

# Opći anestetici i premedikacija u općoj anesteziji

---

Ljubičić, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:764193>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-28**



Repository / Repozitorij:

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



**Iva Ljubičić**

# **Opći anestetici i premedikacija u općoj anesteziji**

## **DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

*Ovaj rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za Farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Petre Turčić, spec. kiln. farm. i izv. prof. prim. dr. sc. Jasminke Peršec, dr. med.*

*Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Petri Turčić, spec. kiln. farm. i komentorici izv. prof. prim. dr. sc. Jasminki Peršec, dr. med. na nesebičnoj pomoći, susretljivosti i stručnom vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Također zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na riječima ohrabrenja i strpljivosti sa svim izazovima koje studiranje nosi.*

*Hvala Bogu što mi je bio “joker” na svakom ispitu i što mi je uvijek iznova davao snagu. Posebnu zahvalu ostavljam za svog Tomu koji mi je od samog početka najveća podrška i oslonac.*

*Ovaj rad posvećujem svojim roditeljima koji su mi omogućili da danas budem ono što jesam.*

# SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVOD .....</b>	<b>5</b>
1.1.	Opća anestezija .....	5
1.1.1.	Intravenska opća anestezija.....	5
1.1.2.	Inhalacijska opća anestezija .....	7
1.2.	Premedikacija u općoj anesteziji.....	8
<b>2.</b>	<b>OBRAZLOŽENJE TEME .....</b>	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>10</b>
<b>4.</b>	<b>REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>11</b>
<b>4.1.</b>	<b>Opći anestetici .....</b>	<b>11</b>
<b>4.1.1.</b>	<b>Intravenski opći anestetici.....</b>	<b>11</b>
4.1.1.1.	Tiopental .....	11
4.1.1.2.	Propofol .....	12
4.1.1.3.	Etomidat.....	14
4.1.1.4.	Midazolam .....	15
4.1.1.5.	Ketamin.....	17
<b>4.1.2.</b>	<b>Inhalacijski opći anestetici .....</b>	<b>19</b>
4.1.2.1.	Dušični oksidul .....	19
4.1.2.2.	Halotan.....	20
4.1.2.3.	Sevofluran.....	21
4.1.2.4.	Izofluran.....	22
<b>4.1.3.</b>	<b>Neuromišićni relaksansi .....</b>	<b>23</b>
4.1.3.1.	Depolarizirajući neuromišićni relaksansi.....	24
4.1.3.1.1.	Sukcinnikolin.....	24
4.1.3.2.	Nedepolarizirajući neuromuskularni relaksansi.....	25
4.1.3.2.1.	Mivakurij .....	25
4.1.3.2.2.	Atrakurij.....	26
4.1.3.2.3.	Vekuronij .....	27
4.1.3.2.4.	Rokuronij .....	28
4.1.3.2.5.	Pankuronij.....	29
4.1.3.3.	Antagonisti neuromišićnih relaksanasa.....	30
4.1.3.3.1.	Antikolinesterazni lijekovi.....	30
4.1.3.3.2.	Ciklodekstrini .....	31
<b>4.2.</b>	<b>Lijekovi u anestetskoj premedikaciji .....</b>	<b>31</b>
<b>4.2.1.</b>	<b>Predoperativna priprema pacijenata .....</b>	<b>31</b>

4.2.1.1.	Benzodiazepini.....	31
4.2.1.1.1.	Midazolam.....	32
4.2.1.2.	Antikolinergici.....	33
4.2.1.2.1.	Atropin.....	33
4.2.1.3.	Opioidni analgetici.....	34
4.2.1.3.1.	Fentanil.....	34
<b>4.2.2.</b>	<b>Prevenција postoperativnih komplikacija.....</b>	<b>35</b>
4.2.2.1.	Prevenција mučnine i povraćanja.....	35
4.2.2.1.1.	Metoklopramid.....	36
4.2.2.2.	Profilaksa poslijeoperacijskih infekcija.....	37
4.2.2.2.1.	Cefalosporini.....	37
4.2.2.2.1.1.	Cefazolin.....	38
4.2.2.3.	Prevenција duboke venske tromboze.....	39
4.2.2.3.1.	Heparin.....	40
<b>5.</b>	<b>ZAKLJUČCI.....</b>	<b>41</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>43</b>
<b>7.</b>	<b>SAŽETAK/SUMMARY.....</b>	<b>48</b>

**Temeljna dokumentacijska kartica/Basic documentation card**

# 1. UVOD

## 1.1. Opća anestezija

Opća anestezija definira se kao stanje potpune neosjetljivosti na vanjske podražaje, a postiže se reverzibilnom depresijom živčanih stanica. Navedeno privremeno mirovanje živčanog sustava moguće je postići primjenom jednog anestetika ili kombinacije različitih, što je danas puno češća praksa. Naime, međusobnom kombiniranju anestetika različitih povoljnih značajki uglavnom se daje prednost, budući da se takvim pristupom prikrivaju nedostaci pojedinih anestetika, pa tako optimira i cijeli anestetski postupak. Kako bi opća anestezija bila potpuna, te kako bi se sami operativni zahvat nesmetano mogao provoditi, nužno je ispuniti određene preduvjete. Drugim riječima, kod pacijenta je potrebno postići analgetski, sedativni, te miorelaksirajući učinak. Korištenjem prikladnih lijekova za postizanje istog, pacijent neće biti sposoban osjetiti bol, neće biti pri svijesti tijekom operativnog zahvata koji je u tijeku, a relaksacija mišićja održat će dišni sustav prohodnim, što je glavni preduvjet za izvođenje svih operativnih zahvata. Govoreći o općim anestheticima, također je od posebne važnosti primijeniti ih u odgovarajućoj dozi. Drugim riječima, odabranom dozom anestetika i popratnih lijekova nastoji se uvesti pacijenta u prethodno opisano stanje neosjetljivosti, a ipak održati pacijenta na životu kroz još uvijek očuvanu funkciju kardiovaskularnog i dišnog sustava. Također, kao što vrijedi za sve ostale lijekove, pravilnom dozom općih anestetika izbjegavaju se moguće nuspojave ili toksičnosti (Jukić i sur., 2015). Ovisno o putu primjene, uvriježena podjela općih anestetika je na intravenske i inhalacijske anestetike, a neizostavna komponenta opće anestezije su i neuromuskularni relaksansi.

### 1.1.1. Intravenska opća anestezija

Intravenski opći anestetici primjenjuju se izravno u sistemske cirkulaciju, zbog čega je uvod u anesteziju tim putem iznimno brz, budući da je izbjegnuta apsorpcijska etapa farmakokinetike anestetika. Međutim, upravo zbog brzog početka djelovanja s jedne strane, a moguće respiratorne depresije s druge strane, intravenska anestezija mora se izvoditi sa spremnom opremom za praćenje i eventualno potrebnu kardioopulmonalnu reanimaciju.

Neke od značajki intravenske anestezije su:

- Brzina uvođenja u anesteziju i oporavka iz anestezije ovisi o farmakokinetским karakteristikama anestetika poput preraspodjele, metaboličke inaktivacije i eliminacije, kao i o primijenjenoj dozi anestetika i stanju pacijenta
- Intravenska anestezija prikladna je za kraće intervencije uz primjenu kratkodjelujućih anestetika, ali i za dulje zahvate primjenom kontinuirane infuzijske tehnike

Intravenski anestetici se međusobno u velikoj mjeri razlikuju po svojoj strukturi, pa tako i po mehanizmima djelovanja i funkciji koje struktura uvjetuje. Ciljna mjesta djelovanja su uglavnom receptori živčanih stanica poput receptora  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline, te glutamatnih ili dopaminskih receptora. Djelovanjem preko navedenih receptora intravenski anestetici ispoljavaju prvenstveno hipnotsko djelovanje i nisu sposobni izazvati analgeziju, izuzev predstavnika ketamina.

Idealni intravenski anestetik trebao bi imati sljedeće karakteristike:

- kratko vrijeme polueliminacije
- biotransformacijom nastali inaktivni metaboliti
- eliminacija iz organizma neovisna o metaboličkoj sposobnosti organa
- analgezija i amnezija u subanestetskoj dozi, uz minimalan učinak na mišićni tonus
- očuvana hemodinamska stabilnost, te cerebralna i koronarna samoregulacija
- nesposobnost izazivanja reakcija preosjetljivosti i iritacije tkiva
- izostanak potencijala za izazivanje tromboze
- učinkovito antikonvulzivno djelovanje

Neki od poznatijih predstavnika intravenske anestezije su: tiopental, propofol, etomidat, ketamin i midazolam. U širem smislu, u intravenske anestetike mogu se ubrojiti i opioidni analgetici, uzimajući u obzir da u dozi većoj od analgetske dovode i do gubitka svijesti (Peršec i sur., 2019).

## 1.1.2. Inhalacijska opća anestezija

Inhalacijska anestezija je najstarija anestetska tehnika, a odlikuje se jedinstvenim putem primjene i eliminacije primijenjenih anestetika. Naime, ulazni put odabranih anestetika predstavljaju pluća, otkuda preko spleta plućnih kapilara anestetici prelaze u sistemsku cirkulaciju, te konačno postižu svoj anestetski učinak pristizanjem do ciljnih organa. Analogno unosu anestetika u organizam udisanjem, isti se većinom i eliminiraju preko pluća izdisanjem, dok se u puno manjoj mjeri izlučivanje odvija preko bubrega. Pritom, kako bi im pluća uopće mogla predstavljati ulazna vrata, inhalacijski anestetici moraju biti i jesu u obliku plinova ili hlapljivih tekućina. Primjenjuju se u obliku smjese s medicinskim plinovima kisika, zraka i dušičnog oksidula, čija se koncentracija diktira ručno ili anestezijskim uređajem pomoću regulatora protoka. Ukoliko je pritom predviđeno korištenje tekućih hlapljivih anestetika, isto zahtijeva primjenu za to odgovarajućih isparivača. Prethodno opisani način primjene i eliminacije inhalacijskih anestetika iz organizma omogućuje relativno laku kontrolu dubine anestezije, sukladno intenzitetu stimulacije tijekom zahvata. Brzina uvođenja pacijenta u inhalacijsku anesteziju ovisna je o brzini kojom primijenjeni anestetik dopijeva do mozga, odnosno o postizanju kritične vrijednosti parcijalnog tlaka anestetika. Put primijenjenog anestetika do mozga uključuje njegov susret s dvjema graničnim površinama - pluća/krv i krv/mozak. Brzina prelaska anestetika iz pluća u krv ovisi o njegovom parcijalnom tlaku u alveolarnom prostoru, koji pak ovisi o koncentraciji (dozi) anestetika u udahnutom zraku, obimu alveolarne ventilacije, te topljivosti anestetika u krvi i minutnom srčanom volumenu. Za postizanje anestetskog učinka preostaje još prelazak anestetika iz krvi u mozak, čija brzina ovisi o njegovoj topljivosti u krvi i tkivima, minutnom volumenu srca, te o prokrvljenosti mozga. Općenito, potentnost inhalacijskih anestetika izražavamo preko njihove liposolubilnosti, točnije preko minimalne alveolarne koncentracije (MAK), koja predstavlja koncentraciju anestetika pri kojoj polovica pacijenata neće odgovoriti pokretom na stimulaciju (Peršec i sur., 2019), bilo električnu ili incizijsku (Jukić i sur., 2015). Premda se inhalacijski anestetici većinom izlučuju plućima nepromijenjeni, neki od njih ipak podliježu jetrenom metabolizmu, posredovanom reakcijama enzima mikrosomalnih oksidaza. Tim biotransformacijskim procesima oslobađaju se toksični reaktivni metaboliti, koji mogu predstavljati opasnost za jetru i bubrege pojedinaca koji za isto imaju predispoziciju. Vrlo je važno istaknuti da je provedba inhalacijske anestezije moguća jedino uz nesmetanu kontrolu respiratornog sustava. Stoga, od ključne važnosti je prepoznati eventualne opstrukcije dišnih puteva, kako bi se izbjegla potencijalna ugroza



života pacijenta. Radi optimizacije inhalacijske anestezije često se kombiniraju inhalacijski anestetici međusobno, inhalacijski anestetici s intravenskim općim anestheticima ili pak inhalacijski anestetici s opioidom i miorelaksansom. U potonjem slučaju, riječ je o balansiranoj općoj anesteziji, koja se najčešće primjenjuje u kliničkoj praksi (Peršec i sur., 2019).

