec, A.-M. Domijan, P. Turčić

Abstract Anaesthesia is a procedure which leads the patient to a state of insensitivity. It is divided to general and local or regional anaesthesia. General anesthetics can be divided into inhaled and intravenous, besides them opioid analgesics and neuromuscular blockers are also used in anaesthesia. Whenever possible, regional anaesthesia is preferred, especially in the elderly. The older population is considered to be all people over the age of 65. Aging is a progressive process characterized by changes in the structure and function of organs and tissues. The most significant changes occur in the cardiovascular, respiratory, nervous and hepatorenal system. Also the ability to regulate body temperature is reduced, what is the problem during surgical procedures. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of drugs may change, resulting in greater sensitivity of geriatric patients to anesthetics, thereby increasing the risk of adverse effects. To achieve the same clinical effect as in younger subjects, dose reduction of general and local anesthetics, opioid analgetics, sedatives and neuromuscular blocking agents is required.

1. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, New York: Mc Graw-Hill, 2018.
2. Duraković Z, Vitezić D. Pharmacodynamics and pharmacokinetics in the elderly. *Period Biol.* 2013; 115:517–520
3. Chenore T, Pereira Gray DJ, Forrer J, Wright C, Evans PH. Emergency hospital admissions for the elderly: insights from the Devon Predictive Model. *J Public Health (Oxf).* 2013; 35(4):616–623.
4. Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. Klinička anesteziologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2013.
5. Aranake A, Mashour GA, Avidan MS. Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia.* 2013; 68:512–522.

6. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. New York: Mc Graw-Hill, 2013.
7. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Young WL. Miller's Anesthesia, 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2015.
8. Peršec J. i sur. Anesteziologija u dentalnoj medicini. Zagreb: Medicinska naklada, 2019.
9. Fischer B. Benefits, risks and best practice in regional anaesthesia. *Period Biol.* 2011; 113:125–128.
10. Urwin SC, Parker MJ, Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: a meta-analysis of randomised trials. *Br J Anaesth.* 2000; 84:450–455.
11. Kettner SC, Wilschke H, Marhofer P. Does regional anaesthesia really improve outcome?. *Br J Anaesth.* 2011; 107:90–95.
12. Novak-Janković V. Regional anaesthesia for the elderly patients. *Period Biol.* 2013; 115:119–123.
13. Kumra VP. Issues in geriatric anaesthesia. *SAARC J Anaesth.* 2008; 1:39–49.
14. Macolić Šarinić V. Primjena lijekova u starijoj životnoj dobi. *Medicus.* 2002; 11:93–99.
15. Kanonidou Z, Karystianou G. Anesthesia for the elderly. *Hippokratia.* 2007; 11:175–177
16. Luckey AE, Parsa CJ. Fluid and Electrolytes in the Aged. *Arch Surg.* 2003; 138:1055–1060.
17. Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2004; 2:274–302.
18. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol.* 2003; 38:843–853.
19. Schmucker DL. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly. *Drugs aging.* 2001; 18:837–851.
20. Rissman RA, Mobley WC. Implications for treatment: GABAA receptors in aging, Down syndrome and Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2011; 117:613–622.
21. Khan KS, Hayes I, Buggy DJ. Pharmacology of anaesthetic agents I: intravenous anaesthetic agents. *Br J Anaesth CEACCP.* 2014; 14:100–105.
22. Law LS, Lo EA, Gan TJ. Xenon Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg.* 2016; 122:678–697.
23. Kakkar B. Geriatric anesthesia. *Anesth Commun.* 2017; 1:1–7.
24. Eger EI. Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesth Analg.* 2001; 93:947–953.
25. Sadean MR, Glass PSA. Pharmacokinetics in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003; 17:191–205.
26. Akhtar S. Pharmacological considerations in the elderly. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018; 31:11–18.

27. Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther.* 2013; 19:370–380.
28. Nickalls RWD, Mapleson WW. Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. *Br J Anaesth.* 2003; 91:170–174.
29. Aranake A, Mashour GA, Avidan MS. Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia.* 2013; 68:512–522.
30. Mimica Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus.* 2014; 23:31–46.
31. Leppert W. The impact of opioid analgesics on the gastrointestinal tract function and the current management possibilities. *Contemp Oncol (Pozn),* 2012; 16:125–131.
32. Kruijt Spanjer MR, Bakker NA, Absalom AR. Pharmacology in the elderly and newer anaesthesia drugs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2011; 25:355–365.
33. Scott LJ, Perry CM. Remifentanyl: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs.* 2005; 65:1793–1823.
34. El-Boghdady K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth.* 2018; 11:35–44.
35. French J, Sharp LM. Local anaesthetics. *Ann R Coll Surg Engl,* 2012; 94:76–80.
36. Arain SR, Kern S, Ficke DJ, Ebert TJ. Variability of duration of action of neuromuscularblocking drugs in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005; 49:312–315.
37. Kim JH, Lee YC, Lee SI, Park SY, Choi SR, Lee JH, Chung CJ, Lee SC. Effective doses of cisatracurium in the adult and the elderly. *Korean J Anesthesiol.* 2016; 69:453–459.
38. Nguyen-Lee J, Moreland N, Sadoughi A, Borna R, Salehi A, Jahr JS. Sugammadex: Clinical pharmacokinetics and pharmacodinamics. *Curr Anesthesiol Rep.* 2018; 8:168–177.

Primljeno 9. rujna 2019.