Dobro znani predstavnici skupine inhalacijskih anestetika su eter, dušični oksidul, halotan, izofluran, enfluran, sevofluran i desfluran (Peršec i sur., 2019).

## **1.2. Premedikacija u općoj anesteziji**

Po definiciji, premedikacija u općoj anesteziji predstavlja lijekove koji se primjenjuju pacijentu prije primjene samog anestetika, a važna je za pripremu pacijenta za zahvat, optimiranje uvjeta za odvijanje predviđene operacije, te za prevenciju mogućih postoperativnih komplikacija. Većina lijekova uključenih u navedenu premedikaciju daju se pacijentu oko 60 minuta prije početka zahvata. Najčešći put primjene je intramuskularni, iako je izgledna i intravenska primjena, kao i peroralna primjena, osobito zastupljena ukoliko su pacijenti pripadnici pedijatrijske skupine. Koji će lijek biti izabran za provođenje anestetске premedikacije, ovisit će o pacijentu, o samom operacijskom postupku, te o vrsti anestezije predodređene za primjenu. Učinci koji se nastoje postići primjenom lijekova u predanestetskoj fazi su: analgezija, smanjenje anksioznosti, amnezija, smanjenje pH vrijednosti i volumena želučanog sadržaja, smanjenje izlučivanja sline, indukcija hipnotskih učinaka naknadno primijenjenih općih anestetika, smanjenje refleksa tijekom intubacije, lakši oporavak od anestezije preko prevencije postoperacijske mučnine i povraćanja, te konačno prevenciju postoperacijskih komplikacija. Lijekovi korišteni u tu svrhu mogu se podijeliti na: benzodiazepine, opioidne analgetike, antikolinergike, lijekove za prevenciju venske tromboze, antiemetike, te antibiotike za profilaksu postoperacijskih infekcija (Peršec i sur., 2019).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Otkrićem i primjenom općih anestetika omogućeno je provođenje različitih medicinskih zahvata - od onih manje zahtjevnih ili onih s estetskom svrhom, do zahvata koji spašavaju živote. Štoviše, u terminalnim stadijima pojedinih bolesti ili različitim akutnim stanjima, operativni zahvati i primjena općih anestetika koji im omogućuju provođenje istog, za takve pacijente preostaju jedina opcija. Iako djeluju preko većeg broja mehanizama i samim time utječu na velik broj tjelesnih funkcija, kako bi anestezija bila optimalna, opći anestetici se kombiniraju radi sinergističkog djelovanja, a dodatni doprinos donose i drugi lijekovi koji se primjenjuju u sklopu anestetske premedikacije. Takvim pristupom cilj je osigurati potrebne uvjete za nesmetano provođenje planiranog operativnog zahvata, uz potencijalne postoperativne rizike svedene na minimum.

Ciljevi ovog rada su:

- razjasniti osnovne značajke opće anestezije i anestetske premedikacije
- opisati farmakokinetiku i farmakodinamiku najvažnijih predstavnika
- osvrnuti se na primjenu općih anestetika i odgovarajuće premedikacije u svakodnevnoj kliničkoj praksi

### 3. MATERIJALI I METODE

U svrhu izrade ovog diplomskog rada korištena je stručna literatura koja uključuje knjigu Jasminke Peršec i suradnika pod naslovom “Anesteziologija u dentalnoj medicini”, znanstvene radove i istraživanja postavljena na različitim internetskim stranicama, te bibliografske baze podataka pod nazivom *PubMed*, *Cochrane*, *Medscape* i slično. S ciljem pronalaska potrebnih informacija, navedene baze podataka pretraživane su pod ključnim riječima *anesthetics*, *pharmacology*, *drug administration*, *adverse effects*, *mechanism of action*... Navedena literatura svedena je na najpotrebnije informacije koje su iskorištene nasposlijetku za izradu ovog diplomskog rada, pisanog u programu Microsoft Office Word 2010 (Microsoft, Seattle, W A, SAD).

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Opći anestetici

#### 4.1.1. Intravenski opći anestetici

##### 4.1.1.1. Tiopental

Barbiturati su spojevi koji su, kao što im naziv nalaže, derivati barbiturne kiseline. Modifikacijama njezine strukture navedeni barbiturni derivati dobivaju antikonvulzivno i hipnotsko djelovanje, a međusobno se razlikuju prema stupnju liposolubilnosti, koja dalje uvjetuje brzinu nastupa i jačinu njihovog djelovanja (Jukić i sur., 2015).

Kao zlatni standard i usporednica ostalim barbituratima, ali i svim ostalim intravenskim anestheticima, koristi se tiopental. Njegova primjena obično uključuje kratkotrajne ambulantske zahvate, iako se može primijeniti i kod dugotrajnijih zahvata, bilo za uvod ili za održavanje pacijenta u stanju anestezije. Tiopental prvenstveno djeluje kao hipnotik, te ne polučuje analgetski učinak. Štoviše, ukoliko se primijeni u dozi nižoj od one potrebne za anestetski učinak, tiopental može dovesti i do suprotnog učinka, odnosno pojačati osjetljivost na bolne podražaje (Peršec i sur., 2019). Mehanizam djelovanja tiopentala i ostalih pripadnika barbiturne skupine anestetika uključuje receptore  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline. Naime, tiopental se veže za vezno mjesto različito od veznog mjesta prirodnog liganda i mijenja konformaciju receptora u smjeru pozitivne signalizacije. Drugim riječima, vezanjem tiopentala za receptor otvara se kanal za kloridne ione koji ulaze u stanicu i dolazi do dodatnog povećanja razlike potencijala između vanjske i unutarnje strane membrane, koja tom prigodom postaje hiperpolarizirana (Kovačević, 2015). Sve opisano u konačnici onemogućuje daljnji prijenos podražaja.

30-40 sekundi po intravenskoj primjeni, tiopental započinje svoje djelovanje. Koristeći masno tkivo kao spremište, ondje postiže 6-12 puta veću koncentraciju od one u plazmi, otkuda se nakon nakupljanja polagano otpušta i time produljuje svoj učinak. Otprilike 80% tiopentala veže se za plazmatske proteine, što zajedno s njegovom liposolubilnosti i pKa vrijednosti određuje njegovu tjelesnu distribuciju ([www.rxlist.com](http://www.rxlist.com)). Biotransformacijskim reakcijama u jetri, tiopental se prevodi do aktivnog pentobarbitala, što, zajedno sa spomenutim nakupljanjem u tkivima i mogućnosti reapsorpcije u tubulima bubrega, rezultira relativno

dugim vremenom polueliminacije. Sve navedeno vodi produljenom buđenju i sporijoj obnovi kognitivnih funkcija uslijed ponavljane primjene tiopentala, premda je oporavak iz anestezije nakon jednokratne primjene tiopentala uobičajeno brz (Peršec i sur., 2019). Izlučivanje tiopentala i njegovih metabolita uglavnom se odvija putem mokraćnog sustava ([www.rxlist.com](http://www.rxlist.com)).

Osim željenog anestetskog učinka, tiopental sposoban je izazvati depresiju respiratornog i kardiovaskularnog sustava (Peršec i sur., 2019). S obzirom na to da navedeni učinci ovise o primijenjenoj dozi tiopentala, u slučaju srčanih bolesnika ili pacijenata gerijatrijske populacije, potrebno je sniziti dozu anestetika ili ga izbjegavati u potpunosti (Jukić i sur., 2015). Nadalje, neželjeni učinci tiopentala mogu se očitovati i kroz reakcije preosjetljivosti, ukoliko je u pitanju pacijent s odgovarajućom predispozicijom za isto. Konačno, tiopental može potaknuti i napadaje porfirije (Peršec i sur., 2019), bolesti koja nastaje kao posljedica genetskih nedostataka enzima uključenih u sintezu hema, što rezultira nakupljanjem međuprodukata toksičnog djelovanja ([www.msd-prirucnici.placebo.hr](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr)). Stoga, tiopental se ne smije primjenjivati kod oboljelih od ove bolesti (Peršec i sur., 2019).

#### **4.1.1.2. Propofol**

Propofol je intravenski opći anestetik koji pripada takozvanoj nebarbituratnoj skupini. Drugim riječima, iako svoje djelovanje zahvaljuje pozitivnoj alosteričkoj modulaciji receptora  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline, zbog međusobnih strukturnih različitosti veže se na vezno mjesto različito od veznog mjesta barbiturata, tako da ih iz tog razloga ne svrstavamo u istu skupinu (Jukić i sur., 2015). Među svim nebarbituratnim anestheticima, propofol je najčešći u današnjoj primjeni. Djeluje primarno kao hipnotik, iako se uspješno implementira i u režim održavanja anestezije. Također, intravenski je anestetik izbora kada su u pitanju ambulantni zahvati kraćeg trajanja (Peršec i sur., 2019). Osim djelovanja na receptore  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline, koji se općenito smatraju njegovom glavnom metom, propofol djeluje i na druge receptore i ionske kanale živčanog sustava poput glicinskih, glutamatnih i nikotinskih receptora acetilkolina. Nadalje, podiže razinu dopamina u organizmu, što je najvjerojatnije uzrok naknadnih halucinacija i seksualnih maštarija koje se javljaju, a opaženi su prilikom primjene određenih sredstava ovisnosti, koji djeluju također preko dopaminskog sustava (Jukić i sur., 2015).

Analogno svim intravenskim anestheticima, propofol se primjenjuje izravno u sistemsku cirkulaciju, obično u dozi od 10 mg/ml. Učinak nastupa već unutar 45 sekundi, a traje svega

3-10 minuta ([www.reference.medscape.com](http://www.reference.medscape.com)). Dakle, za razliku od karakteristika prethodno opisanog tiopental, farmakokinetika propofola uključuje kratko vrijeme polueliminacije (1-3 sata), što se zapravo smatra njegovom prednošću jer je kao takav pogodan za kontinuiranu primjenu uz postizanje željene jačine učinka i dubine anestezije. Metabolizam propofola je brz i rezultira nastankom metabolita bez farmakološke aktivnosti (Peršec i sur., 2019), a odvija se kroz konjugacijske reakcije u jetri ([www.reference.medscape.com](http://www.reference.medscape.com)). Naknadna preraspodjela propofola iz središnjeg živčanog sustava, zajedno s navedenom brzom biotransformacijskom inaktivacijom, određuju brz oporavak iz propofolom izazvane anestezije (Peršec i sur., 2019). Kada je riječ o distribucijskoj etapi farmakokinetike, propofol je vezan u visokom postotku za plazmatske proteine, točnije u udjelu od 97 do 99%. Eliminacija propofola iz organizma odvija se putem mokraćne i fecesne ([www.reference.medscape.com](http://www.reference.medscape.com)).

Primjenu propofola odlikuje ugodna i brza indukcija, ali i oporavak iz anestezije. Štoviše, oporavak se opisuje znatno bržim, nego što je slučaj s ostalim intravenskim anestheticima, te s manje neugodnih nuspojava poput mučnine i povraćanja, zbunjenosti ili nemira. S druge strane, nakon buđenja iz anestezije propofolom pacijenti ipak doživljavaju određene nuspojave, kao što je euforično ponašanje. Od neželjenih učinaka propofola svakako valja spomenuti i bol na mjestu primjene, koja se dijelom može ublažiti prethodnom primjenom lokalnog anestetika lidokaina (Peršec i sur., 2019). Od ozbiljnijih popratnih učinaka propofola, svakako vrijedi istaknuti depresiju kardiovaskularnog i dišnog sustava. Učinci na srce i krvne žile uključuju smanjenje kontraktilne snage miokarda, te sniženje tonusa vaskularnog glatkog mišićja i vazodilataciju, što se dalje očituje kroz sniženje arterijskog krvnog tlaka i pad frekvencije srčanih otkucaja (Royse i sur., 2008). Nadalje, kao što je već navedeno, propofol je sposoban uzrokovati i depresiju funkcije dišnog sustava, što postiže kroz apneju i smanjenje obujma ventilacije, a zabilježeni su također i slučajevi bronhospazma u pacijenata koji boluju od astme. Navedeni respiratorni učinci izraženiji su u slučaju prehodne primjene lijekova kao što su benzodiazepini, opioidi i drugi koji za isto imaju potencijala (Folino i sur., 2022). Budući da je navedeni depresivni učinak propofola na kardiovaskularni i respiratorni sustav izraženiji u terapijskoj dozi u usporedbi s već spomenutim tiopentalom, mora se pažljivo titrirati doza i posebnu pozornost obratiti na starije pacijente i pacijente sa srčanim oboljenjima (Peršec i sur., 2019).

#### 4.1.1.3. Etomidat

Etomidat je intravenski predstavnik koji strukturno pripada derivatima imidazola. Drugim riječima, u pitanju je još jedan nebarbituradni anestetik koji svoje djelovanje ispoljava preko receptora  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline, analogno prethodno opisanom propofolu. U upotrebi je kao anestetik za indukciju, ali i za održavanje anestezije. Ne izaziva analgetski učinak, tako da primjena etomidata zahtijeva dodatnu primjenu odgovarajućih analgetika, kako bi se uspješno suzbila bol (Peršec i sur., 2019).

Formulacije etomidata uglavnom se sastoje od pročišćenog R-enantiomera i najčešće su pripravljene, radi optimizacije njegovih fizikalno-kemijskih značajki, u otopini propilen glikola ili u obliku lipidne emulzije (Forman, 2011). Nakon intravenske primjene, etomidat svoje djelovanje započinje unutar 60 sekundi, a, zahvaljujući redistribuciji iz središnjeg živčanog sustava, traje svega 3-5 minuta ([www.reference.medscape.com](http://www.reference.medscape.com)). Etomidat se široko raspodjeljuje po tjelesnim odjeljcima, budući da posjeduje pKa vrijednost koja mu nudi izrazitu liposolubilnost pri fiziološkoj pH vrijednosti. Vezan je za proteine plazme u udjelu od 75% (Forman, 2011). U središtu farmakokinetike etomidata zasigurno je njegova brza i potpuna hidrolitička razgradnja u cirkulaciji posredovana enzimom pseudokolinesteraze, a posljedično iz reakcije izlaze njegovi inaktivni metaboliti. Navedene metaboličke značajke zaslužne su za predvidiv i brz oporavak iz anestezije, što se svakako smatra njegovom prednošću (Peršec i sur., 2019). Osim plazmatskim enzimima, dio primijenjene frakcije etomidata metabolizira se posredstvom enzimatskog sustava jetre. Iz organizma se izlučuje putem urina u obliku svojih inaktivnih metabolita ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

Za razliku od spomenutih barbiturata i propofola, etomidat ima minimalan učinak na kardiovaskularni sustav, odnosno ne remeti značajno normalan krvni tlak i srčanu frekvenciju, što ga čini intravenskim anestetikom izbora za bolesnike s kompromitiranom srčanom funkcijom, te za pacijente kardiokirurgije. Analogno krvožilnom sustavu, etomidat pokazuje minimalan učinak i na dišni sustav, te ne uzrokuje oslobađanje histamina, što ga čini idealnim kandidatom kod pacijenata s lako reaktivnim dišnim putevima. Usprkos svim navedenim pogodnostima, za bolesnike bez spomenutih kardiorespiracijskih smetnji etomidat ne pokazuje veću prednost u odnosu na ostale intravenske anestetike (Jukić i sur., 2015). Za razliku od kardiorespiratorne depresije koja kod upotrebe etomidata nije od velikog značaja, kod otprilike polovice bolesnika javlja se izražena bol uslijed intravenskog injiciranja etomidata na mjestu primjene. Analogno boli koja se javlja primjenom propofola, ista se u slučaju etomidata može suzbiti prethodnom primjenom odgovarajuće doze lidokaina. Nadalje,

vrlo česta neželjena reakcija su i nekontrolirane mišićne kretnje nalik trzajima. One se pojavljuju u skoro 70% pacijenata anesteziranih etomidatom, bilo prilikom uvoda u anesteziju ili oporavka iz iste, a za prevenciju istih primjenjuju se odgovarajući lijekovi u sklopu anestetske premedikacije, koja će detaljnije biti opisana u nastavku ovog rada. Osim boli na mjestu injiciranja i mišićnih trzaja, vrlo česti negativni popratni učinci primjene ovog anestetika su mučnina i povraćanje, posebno izraženi prilikom buđenja iz anestezije. Upravo iz tog razloga, u ovom slučaju je apsolutno primjerena preventivna primjena antiemetika. Pored svih navedenih nuspojava koje se javljaju uslijed primjene etomidata kao anestetika, a općenito su sasvim uobičajene i kod primjene ostalih intravenskih predstavnika, kao nuspojavu svojstvenu baš etomidatu svakako treba izdvojiti reverzibilnu supresiju funkcije nadbubrežne žlijezde. Naime, nadbubrežna žlijezda je između ostalog zadužena i za sintezu brojnih hormona, poput kortikosteroida - steroidnih hormona sintetiziranih u kori nadbubrežne žlijezde. Jedan od kortikosteroidnih predstavnika je i kortizol, čija je razina opažena smanjenom uslijed primjene etomidata zbog navedene supresije adrenalne aktivnosti, točnije aktivnosti enzima uključenog u njegovu sintezu. Ipak, budući da je potonja supresija prolaznog karaktera, nije potreban nadomjestak kortizola (Peršec i sur., 2019).

#### **4.1.1.4. Midazolam**

Benzodiazepini su spojevi koji se često koriste, zahvaljujući svome anksiolitičkom, sedativnom, hipnotičkom i miorelaksirajućem učinku, a također su sposobni izazvati i anterogradnu amneziju. Usprkos širokom rasponu djelovanja, ne djeluju analgetski pa je, u slučaju primjene istih u anestetske svrhe, potrebna kombinacija s opioidnim analgeticima. Sva navedena djelovanja proizlaze iz njihovog vezanja za benzodiazepinsko mjesto na receptoru  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline, preko kojeg djeluju kao pozitivni alosterički modulatori. Premda se mogu primijeniti za uvođenje u anesteziju, koindukciju anestetskog učinka s drugim intravenskim anestheticima ili za sedaciju prilikom izvođenja regionalne/lokalne anestezije, benzodiazepine se koriste puno češće u sklopu anestetske premedikacije. Međutim, kada je riječ o anestetskoj namjeni, benzodiazepinski lijekovi često primjenjivani u tu svrhu su midazolam, diazepam i lorazepam (Jukić i sur., 2015).

Od neželjenih učinaka benzodiazepina, svakako valja izdvojiti depresiju dišnog sustava, koja je u njihovom slučaju ovisna o primjenjenoj dozi. Sukladno tome, budući da je prilikom intravenske primjene lijekova općenito, pa tako i benzodiazepina, veća aktivna koncentracija lijeka na mjestu djelovanja, respiratorna depresija je uslijed takvog načina primjene izraženija.



Stoga, svakako treba nadzirati disanje pacijenata koji primaju benzodiazepine intravenskim putem, te po potrebi pravovremeno reagirati, imajući na raspolaganju sav potreban pribor za obnovu dišnih puteva i reanimaciju. Osim respiratorne depresije, benzodiazepine su sposobni izazvati i kompromitaciju refleksa gutanja, te sniženje arterijskog krvnog tlaka (Jukić i sur., 2015). Ukoliko se pokaže potrebnim smanjiti ili poništiti djelovanje benzodiazepina, poput izraženog sedativnog učinka ili produljene amnezije, potrebno je primijeniti specifični antidot flumazenil (Peršec i sur., 2019). Bilo da je poništenje učinka potrebno uslijed predoziranja ili uobičajene terapijske primjene, flumazenil potonje uspijeva postići mehanizmom djelovanja oprečnim onome u benzodiazepina. Dakle, djeluje kao kompetitivni inhibitor receptora  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline, vežući se također za benzodiazepinsko mjesto. Iz tog razloga, flumazenil je sposoban inhibirati ne samo djelovanje benzodiazepina, već i nebenzodiazepinskih lijekova koji se također vežu za njihovo vezno mjesto (Sharbaf Shoar i sur., 2022).

Kao što je i navedeno, jedan od najčešće korištenih benzodiazepina u anestetske svrhe je midazolam, koji prvenstveno djeluje hipnotski, iako može djelovati i sedativno ili anksiolitički, ovisno o primijenjenoj dozi. Nije prikladan za uvod u anesteziju, već se uglavnom koristi u sklopu anestetske premedikacije, budući da u punoj dozi potrebnoj za indukciju uzrokuje ostatnu sedaciju i amneziju. S druge strane, doze midazolama koje se koriste u premedikacijske svrhe ne odgađaju očekivano vrijeme buđenja pacijenta iz anestezije (Peršec i sur., 2019).

Put primjene midazolama obično je intravenski ili intramuskularan, iako se može primijeniti i peroralnim putem (Peršec i sur., 2019). U slučaju intravenske primjene učinak nastupa već nakon 3-5 minuta, dok je u slučaju intramuskularne ili peroralne primjene potrebno 15-20 minuta vremena. Vršni učinak postiže za otprilike pola sata, a djelovanje općenito može potrajati i do 6 sati. Kada je riječ o distribuciji, midazolam se u udjelu od 97% veže za proteine plazme, a uzimajući u obzir volumen raspodjele 1,0-3,1 L/kg, zadržava se pretežno u centralnom tjelesnom odjeljku. Midazolam je podložan hepatičkom metabolizmu posredstvom CYP3A4 enzima, prelazeći tom prigodom u inaktivan metabolit ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)). Budući da je navedena inaktivacija izraženija nakon peroralne primjene, ista zahtijeva nešto višu dozu za postizanje učinka istog intenziteta kao i nakon intravenske ili intramuskularne primjene (Peršec i sur., 2019). Vrijeme poluživota midazolama kreće se unutar intervala od 2 do 6 sati, a u 90%-tnom udjelu iz tijela se izlučuje putem urina. Dijelom se može izlučiti i bilijarno, iako u minimalnoj mjeri ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

Nuspojave primjene midazolama odgovaraju prethodno navedenim nuspojavama benzodiazepina.

#### 4.1.1.5. Ketamin

Različito svim dosada navedenim intravenskim općim anestheticima, ketamin ne uzrokuje anesteziju djelujući preko receptora  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline, već preko receptora glutamata (Jukić i sur., 2015). Naime, glutamatni receptori nalaze se na živčanim stanicama, kao i na stanicama izvan živčanog sustava. Po svojoj prirodi su ekscitacijski receptori, što znači da potiču prijenos podražaja između neurona, te na taj način posreduju brojne procese u središnjem i perifernom živčanom sustavu, te u mrežnici oka (Traynelis i sur., 2010). Postoji nekoliko različitih vrsta glutamatnih receptora. Međutim, u kontekstu ketamina i njegovog anestetskog djelovanja, svakako vrijedi istaknuti glutamatne N-metil-D-aspartatne receptore. Spomenutoj vrsti receptora otvaranje je regulirano glutatom kao prirodnim ligandom, a u otvorenom obliku propusni su za kalcij (Zhu i sur., 2016). Ketamin djeluje kao nekompetitivni antagonist N-metil-D-aspartatnih receptora glutamata, sprječavajući time priljev kalcija u neuron, te posljedično depolarizaciju i prijenos podražaja na susjednu živčanu stanicu (Jukić i sur., 2015). Zbog navedenih razlika u mehanizmu djelovanja u odnosu na ostale intravenske opće anestetike, ketamin posljedično polučuje i drugačije učinke. S jedne strane izaziva analgeziju, i to već u subanestetskim dozama, a s druge strane dovodi do takozvanog disocijacijskog tipa anestezije, karakteriziranog različitim devijacijama stanja svijesti (Peršec i sur., 2019). Takva vrsta anestezije proizlazi iz funkcionalne supresije u području korteksa i thalamusa, te s druge strane iz poticanja aktivnosti u limbičkom sustavu, što klinički rezultira sedativnim učinkom, jakom analgezijom, nemogućnošću kontrole pokreta, anterogradnom amnezijom i poteškoćama u obradi okolnih informacija uslijed disocijacije (Jukić i sur., 2015).

Kada je riječ o farmakokinetici ketamina, za početak svakako valja spomenuti dulje vrijeme potrebno za ispoljavanje učinka u odnosu na ostale intravenske opće anestetike (Jukić i sur., 2015). Ovisno o namjeni, primjenu je moguće provesti na razne načine - intravenozno, intramuskularno, supkutano, intratekalno, epiduralno, oralno ili rektalno (Dinis-Oliveira, 2019). Uzimajući u obzir izrazito lipofilan karakter ketamina, nimalo ne iznenađuje njegovo relativno siromašno vezanje za proteine plazme s jedne strane, te dosta velik volumen raspodjele s druge strane. Nadalje, zahvaljujući svojoj liposolubilnosti, ketamin izrazito brzo prelazi krvno-moždanu barijeru, što je i primarni cilj kada je u pitanju postizanje anestetskog

djelovanja (Dinis-Oliveira, 2019). Brojni podatci o varijabilnosti odgovora na ketamin između pojedinaca stavljaju u središte pozornosti njegovu biotransformaciju. Naime, oba izomera ketamina podliježu jetrenom metabolizmu posredstvom CYP450 superporodice enzima, osobito CYP3A4 i CYP2B6 podtipova. Posljedično, u različitim pojedinaca nastaju ketaminski metaboliti u različitim koncentracijama, uključujući one aktivne, ali i inaktivne, što objašnjava već spomenute varijabilnosti u njegovom anestetskom učinku. Usprkos istaknutom kasnijem nastupu učinka ketamina u odnosu na predstavnike intravenske opće anestezije, za njegovo izlučivanje iz organizma potrebno je relativno kratko vrijeme, u prosjeku 2-4 sata nakon intravenske primjene (Dinis-Oliveira 2019).

S obzirom na to da direktno potiče aktivnost simpatikusa, osim spomenute analgezije i anestezije, ketamin polučuje naglašenu stimulaciju kardiovaskularnog sustava. Jedini među spomenutim intravenskim općim anestetikima uzrokuje povećani periferni otpor krvi, kojeg dalje slijede povišeni krvni tlak i puls, te srčani minutni volumen. Upravo zbog spomenutih učinaka na srce i krvožilje, ketamin se smatra vrlo prikladnim za bolesnike s hipovolemijom i srčanom tamponadom, a s druge strane se nikako ne preporučuje u bolesnika s koronarnim bolestima srca, bolestima zalistaka, te onih s disfunkcijom lijevog ventrikula. Kada je riječ o respiratornoj depresiji, važno je istaknuti da je pri primjeni terapijskih doza ketamina ona zanemariva. Štoviše, popratni dišni refleksi su više-manje intaktni, za razliku od slučaja primjene ostalih pripadnika iste anestetske skupine. Također, budući da djeluje bronhodilatatorno, prikladan je kao uvodni anestetik, ukoliko je u tijeku bronhospazam (Jukić i sur., 2015). Unatoč svim prednostima primjene u odnosu na ostale intravenske opće anestetike, rutinska primjena ketamina kao anestetika nije prikladna, budući da u velikom broju slučajeva sa sobom nosi značajne nuspojave. Osim mučnine i povraćanja, te naglih nekontroliranih pokreta tijekom samog operativnog zahvata, komplikacije se javljaju i tijekom buđenja iz anestezije (Peršec i sur., 2019). Naime, oporavak je vrlo usporen, a usporedno se većinski javljaju i glavobolja, vrtoglavica, delirij, zbunjenost, halucinacije, a ponekad i psihoza (Jukić i sur., 2015). Osim svega navedenog, ambulantna primjena ketamina nije česta praksa i zbog činjenice da je neke pojedince vrlo teško uvesti u anesteziju zadovoljavajuće duboko, zbog čega se takvi pacijenti nerijetko iz iste i bude, što naravno nikako nije prihvatljivo (Peršec i sur., 2019).

Budući da je ketamin osim intravenskim moguće primijeniti i različitim drugim putevima primjene, prikladno ga je koristiti u dječjoj anesteziji (Jukić i sur., 2015). Uostalom, svakako je pogodniji anestetik za dječju populaciju, budući da je u tom slučaju puno podnošljiviji (Peršec i sur., 2019). S druge strane, kod odraslih je primjena ketamina zastupljenija u druge

svrhe, kao što su tretiranje neuropatske boli, obrada opekлина i kateterizacija srca, a nerijetko se spominje i u ulozi antidepresiva (Jukić i sur., 2015).

## **4.1.2. Inhalacijski opći anestetici**

### **4.1.2.1. Dušični oksidul**

Dušični oksidul opći je inhalacijski anestetik poznat još i pod nazivom rajski plin (Jukić i sur., 2015). Primjenom uspostavlja pretežno analgetski učinak, dok su njegova anestetska svojstva slabije izražena. Iz tog razloga dušični oksidul najčešće zahtijeva primjenu zajedno s još nekim učinkovitijim inhalacijskim anestetikom, te primjenu uz opioidnu i hipnotsku komponentu u sklopu balansirane anestezije (Peršec i sur., 2019). Mehanizam kojim dušični oksidul postiže spomenuti slabi anestetski učinak je antagonizam na N-metil-D-aspartatne receptore glutamata, analogno već opisanom ketaminu iz skupine intravenskih općih anestetika (Brown, 2015). Iako ga uobičajena podjela svrstava u inhalacijske anestetike, dušični oksidul nerijetko se naziva i članom anestezijskih medicinskih plinova, budući da se čuva u stlačenom obliku u cilindrima izrađenim od čelika, zajedno u smjesi s kisikom i zrakom. Smanjenjem tlaka, koje se postiže posredstvom redukcijskog ventila, smjesa navedenih plinova uvodi se u stroj za anesteziju i takva je spremna za udisanje (Peršec i sur., 2019).

Budući da je u pitanju mala lipofilna molekula, vrlo brzo nakon udisanja dušični oksidul preko alveola ulazi u krvotok, a potom iz krvi preko krvno-moždane barijere dopire do središnjeg živčanog sustava, gdje ispoljava svoj anestetski učinak (Brown, 2015). Nadalje, zbog oskudne hidrofilnosti i topljivosti u plazmi, ima tendenciju nakupljanja u tjelesnim organima oblika šupljina ispunjenih zrakom, kao što su prostor pluća ili unutrašnjost crijeva. Navedena sklonost dušičnog oksidula ograničava mu primjenu prilikom duljih zahvata, budući da tijekom potonjih može uzrokovati proširenje navedenih tjelesnih šupljina i dovesti život pacijenta u opasnost (Peršec i sur., 2019). Vrijeme polueliminacije dušičnog oksidula iznosi otprilike 5 minuta, a izlučuje se iz tijela istim putem kao što se i unosi - preko pluća. Budući da se u ljudi minimalno metabolizira u udjelu od 0,004%, iz organizma se eliminira gotovo nepromijenjen (Alai i sur., 2017).

Osim anestezije i analgezije, od popratnih učinaka dušičnog oksidula na ljudske organe i organske sustave navodi se njegovo negativno inotropno djelovanje. Drugim riječima, dovodi do smanjenja snage kontrakcije srčanog mišića, što bi inače dovelo do hipotenzije. Međutim,

dušični oksidul također uzrokuje i povećanje aktivnosti simpatikusa, što rezultira povišenjem perifernog krvnog otpora, te posljedično i uravnoteženjem očekivane promjene krvnog tlaka (Peršec i sur., 2019). Ipak, kao glavni nedostaci i potencijalne komplikacije uslijed primjene dušičnog oksidula navode se mučnina i povraćanje pri oporavku, neurološka oštećenja, te supresija koštane srži i razvitak anemije pernicioznog tipa, zbog disfunkcije vitamina B12 koju taj plin uzrokuje. Navedene opasnosti primjene dušičnog oksidula ne prijete samo pacijentima kojima je namijenjen, već predstavljaju povećani rizik i za zdravstvene radnike koji su mu neplanirano izloženi, uslijed neispravnog sustava za odvođenje plinova (Jukić i sur., 2015).

#### 4.1.2.2. Halotan

S aspekta kemijske strukture, halotan se ubraja u skupinu halogeniranih ugljikovodika. Riječ je o općem inhalacijskom anestetiku koji je sve manje zastupljen u kliničkoj praksi, s obzirom na širok spektar štetnih učinaka koje njegova primjena uzrokuje. Štoviše, kada je u pitanju upotreba na ljudima, u većini europskih zemalja primjena halotana je u potpunosti napuštena (Peršec i sur., 2019). Ipak, ranije se halotan široko koristio u svrhe uvođenja i održavanja opće anestezije. Potonji učinak uspostavlja je djelovanjem preko niza ionskih kanala i receptora, uključujući kalijeve kanale, N-metil-D-aspartatne receptore glutamata, te kolinergičke neurone. Ulazeći u međudjelovanja s navedenim molekulama i staničnim strukturama, halotan izaziva odgovarajuće učinke na kardiovaskularni, dišni i živčani sustav, osiguravajući na taj način poznatu sliku opće anestezije (Gyorfi i sur., 2021). Primjena halotana za uvod i održavanje anestezije bila je moguća zbog vrlo brzog nastupa djelovanja, mogućnosti održavanja njegove koncentracije konstantnom uslijed kontinuirane administracije, ali i zbog vrlo brze eliminacije iz organizma i gašenja anestetskog učinka nedugo nakon prestanka primjene. S tog gledišta, halotan je iznimno prikladan anestetik, s obzirom na to da mu je učinkom moguće manipulirati jednostavnim stavljanjem i uklanjanjem inhalacijske maske (Duncan i sur., 1959).

Usprkos mnogim prednostima, halotan je često prikazivan u lošem svjetlu, zahvaljujući već spomenutom problematičnom sigurnosnom profilu, koji je u najvećoj mjeri rezultat njegovog metabolizma. Prosječno 20-50% primijenjene frakcije se metabolizira, dok se ostatak izlučuje iz organizma u intaktnom obliku. Dva su glavna metabolička puta halotana - oksidativni i reduktivni. Ukoliko vladaju uobičajeni fiziološki uvjeti, halotan primarno podiže oksidativnom putu kataliziranom u glavni CYP2E1 enzimom, dok se u malom udjelu

metabolizira redukcijom ubrzanom enzimima CYP2A6 i CYP3A4 podtipa (Thorn, 2021). Poznati halotanski hepatitis vezan je upravo za reduktivni metabolički put halotana. Naime, redukcija halotana uobičajeno rezultira stvaranjem međuprodukata koji se vežu za jetrene proteine i čine ih imunogenima. U predisponiranih pojedinaca redukcijski put bit će izraženiji, nastali imunosni kompleksi brojniji, a, kao odgovor na nastale komplekse metabolita i proteina jetre, stvorit će se pripadajuća protutijela, koja će posljedično uništiti jetrene stanice (Peralta i sur., 2019). Nemetabolizirana frakcija primijenjenog halotana izlučuje se putem pluća izdisanjem, dok se biotransformirani dio izlučuje putem mokraće (Macherey i sur., 2003).

Osim opisane hepatotoksičnosti, primjena halotana spominje se nerijetko u negativnom kontekstu i zbog svoje aritmogene sposobnosti (Peršec i sur., 2019), te zbog mogućnosti uzrokovanja maligne hipertermije - rijetkog, ali životno ugrožavajućeg stanja obilježenog grčenjem mišića, lupanjem srca, padom arterijskog tlaka i izrazito visokom tjelesnom temperaturom ([www.msd-prirucnici.placebo.hr](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr)).

#### **4.1.2.3. Sevofluran**

Sevofluran također pripada skupini halogeniranih inhalacijskih anestetika i primjena mu je odobrena za uvođenje i održavanje anestezije, kako u odraslih pacijenata, tako i u pedijatrijskoj skupini (Edgington i sur., 2021). Štoviše, vrlo je prikladan za uvod u anesteziju inhalacijskim putem, osobito pri pedijatrijskim zahvatima, budući da nema sklonost iritaciji dijelova respiratornog trakta (Peršec i sur., 2019), ali i zahvaljujući svom ugodnom mirisu (Behne i sur., 1999). Analogno svim općim inhalacijskim anestheticima, točan mehanizam djelovanja je nepoznat. Međutim, novije hipoteze ističu poticanje aktivnosti postsinaptičkih inhibitornih koridora  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline, te inhibiciju ekscitatornih puteva glutamata, kao njihove glavne principe anestetskog djelovanja (Edgington i sur., 2021).

U usporedbi sa starijim predstavnicima skupine općih inhalacijskih anestetika, farmakokinetičko svojstvo koje najviše izdvaja sevofluran je njegova izrazito niska topljivost u krvnoj plazmi. Kada je riječ o primjeni sevoflurana u anestetske svrhe, navedena karakteristika donosi mu brojne prednosti, kao što je brz nastup učinka i uvod u anesteziju, brže izlučivanje i oporavak, te preciznija moć kontrole dubine anestezije (Behne i sur., 1999). Ipak, ukoliko je sevofluran korišten za izvođenje dugotrajnijih operativnih zahvata, oporavljanje iz anestezije može potrajati nešto dulje. Otprilike 3-5% primijenjene doze sevofluana podliježe metabolizmu u jetri (Peršec et al., 2019). Prilikom tih reakcija

biotransformacije oslobađaju se između ostalog i fluoridni ioni (Thorn, 2021), koji su prvotno doveli u pitanje sigurnost primjene sevoflurana, s obzirom na njihovo nefrotoksično djelovanje (Behne i sur., 1999). Međutim, u pacijenata koji su pod većim rizikom za iritaciju dišnih puteva, te za zahvate koji traju manje od 2 sata i pritom zahtijevaju nagle promjene u koncentraciji anestetika, sevofluran je u najvećem broju slučajeva inhalacijski anestetik izbora (Thorn, 2021). Primijenjeni sevofluran, kao i metaboliti nastali njegovom biotransformacijom u jetri, eliminiraju se iz organizma uglavnom preko pluća izdisanjem (Ghimenti i sur., 2013). Iako ne iritira dišne puteve, primjena sevoflurana u anestetske svrhe ipak nosi određene smetnje. Od učinaka na kardiovaskularni sustav svakako treba istaknuti sniženje arterijskog krvnog tlaka uslijed sniženja perifernog otpora krvnih žila (Edgington i sur., 2021). Opasnost od depresije dišnog sustava postoji, ali je od umjerenog značaja (Peršec i sur., 2019). Analogno djelovanju na krvne žile na periferiji, sevofluran također smanjuje otpor cerebralnih krvnih žila, te na taj način dovodi do smanjenja intrakranijalnog tlaka. Neki od slabije izraženih popratnih učinaka primjene sevoflurana su neugodnosti prilikom buđenja iz anestezije, poput pretjerane ekscitacije, osobito u pedijatrijskoj populaciji (Jukić i sur., 2015).

#### **4.1.2.4. Izofluran**

Izofluran je, analogno već opisanom sevofluranu, također anestetik iz kemijske skupine fluoriranih ugljikovodika. Sukladno tome, navedeni anestetici slični su i po mehanizmu postizanja svog anestetskog učinka. Unatoč brojnim prednostima prethodno opisanog sevoflurana, kada je u pitanju inhalacijska opća anestezija, izofluran smatra se zlatnim standardom, budući da posjeduje najsnažnije anestetsko djelovanje od svih predstavnika svoje anestetske skupine (Jukić i sur., 2015). Iako vrlo brzo uvodi pacijenta u anesteziju (Peršec i sur., 2015), primjenjuje se u glavnini za njezino održavanje (Jukić i sur., 2015). Primjena izoflurana za indukciju anestezije nije prikladna, s obzirom na njegov neugodan miris, te potencijal za iritaciju dišnih puteva (Jukić i sur., 2015). Ipak, budući da njegova primjena dovodi do minimalne depresije disanja, a pritom dovodi i do širenja dišnih puteva, dobar je izbor za pacijente koji boluju od astme (Peršec i sur., 2019).

S farmakokinetičkog stajališta, izofluran posjeduje relativno povoljne karakteristike, budući da mu topljivost u krvnoj plazmi nije izražena, što rezultira brzim nastupom anestetskog učinka unutar 10 minuta, ali isto tako i brzim oporavkom iz anestezije ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)). Udio primijenjenog izoflurana koji ulazi u reakcije biotransformacije u jetri iznosi tek 0,2%, tako da se većina anestetika eliminira iz organizma u nepromijenjenom

obliku (Peršec i sur., 2019).

Osim spomenute iritacije respiratornog trakta, od popratnih učinaka izoflurana najčešće se izdvaja smanjenje perifernog otpora krvnih žila i posljedično sniženje arterijskog krvnog tlaka. Međutim, isto ne dolazi pretjerano do izražaja zahvaljujući baroreceptorima koji opažaju spomenutu promjenu, te se kompenzatorno javlja tahikardija, što objašnjava ubrzan rad srca često prisutan tijekom anestezije izofluranom (Peršec i sur., 2019).

### **4.1.3. Neuromišićni relaksansi**

Već spomenuti nužni uvjeti za postizanje potpune opće anestezije i samu provedbu operativnih zahvata, poput osiguranja dišnog puta i prikladnih uvjeta za intubaciju, zahtijevaju obavezno uvrštavanje za to odgovarajućih sredstava u režim opće anestezije (Peršec i sur., 2019). Relaksaciju poprečno-prugastog mišićja potrebnu za ostvarivanje navedenih uvjeta moguće je postići uvođenjem pacijenta u dublju anesteziju inhalacijskim anestetima, provedbom regionalnih živčanih blokova ili pak primjenom neuromuskularnih relaksanasa (Jukić i sur., 2015), koji će detaljnije biti opisani u ovom poglavlju.

Neuromišićni relaksansi svoj klinički učinak polučuju kroz djelovanje na acetilkolinski sustav. Poblize, u pitanju je blokada funkcije neurotransmitera acetilkolina, s neuromuskularnom spojnicom kao ključnim predjelom njihovog djelovanja (Peršec i sur., 2019). Naime, u citoplazmi presinaptičkog živčanog završetka neuromuskularne spojnice iz kolina i acetyl-CoA, a uz pomoć enzima kolinesteraze, sintetizira se acetilkolin, koji se potom pohranjuje u sinaptičke mjehuriće. Kada dođe do nastanka akcijskog potencijala, otvaraju se kalcijevi kanali na presinaptičkoj membrani, što dalje vodi masivnom priljevu kalcija u stanicu i otpuštanju acetilkolina iz vezikula u sinaptičku pukotinu. Acetilkolin u takvom slobodnom obliku raspoloživ je za djelovanje, koje postiže vezanjem za  $\alpha$ -podjedinicu nikotinskih receptora, smještenih na bogato naboranoj postsinaptičkoj membrani. Aktivacijom tih receptora dolazi do otvaranja ionskih kanala koji propuštaju natrij i kalcij u stanicu, a kalij iz stanice, što rezultira smanjenjem razlike potencijala između vanjske i unutarnje strane membrane, odnosno depolarizacijom. Sve navedeno konačno se manifestira kroz nama osjetnu mišićnu kontrakciju. Istovremeno, kako bi njegovo djelovanje ipak ostalo u ravnoteži, acetilkolinesteraza razgrađuje slobodni acetilkolin na fragmente octene kiseline i kolina (Jukić i sur., 2015).

Prema mehanizmu postizanja blokade učinka acetilkolina, neuromišićne relaksanse dijelimo na depolarizirajuće i nedepolarizirajuće (Peršec i sur., 2019).



### 4.1.3.1. Depolarizirajući neuromišićni relaksansi

#### 4.1.3.1.1. Sukcinilkolin

Budući da je građen od dviju međusobno povezanih molekula acetilkolina, sukcinilkolin svoj učinak postiže oponašajući acetilkolin (Peršec i sur., 2019). Drugim riječima, zahvaljujući međusobnoj strukturalnoj srodnosti, sukcinilkolin sposoban je vezati se za receptore acetilkolina. Međutim, ono što izdvaja sukcinilkolin od acetilkolina, koji je fiziološki ligand navedenih receptora, jeste njegovo bifazično djelovanje. Naime, u prvoj fazi veže se za acetilkolinске receptore na postsinaptičkoj membrani i dovodi do prvotne depolarizacije. Međutim, u drugoj fazi sukcinilkolin ostaje produljeno vezan za te receptore, zbog čega se, nakon početnog otvaranja ionskih kanala i depolarizacije, ti isti kanali zatvaraju. Takvom sinapsom ne mogu se prenositi daljnji podražaji, budući da za ponovnu depolarizaciju treba najprije doći do repolarizacije, koja pak ne može nastupiti jer je sukcinilkolin još uvijek pozicioniran na ciljnom receptoru, držeći ionske kanale zatvorenima. Također, ono što doprinosi produljenom učinku sukcinilkolina je činjenica da ga acetilkolinesteraza sinaptičke pukotine neće moći razgraditi i prekinuti mu djelovanje, budući da se strukturalno dovoljno izdvaja od acetilkolina da ne može biti njezin supstrat (Jukić i sur., 2015). Opisano onemogućeno prenošenje impulsa neuromuskularnom spojnicom uzrokovano sukcinilkolinom, u kliničkoj praksi očituje se kao paraliza mišićja ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

Glavna svrha primjene sukcinilkolina u sklopu opće anestezije je mogućnost brze intubacije, a obično se primjenjuje u dozi 1-1,5 mg po kilogramu tjelesne težine pacijenta (Peršec i sur., 2019). Počinje s djelovanjem već unutar 30-60 sekundi od intravenske, te 2-3 minute od intramuskularne primjene ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)), te isto tako nudi relativno brz oporavak koji obično nastupi unutar 8 minuta u gotovo 100%-tnom udjelu. Navedeni brzi oporavak i kratkotrajno djelovanje sukcinilkolina proizlazi najvećim dijelom iz brze hidrolitičke razgradnje jetrenim i plazmatskim pseudokolinesterazama (Peršec i sur., 2019) na slabo aktivne metabolite sukcinilmonokolin i kolin ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)). U slučaju interindividualnih razlika među pacijentima izraženih kroz manjak ili drugačije djelovanje enzima pseudokolinesteraze, učinak sukcinilkolina može potrajati nešto dulje (Peršec i sur., 2019). Nakon primjene, djelovanja i razlaganja na metabolite, sukcinilkolin izlučuje se iz organizma pacijenta putem urina ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

Zbog širokog spektra nuspojava koje uzrokuje, sukcinilkolin je sve rjeđe u primjeni kao komponenta opće anestezije. Najčešći učinci koje uzrokuje na razini kardiovaskularnog

sustava su aritmije, koje se mogu manifestirati kroz ventrikularne aritmije, nodalni ritam ili sinusne bradikardije. Aritmogeni učinak sukcinilkolina moguće je umanjiti prethodnom administracijom odgovarajuće doze atropina (Peršec i sur., 2019), kompetitivnog antagonista muskarinskih receptora acetilkolina (McLendon i Preuss, 2022). Nadalje, primijećena nuspojava sukcinilkolina su i bolovi u mišićima, koji se pojavljuju varijabilnom učestalosti u rasponu od 0,2 pa sve do 89%, a isto je moguće ublažiti prethodnom primjenom nedepolarizirajućih neuromuskularnih relaksanasa u niskoj dozi (Peršec i sur., 2019). Osim nuspojava koje izravno proizlaze iz funkcije sukcinilkolina, također postoji mogućnost razvitka različitih komplikacija po primjeni, često nevezanih direktno za njegov mehanizam djelovanja. Neke od poznatijih komplikacija su povišeni očni i intragastrični tlak, koji se mogu ublažiti prethodnom medikacijom nedepolarizirajućim neuromuskularnim relaksansima u niskim dozama, te hiperkalijemija, zabilježena u slučajevima pacijenata s prethodno zadobivenim opeklinama, oštećenjima živaca, zatvorenim ozljedama glave i drugim. Spomenute komplikacije uslijed primjene sukcinilkolina češće su u pedijatrijskoj populaciji, zbog čega treba izbjegavati njegovu rutinsku primjenu u zdrave djece (Peršec i sur., 2019).

#### **4.1.3.2. Nedepolarizirajući neuromuskularni relaksansi**

Za razliku od prethodno opisanog sukcinilkolina, nedepolarizirajući neuromuskularni relaksansi nisu sposobni izazvati depolarizaciju u neuromuskularnoj spojnici. Drugim riječima, nakon što se vežu za acetilkolinske receptore na postsinaptičkoj membrani, djeluju kao kompetitivni antagonisti acetilkolina, uopće ne dovodeći do aktivacije njegovih receptora i otvaranja ionskih kanala. Uvriježena podjela nedepolarizirajućih neuromuskularnih relaksanasa temelji se na duljini njihovog djelovanja, prema čemu se dijele na kratko-, srednje- i dugodjelujuće predstavnike (Peršec i sur., 2019).

##### **4.1.3.2.1. Mivakurij**

Mivakurij pripada kratkodjelujućoj skupini neuromuskularnih relaksanasa. Karakterizira ga brz početak djelovanja već unutar 2 minute, što ga čini pogodnim alternativnim sredstvom za intubaciju. Osim što počinje djelovati brzo, mivakurij djeluje i relativno kratko, što zahvaljuje vrlo brzom razgradnji od strane plazmatskih pseudokolinesteraza (Peršec i sur., 2019). Iako djeluje kraće od ostalih predstavnika nedepolarizirajućih neuromuskularnih relaksanasa, uzimajući u obzir gotovo potpuni oporavak koji nastupa već unutar 35 minuta, ipak djeluje

duže od sukcinilkolina – depolarizirajućeg predstavnika. Za razliku od ponekih nedepolarizirajućih neuromuskularnih relaksanasa, mivakurij ne pokazuje kumulativni učinak u pacijenata s normalnom razinom i funkcijom plazmatske pseudokolinesteraze, koja općenito regulira njegovu razinu u organizmu, pa i na mjestu djelovanja (Frampton i McTavish, 1993). Posljedično, ukoliko se mivakurij primjenjuje u obliku infuzije kroz dulje vrijeme, isto neće produljiti vrijeme potrebno za oporavak mišićne funkcije (Peršec i sur., 2019). Mivakurij se izlučuje putem urinarnog trakta, u obliku metabolita kvarternih aminoalkohola i monoestera, nastalih djelovanjem već spomenute pseudokolinesteraze (Lien i Eikermann, 2019).

Neke od prepoznatih nuspojava mivakurija su kožne reakcije u vidu osipa i crvenila, vrtoglavica, bronhospazam, spazam skeletnih mišića, prolazno sniženje krvnog tlaka i porast srčane frekvencije, teške alergijske reakcije i reakcije na mjestu injiciranja (www.rxlist.com).

#### **4.1.3.2.2. Atrakurij**

Atrakurij je neuromuskularni relaksans srednjedugog djelovanja, vrlo prikladan za ambulantnu primjenu, te za pacijente s bolestima jetre i bubrega (Peršec i sur., 2019), budući da kod istih nije potrebna značajna prilagodba doze (www.reference-medscape.com). Primjenjuje se pacijentima u obliku otopine za injekciju uobičajene koncentracije od 10 mg/ml (www.reference-medscape.com), a doza se uglavnom ne razlikuje s obzirom na dobne skupine pacijenata (Peršec i sur., 2019).

Nakon primjene, atrakurij započinje s djelovanjem unutar 3 minute, dok u pacijenata s bubrežnom insuficijencijom početak djelovanja može biti nešto odgođen. Uspostavljeno djelovanje održava se kroz vremenski period 25-35 minuta. Raspodjeljuje se relativno brzo po tkivima, a 82% primijenjene frakcije atrakurija veže se za plazmatske proteine (www.reference-medscape.com). Najzanimljivija farmakokinetička etapa, kada je riječ o atrakuriju, zasigurno je njegov metabolizam. Naime, trećina primijenjenog relaksansa ulazi u Hofmanovu reakciju razgradnje, dok se preostale dvije trećine razgrađuju posredstvom plazmatskih kolinesteraza. Spomenuta Hofmanova reakcija odvija se brže u uvjetima povišene temperature i lužnate pH vrijednosti (Peršec i sur., 2019). Takav metabolizam atrakurija neovisan je o jetrenoj i bubrežnoj funkciji, te je kao takav sigurnija opcija za pacijente s insuficijentnom funkcijom navedenih organa (www.reference-medscape.com). Iako je srednjedugodjelujući predstavnik, atrakurij još uvijek djeluje relativno kratko, što ga, zajedno s povoljnim kardiovaskularnim profilom, čini pogodnim za primjenu u obliku jednokratnih injekcija, ali i kontinuirane infuzije (Peršec i sur., 2019). Izlučuje se putem urina

u udjelu od 5% i dijelom bilijarnom sekrecijom putem fecesa ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

Iz aspekta sigurnosnog profila, atrakurij uglavnom nosi nuspojave nalik alergijskim reakcijama poput kožnog crvenila, osipa, svrbeža, otežanog disanja i povećane bronhalne sekrecije, a moguć je i porast arterijskog krvnog tlaka. Također, iako u manjoj učestalosti, zabilježene su i nuspojave poput promjena u perifernom vaskularnom otporu i srčanom ritmu, cijanoze i bronhospazma ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)). R-cis, R'-cis izomer atrakurija, cisatrukurij, također je u primjeni kao srednjedugodjelujući neuromuskularni relaksans, ali s povoljnijim karakteristikama, budući da djeluje četiri puta snažnije od atrakurija, a s druge strane nosi manje nuspojava poput alergijskih reakcija i učinaka na kardiovaskularni sustav (Peršec i sur., 2019).

#### 4.1.3.2.3. Vekuronij

Vekuronij je također nedepolarizirajući neuromišićni relaksans srednjedugog djelovanja koji je, uz prethodno spomenuti atrakurij, donio brojne pogodnosti u anestetsku kliničku praksu. Naime, primjenom navedenih srednjedugodjelujućih relaksanasa omogućena je lakša provedba intubacije, te je znatno pojednostavljena primjena putem kontinuirane infuzije, a time i održavanje samog relaksirajućeg učinka. Nadalje, zahvaljujući stabilnosti glede kardiovaskularnog sustava, vekuronij je relaksans izbora u pacijenata s ishemijskom srca, a također je prikladan i za ambulantne zahvate kraćeg trajanja (Peršec i sur., 2019). Put primjene vekuronija je intravenski, pri čemu njegova doza treba biti izračunata prema idealnoj tjelesnoj masi pacijenta. Udarne doze iznosi obično 0,08-0,1 mg/kg, odnosno 0,04-0,06 mg/kg, ukoliko se primjenjuje nakon sukcinilkolina, a doza održavanja kreće se u rasponu 0,01-0,015 mg/kg ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

Učinak vekuronija nastupa unutar 5 minuta od intravenske primjene, a traje 20-35 minuta. Nakon primjene slijedi raspodjela vekuronija u tjelesna tkiva do stanja dinamičke ravnoteže, kada dostiže vrijednosti volumena raspodjele i do 400 ml/kg, uz 60-90% primijenjene doze lijeka vezane za proteine plazme. Oslanjajući se na *in vitro* ispitivanja u vodenoj otopini, metabolizam vekuronija se opisuje kroz spontane reakcije deacetilacije do odgovarajućih hidroksi-derivata, premda još uvijek nije dovoljno razjašnjen. Svoj ciklus u organizmu pacijenta vekuronij završava eliminacijom pretežno putem fecesa, iako se čak 30% primijenjenog lijeka izlučuje nepromijenjen putem mokraće ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

Kao što je prethodno navedeno, vekuronij posjeduje povoljniji kardiovaskularni sigurnosni profil od većine ostalih predstavnika, poput već opisanog atrakurija, ali i dugodjelujućeg predstavnika pankuronija ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)), o kojem će biti riječi u idućem poglavlju. Međutim, primjena vekuronija ipak sa sobom nosi i određene nuspojave – od onih bezopasnih pa sve do onih koje ozbiljno narušavaju kvalitetu života pacijenta. U tom kontekstu uglavnom se navode reakcije preosjetljivosti povezane s otpuštanjem histamina, a uključuju svrbež, crvenilo, osip, bronhospazam, hipotenziju i tahikardiju. Također, moguća je i respiratorna insuficijencija, apneja, slabost skeletnog mišićja i/ili paraliza, a uslijed dugotrajne primjene zabilježene su i nuspojave poput miozitisa i akutni kvadriplegični miopatski sindrom ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

#### **4.1.3.2.4. Rokuronij**

Rokuronij je analog opisanog vekuronija koji također pripada skupini srednjedugodjelujućih nedepolarizirajućih neuromišićnih relaksanasa (Peršec i sur., 2019). Prisutan je u modernoj anesteziologiji kao sredstvo za optimizaciju intubacijskog postupka i za relaksaciju mišića tijekom operacije ([www.go.drugbank.com](http://www.go.drugbank.com)). Primjenjuje se intravenskim putem u obliku otopine uobičajene koncentracije 10 mg/ml ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

Nakon dospijea u sistemska cirkulaciju počinje djelovati brže od srodnog vekuronija, što je, zajedno s reverzibilnim karakterom njegovog djelovanja, glavna prednost uključivanja rokuronija u anestetski režim (Jain i sur., 2022). Učinak koji nastupa unutar 1-2 minute održava se kroz 30-60 minuta, ovisno o doznom režimu koji se kreće u rasponu 0,6-1,2 mg/kg tjelesne težine pacijenta. Rokuronij ne pokazuje široku tjelesnu raspodjelu, niti tendenciju vezanja za plazmatske proteine, budući da udio vezane frakcije lijeka ne prelazi 30%. Minimalno se metabolizira kroz biotransformacijske reakcije u jetri, a izlučuje se pretežno fecesom (70%), i to u obliku lijeka u nepromijenjenom obliku, te njegovih aktivnih i inaktivnih metabolita ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

Usprkos povezanosti nedepolarizirajućih neuromuskularnih relaksanasa s kardiovaskularnim nuspojavama, rokuronij se pokazao vrlo stabilnim na tom polju, bez značajnih negativnih učinaka na arterijski krvni tlak i srčanu frekvenciju (Jain i sur., 2022). Međutim, kada je primjena rokuronija posrijedi, moguća je pojava reakcija preosjetljivosti, i to puno češće, nego što je slučaj kod ostalih neuromišićnih relaksanasa. Spektar simptoma navedenih reakcija uključuje lakše kožne manifestacije poput osipa i svrbeža ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)), ali i anafilaksiju koja je vjerojatna u 1 na 2500 pacijenata (Jain i sur., 2022). Iako je relaksacija

mišićja nužna za izvođenje operativnih zahvata, postignuta mišićna blokada može zaostati dulje nego je to potrebno, što dalje za sobom može ostaviti disfunkcionalnosti dišnog sustava, uključujući hipoksiju, potrebu za mehaničkom asistencijom u disanju, a time i duljim bolničkim boravkom. Isto tako, kontinuirana infuzija neuromišićnih relaksanasa i produljeni neuromišićni blok može prouzročiti miopatiju i polineuropatiju u rizičnih skupina pacijenata, primjerice onih s oštećenim organima ili pacijenata na steroidnoj terapiji (Jain i sur., 2022).

#### 4.1.3.2.5. Pankuronij

Pankuronij pripada skupini dugodjelujućih neuromišićnih relaksansa, čiji je najpoznatiji predstavnik. Steroidne je građe, a iz njegove strukture izveden je prethodno opisani srednjedugodjelujući predstavnik vekuronij (Peršec i sur., 2019). Pojavom nedepolarizirajućih neuromuskularnih relaksanasa kratkog i srednjedugog djelovanja, rutinska primjena pankuronija u anestetske svrhe sve je rjeđe zastupljena, budući da djeluje dosta dugo, a pritom se u glavnini izlučuje renalno (Das i sur., 2022). Analogno opisanom vekuroniju, doza pankuronija izračunava se prema idealnoj tjelesnoj težini, a, ovisno o namjeni, obično se kreće u rasponu 0,04-0,1 mg/kg. Primjenjuje se intravenskim putem u obliku bolusa ili kontinuirane infuzije, a često se tijekom primjene savjetuje praćenje trzaja mišića izazvanih uz pomoć vanjskih stimulansa (TOF monitoring). Govoreći o doziranju pankuronija, svakako je važno navesti obveznu korekciju njegove doze kod pacijenata s teško oštećenom bubrežnom funkcijom, pri čemu je prilagodba potrebna ukoliko je klirens kreatinina 10-50 ml/min, a uz klirens kreatinina ispod 10 ml/min, primjena pankuronija je kontraindicirana ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

Iz farmakokinetičkog aspekta, pankuronij je izrazito vodotopiva molekula, visoko ionizirana pri fiziološkoj pH-vrijednosti. Kao takav, pankuronij ne prelazi krvno-moždanu barijeru pa ne uzrokuje popratne učinke na središnji živčani sustav, te isto tako ne prelazi posteljicu, što ga čini minimalno štetnim za fetus. Zahvaljujući spomenutoj hidrofilnosti, pankuronij se uglavnom zadržava u centralnom tjelesnom odjeljku, što dokazuje njegov volumen raspodjele otprilike jednak volumenu cirkulirajuće plazme. Metabolizam pankuronija odvija se u jetri kroz reakcije deacetilacije, koje vode nastanku nekoliko metabolita bez farmakološke aktivnosti, ali i oslobađanju 3-desacetilpankuronija, koji posjeduje do 2/3 aktivnosti izvornog supstrata. Iako manje aktivan, 3-desacetilpankuronij može biti klinički značajan u pacijenata s renalnom insuficijencijom. Primijenjeni pankuronij i odgovarajući metaboliti izlučuju se pretežno putem bubrega (Das i sur., 2022).

Od nuspojava koje mogu nastupiti zbog primjene pankuronija svakako valja navesti kardiovaskularne učinke, primarno 15%-tno povećanje srčane frekvencije, srčanog volumena i arterijskog krvnog tlaka. Navedeni popratni učinci posljedica su pankuronijem potaknutog pojačanog oslobađanja katekolamina (Peršec i sur., 2019), tirozinskih derivata srži nadbubrežne žlijezde uključenih između ostalog i u regulaciju funkcije kardiovaskularnog sustava ([www.enciklopedija.hr](http://www.enciklopedija.hr)). Premda je riječ o promjeni fiziološke funkcije komponenti krvožilnog sustava, navedene anomalije omogućuju primjenu pankuronija kod operativnih zahvata koji dulje traju i ne zahtijevaju brzo buđenje (Peršec i sur., 2019). Od ostalih nuspojava pankuronija zabilježena je prekomjerna salivacija, pojačano znojenje osobito izraženo u djece, osip i otežano disanje ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)). Za razliku od već spomenutih predstavnika, pankuronij ne dovodi do otpuštanja histamina, čime su reakcije preosjetljivosti kao nuspojave puno slabije izražene (Peršec i sur., 2019).

#### **4.1.3.3. Antagonisti neuromišićnih relaksanasa**

##### **4.1.3.3.1. Antikolinesterazni lijekovi**

Kada je riječ o neuromuskularnim relaksansima, važno je spomenuti i njihove antagoniste. Predstavnici antikolinesterazne terapijske skupine djeluju po principu inhibicije enzima kolinesteraze, čime uzrokuju porast razine acetilkolina u sinaptičkoj pukotini i tako pojačavaju njegov učinak na račun učinka relaksanasa. Međutim, od velike je važnosti istaknuti da su u pitanju antagonisti nedepolarizirajućih neuromišićnih relaksanasa, budući da je u potonjem slučaju inhibicija receptora acetilkolina kompetitivnog karaktera, dok isti ne antagoniziraju učinak depolarizirajućih predstavnika, kao nekompetitivnih agonista acetilkolinskih receptora. Nakon primjene potrebno je otprilike 10 minuta vremena kako bi primijenjeni antikolinesterazni lijekovi postigli vrhunac svojeg učinka, nakon čega daljnji povrat normalne funkcije mišićja ovisi o brzini eliminacije primijenjenih relaksanasa u sklopu očekivanog spontanog oporavka iz anestezije (Peršec i sur., 2019).

Neki od najpoznatijih antagonista neuromišićnih relaksanasa antikolinesteraznog djelovanja su neostigmin, edrofonij i piridostigmin (Peršec i sur., 2019).

#### **4.1.3.3.2. Ciklodekstrini**

Osim spomenutih antikolinesteraznih lijekova, u skupinu antagonista relaksanasa ubrajamo i ciklodekstrine, od kojih na tržištu imamo lijek poznatiji pod nazivom Sugamadeks. U pitanju je  $\gamma$ -tip ciklodekstrina s vrlo lipofilnom unutrašnjošću s jedne, te hidrofilnim vanjskim omotačem s druge strane. Upravo takav amfifilan karakter Sugamadeksa omogućuje mu fizičku interakciju i vezanje na neuromuskularne relaksanse steroidne strukture (Peršec i sur., 2019).

Sugamadeks je moguće primijeniti intravenskim putem, nakon čega se, formirajući komplekse velike stabilnosti s relaksansima, zadržava u sistemskej cirkulaciji. Navedeni kompleksi prethodno primijenjenog relaksansa sa Sugamadeksom stvaraju gradijent koji potiče daljnji dotok relaksanasa iz područja neuromuskularne spojnice u centralni odjeljak bogat kompleksima, te se na taj način smanjuje njihov učinak. Najizraženiji afinitet za vezanje Sugamadeks pokazuje prema nedepolarizirajućem relaksansu rokuroniju, dok je isti znatno slabiji prema dugodjelujućem pankuroniju. Doza Sugamadeksa potrebna za poništenje neuromišićne blokade ovisi o dozi primijenjenog relaksansa i vremenu proteklom od same primjene (Peršec i sur., 2019).

Od nuspojava Sugamadeksa zabilježene su one poput porasta krvnog tlaka, kašlja i djelomičnog produljenja QT-intervalu. Također, od velike je važnosti primijeniti oprez kod pacijenata na terapiji lijekovima steroidne strukture. Naime, kao što je već spomenuto, Sugamadeks ima sposobnost vezanja za steroidne molekule, ograničavajući im tako cirkuliranje i djelovanje. Dakle, u slučaju da je pacijent istovremeno na terapiji tako strukturiranim lijekovima, poput hormonskih kontraceptiva, dovodi se u pitanje njihov učinak (Peršec i sur., 2019).

## **4.2. Lijekovi u anestetskoj premedikaciji**

### **4.2.1. Predoperativna priprema pacijenata**

#### **4.2.1.1. Benzodiazepini**

Zahvaljujući svojoj sposobnosti vezanja za receptore  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline na razini središnjeg živčanog sustava, benzodiazepini potiču sedaciju i amneziju pacijenta, a s druge



strane smanjuju anksioznost, te su kao takvi najčešći predstavnici režima anestetske premedikacije. Primijeniti se mogu različitim putevima: intravenskim, intramuskularnim ili peroralnim. Usprkos brojnim povoljnim učincima koje ostvaruju, benzodiazepini ne posjeduju moć izazivanja analgezije. Stoga, kako bi premedikacija bila optimalna i kompletna, potrebno je primijeniti dodatne lijekove. Kada je u pitanju primjena u sklopu anestetske premedikacije, benzodiazepini su se pokazali kao lijekovi zadovoljavajućeg sigurnosnog profila. Naime, za razliku od većine lijekova u premedikaciji i samoj anesteziji, ne remete značajno fiziološku funkciju dišnog sustava, niti rad srca i kardiovaskularnog sustava općenito. Zaključno, možda najveća prednost primjene benzodiazepina je upravo postojanje za njih specifičnog antidota. U pitanju je flumazenil koji, oprečno benzodiazepinima, djeluje kao kompetitivni antagonist receptora  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline, i time im, ovisno o dozi, smanjuje ili u potpunosti gasi učinak ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)). Ukoliko su u tijeku stanja poput preizražene ostatne sedacije ili općenito u slučaju primjene benzodiazepina u previsokoj dozi, potrebno je primijeniti flumazenil (Peršec i sur., 2019).

#### **4.2.1.1.1. Midazolam**

Midazolam, poznatiji pod zaštićenim nazivom Dormicum, zbog svojih brojnih prednosti pred ostalim predstavnicima benzodiazepinske skupine, danas je najviše prisutan u kliničkoj praksi. Ulazni put primjene je uglavnom preko mišića, u uobičajenoj dozi od 0,1 mg/kg tjelesne mase pacijenta (Peršec i sur., 2019). Osim već spomenutih učinaka poput amnezije, sedacije i anksiolitičkog učinka, midazolam također djeluje kao hipnotik i antikonvulziv, te opušta muskulaturu (Khanderia i sur., 1987). Djelovanje midazolama je relativno snažno, čak nekoliko puta jače od široko uvriježenog diazepama (Peršec i sur., 2019).

Zahvaljujući izvrsnoj apsorpciji nakon intramuskularne primjene, počinje djelovati puno brže od svojih ranije primjenjivanih predstavnika. U velikoj mjeri se veže za proteine plazme. Vrlo brzo nakon primjene, midazolam podliježe hepatičkom metabolizmu posredovanom enzimom CYP3A4 potporodice ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)), što objašnjava kraće trajanje njegova djelovanja (Peršec i sur., 2019). Vrijeme polueliminacije midazolama kreće se u rasponu od 2 do 6 sati, a iz organizma se u glavnini eliminira putem mokraćnog sustava ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

Sigurnosni profil midazolama odgovara već opisanom profilu ostalih predstavnika benzodiazepinske skupine. Ipak, iako u malom udjelu, mogu se pojaviti neželjni učinci poput apneje, depresije disanja, kašlja, boli na mjestu injiciranja, mučnine i povraćanja

([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

#### **4.2.1.2. Antikolinergici**

Kao što se da zaključiti iz njihovog naziva, antikolinergici su lijekovi koji djeluju suprotno acetilkolinu, sprječavajući njegovo uobičajeno djelovanje na razini središnjeg i perifernog živčanog sustava. Dobro se uklapaju u kontekst anestetske premedikacije, s obzirom na to da koče sekreciju tekućine na razini različitih tjelesnih sustava, koja inače može ometati sam tijek operativnog zahvata. Stoga, smanjenje lučenja slina u ustima i sekrecije u respiratornom traktu, znatno olakšava cijeli proces. Također, kao odgovor na razne podražaje koje pacijent doživljava tijekom kirurškog zahvata, često zna doći do refleksnog usporenja srčane frekvencije. Ipak, zahvaljujući simpatomimetskom djelovanju antikolinergika, isto se može prevenirati. Usprkos navedenim pozitivnim stranama primjene antikolinergika, budući da su isti sposobni prouzročiti povišeni očni tlak, hipertermiju i općenito štetno djelovati na živčani sustav, ipak se ne bi smjeli nalaziti u redovnom premedikacijskom režimu. Hoće li se antikolinergici primijeniti ili ne, ovisi o pacijentu i samom operativnom zahvatu (Peršec i sur., 2019).

##### **4.2.1.2.1. Atropin**

Jedan od predstavnika antikolinergika koji se koristi u sklopu anestetske premedikacije je atropin, koji svoje djelovanje postiže kompetitivnim antagonizmom na muskarinske receptore acetilkolina (McLendon i sur., 2021). Primjena atropina u obliku intramuskularne ili intravenske injekcije prije anestezije rezultira smanjenjem sekrecije mukusa, dok primjena za vrijeme anestezije osigurava pravilan ritam otkucaja srca ([www.nps.org.au](http://www.nps.org.au)). Osim u svrhu anestetske premedikacije, atropin je široko poznat i kao antidot kod trovanja pesticidima ili za smanjenje neželjenih učinaka pojedinih lijekova ([www.nps.org.au](http://www.nps.org.au)).

Nakon apsorpcije putem mišića ili izravnim dospijanjem u krvotok, atropin se široko raspođjeljuje po tjelesnim odjeljcima, te također prelazi krvno-moždanu barijeru. Metabolizira se u jetri reakcijama enzimatske hidrolize, razlažući se pritom na metabolite poput tropina, tropinske kiseline, te odgovarajućih estera i glukokonjugata. Vrijeme poluživota dosta ovisi o životnoj dobi pacijenta. Za odrasle i djecu stariju od 2 godine iznosi 2-3 sata, za djecu mlađu od 2 godine 7 sati, dok za stariju populaciju doseže vrijednost od 10 sati. Eliminira se iz organizma putem urina u udjelu 30-50%, dok se u manjim količinama može izlučiti i putem fecesa, te izdisanjem putem pluća ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

Iako se atropin primjenjuje zahvaljujući svom antikolinergičkom djelovanju, isto to djelovanje uzrok je i njegovih nuspojava. U pitanju su tipični antikolinergički simptomi kao što su suhoća kože, usta i očne sluznice, zadržavanje urina, proširenje zjenica, tahikardija, hipertermija, aritmije, odgođeno pražnjenje želuca, zamućenje vida i konstipacija. Osim navedenih, moguće su i nuspojave drukčije prirode poput povišene tjelesne temperature, nesanicе, fotofobije i urtikarije ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

#### **4.2.1.3. Opioidni analgetici**

Opioidni analgetici lijekovi su izbora kada je posrijedi snažni akutni ili kronični tip boli. Svoje djelovanje postižu djelovanjem na receptore endogenih tjelesnih opioda. Pripadaju kategoriji receptora povezanih s G-proteinom, a dosad su dogovoreno svrstani u tri skupine, odnosno kao  $\mu$  (mi),  $\kappa$  (kappa) i  $\delta$  (delta) tip receptora (Zöllner i Schäfer, 2008). Opioide općenito, ovisno o pristupu, možemo podijeliti na različite načine. S obzirom na to kakav tip signalizacije uzrokuju vezanjem na opioidne receptore, dijelimo ih na agoniste, parcijalne agoniste i antagoniste. Također, možemo ih podijeliti i prema načinu njihovog nastanka. U tom slučaju riječ je o prirodnim opiodima nastalim izolacijom iz opija maka vrste *Papaver somniferum* (Bethesda, 2020), te onima nastalim polusintetskim ili sintetskim putem (Pathan i Williams, 2012). Nerijetko se oni dobiveni prirodnim putem radije nazivaju opijatima i uključuju predstavnike morfin i kodein, dok se opiodima smatraju oni dobiveni njihovom polusintetskom modifikacijom, te oni dobiveni kompletno sintetskim putem, a uključuju heroin, metadon, hidromorfin, fentanil, buprenorfin i brojne druge (Bethesda, 2020).

Osim uvriježene primjene opioda za liječenje intenzivnih boli i tretiranje ovisnika, isti se mogu naći i u sklopu anestetske premedikacije. Ipak, zbog ozbiljnih nuspojava koje mogu prouzročiti poput depresije disanja, disforije, te snažne mučnine i povraćanja, ne primjenjuju se rutinski u te svrhe. Preoperativna primjena im je opravdana ukoliko pacijent kojemu su namijenjeni proživljava jake bolove, a nakon primjene, pacijenta je potrebno kontinuirano i pomno motriti (Peršec i sur., 2019).

##### **4.2.1.3.1. Fentanil**

Opioidni analgetik izbora, ukoliko se javi potreba za uvođenjem lijekova te skupine u anestetsku premedikaciju, je fentanil (Peršec i sur., 2019). U pitanju je sintetski derivat prirodnih opijata, koji svoje djelovanje duguje pretežno agonizmu na  $\mu$  (mi) tip opioidnih

receptora, iako, makar u puno manjoj mjeri, aktivira i receptore  $\kappa$  (kappa) i  $\delta$  (delta) tipa. Kada je posrijedi djelovanje na središnji živčani sustav, fentanil posjeduje za to vrlo povoljne karakteristike poput dobre topljivosti u lipidima, niske molekularne mase i visoke potentnosti (Taylor i sur., 2022). Štoviše, fentanil djeluje čak 75-125 puta snažnije od uvriježenog morfina (Peršec i sur., 2019).

Za postizanje analgetskog učinka prije uvođenje pacijenta u anesteziju, fentanil se primjenjuje intravenskim putem, obično u dozi od 1-2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tjelesne težine. Nakon dospijeća u krvotok, a zahvaljujući prethodno navedenim značajkama, brzo započinje svoje djelovanje, a za postizanje maksimuma plazmatske koncentracije ne zahtijeva više od 7 minuta vremena (Peršec i sur., 2019). Glavnina primijenjenog fentanila podliježe jetrenom metabolizmu kroz reakcije katalizirane enzimom CYP3A4 potporodice ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)). Vrijeme polueliminacije kreće se u rasponu od 3 do 6 sati (Peršec i sur., 2019), a izlučivanje iz tijela pretežno se odvija putem urina ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

Kao najčešće nuspojave fentanila spominju se snažna mučnina i povraćanje, te konstipacija općenito svojstvena opioididima. Ipak, spomenute tegobe mogu se ublažiti primjenom odgovarajućih laksativnih i antiemetičkih lijekova. Uslijed kronične primjene fentanila, kakva je prisutna primjerice kod kronične karcinomske boli, najznačajnija nuspojava koja može nastupiti je respiratorna depresija. Iako naizgled proturiječno, fentanil je sposoban u nekim pacijenata izazvati istovremeno hipo- i hipertenzivni učinak, a moguća je i pojava crvenila i svrbeža (Taylor i sur., 2022).

## **4.2.2. Prevencija postoperativnih komplikacija**

### **4.2.2.1. Prevencija mučnine i povraćanja**

Među svim postoperativnim tegobama koje se obično javljaju, mučnina i povraćanje su jedne od najčešćih. Upravo zbog tolike frekvencije pojavljivanja nakon operacije, za njih je već široko uvriježen zajednički naziv - *post-operative nausea and vomiting* (PONV). Budući da inače povraćanju želučanog sadržaja uvijek prethodi grčenje i napinjanje mišića abdomena, kako se isto ne bi dogodilo tijekom operativnog zahvata i omelo sami proces, potrebno je na vrijeme pacijentu primijeniti odgovarajući antiemetik. Pritom, pojedine skupine pacijenata su izgledniji kandidati za primjenu istih. U pitanju su primjerice pacijenti podvrgnuti operacijama uha, dijagnostičkim zahvatima na području abdomena, pacijenti na hitnoj kirurgiji, pretili pacijenti, pacijentice predodređene za ginekološki zahvat ili jednostavno

pacijenti koji su prethodno već iskusili zamjetnu mučninu i povraćanje nakon operacije. Najčešći antiemetici koji se primjenjuju u te svrhe su metoklopramid, ondansetron i tietilperazin. Put ulaza u organizam je intravenski, a primjena obično nastupa u zadnjim fazama operativnog zahvata (Peršec i sur., 2019).

#### **4.2.2.1.1. Metoklopramid**

Osim za tretiranje mučnine i povraćanja u pacijenata s gastroezofagealnom refluksnom bolesti, dijabetičkom gastroparezom ili pacijenata na kemoterapiji, metoklopramid se primjenjuje već dugi niz godina i kao profilaksa postoperativne mučnine i povraćanja. Svoje antiemetsko djelovanje uspostavlja antagonizmom na dopaminske D<sub>2</sub> receptore na razini središnjeg živčanog sustava, ali i na periferiji. Na taj način metoklopramid smanjuje osjetljivost tkivnih živčanih završetaka na podražaje, otkuda se oni inače prenose iz gastrointestinalnog sustava do kemoreceptorske okidačke zone i centra za povraćanje. Također, ubrzavajući pražnjenje želuca, metoklopramid dovodi istovremeno do opuštanja piloričnog te kontrakcije donjeg sfinktera jednjaka, što dodatno doprinosi sprječavanju vraćanja želučanog sadržaja. Osim djelovanja na dopaminski sustav, također antagonizira i serotoninске receptore tipa 3, ali u puno manjoj mjeri (Isola i sur., 2022).

Parenteralna primjena metoklopramida, kakva je nužna kod pacijenata pod anestezijom, provodi se najčešće u dozi od 5 mg/ml (Isola i sur., 2022). Nakon intravenske primjene djelovanje nastupa već nakon 1-3 minute, a maksimum svoje koncentracije u plazmi doseže za 15 minuta. Osim relativno niskog udjela lijeka koji se veže za proteine plazme, za kompletnu karakterizaciju njegove distribucije valja spomenuti i volumen raspodjele od 3,5L/kg, što upućuje na pretežno zadržavanje metoklopramida u centralnom tjelesnom odjeljku ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)). Metoklopramid uglavnom podliježe jetrenom metabolizmu posredstvom CYP2D6 enzima, inače sklonog genetskom polimorfizmu, zbog čega su česte interindividualne razlike u koncentraciji aktivnog oblika lijeka. Osim navedenog enzima, u metabolizmu metoklopramida također mogu sudjelovati CYP2C9, CYP1A2, CYP2C19 enzimi, te UDP-glukuronoziltransferaza (Ajona i sur., 2021). Poluvrijeme eliminacije metoklopramida kreće se u rasponu 4-6 sati, a izlučivanje se primarno odvija putem urina ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

Najčešća nuspojava metoklopramida, koja se pojavljuje u preko 10% slučajeva je slika ekstrapiramidalnog sindroma ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)). Naime, riječ je o sindromu kojeg čini skup simptoma poremećaja normalne izvedbe pokreta poput akatizije

(nemogućnost mirovanja uz konstantnu potrebu za pokretom ([www.webmd.com](http://www.webmd.com))), tremora, distonije, bradikinezije (usporenosti pokreta) i tardivne diskinezije (pojave nekontroliranih pokreta poput plaženja jezika, brzog treptanja, pućenja usana... ([www.webmd.com](http://www.webmd.com))), koji su posljedica uzimanja lijekova antagonista dopaminskih receptora, kao što je metoklopramid, ali i primjerice neki antipsihotici. Budući da slične tegobe predstavljaju između ostalog i simptome Parkinsonove bolesti, takva nuspojava često se naziva i parkinsonizmom ([www.msd-prirucnici.placebo.hr](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr)). Dok se tardivna diskinezija pretežno pojavljuje zbog kumulativnog učinka uslijed dugotrajne primjene metoklopramida, pojava simptoma poput distonije i akatizije moguća je već nakon jednokratne primjene (Moos i Hansen, 2008). Od ostalih nuspojava koje se manje često javljaju nakon primjene metoklopramida zabilježene su umor, sedacija, vrtoglavica, glavobolja i druge ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

#### **4.2.2.2. Profilaksa poslijeoperacijskih infekcija**

Kako bi se spriječio razvitak različitih infekcija nakon operacije, potrebno je primijeniti za to odgovarajuće antibiotike, a uglavnom se odabiru oni koji kroz kraći vremenski period uzimanja štite pacijenta od niza potencijalnih uzročnika. Ukoliko se provode ekstenzivni operativni zahvati uslijed kojih se očekuje velika tjelesna trauma i/ili su u pitanju zahvati duljeg trajanja (preko 3 sata), profilaktička primjena antibiotika je nužna. Nadalje, postoje određeni slučajevi kod kojih je također potrebno uvrstiti antibiotike u režim anestetske premedikacije, kao što su zahvati na imunodeficientnim pacijentima, ugradnje implantanata, zahvati na prethodno kontaminiranim predjelima tijela, ili radi prevencije specifičnih stanja poput endokarditisa. Za isto je obično potrebna jedna do dvije antibiotske doze, koje se primjenjuju 1-2 sata prije planiranog početka operativnog zahvata, s ciljem da antibiotik postigne maksimum svoje koncentracije taj čas kada se prekine kontinuitet tjelesne barijere i omogućiti ulaz različitih patogena u organizam pacijenta. Antibiotici koji su najčešće korišteni u te svrhe su cefalosporini, dok su za pacijente alergične na  $\beta$ -laktamske antibiotike antibiotici izbora vankomicin ili klindamicin (Peršec i sur., 2019).

##### **4.2.2.2.1. Cefalosporini**

Cefalosporini su skupina antibiotika baktericidnog djelovanja, koji se zajedno s penicilinima i srodnim spojevima, a prema prstenu kojeg sadrže u svojoj strukturi, svrstavaju u podskupinu  $\beta$ -laktamskih antibiotika. U pitanju su spojevi prirodnog porijekla, prvi puta izolirani iz

gljivice *Cephalosporum acremonium*. Svoje antibiotsko djelovanje postižu vezanjem penicilin-vezujućih bakterijskih proteina, ometajući tako sintezu njihove stanične stijenke. Posljedično, bez svojeg čvrstog vanjskog omotača, bakterije postaju podložne okolišnim čimbenicima, te dolazi do lize njihove stanice. Cefalosporini podijeljeni su u 5 generacija, čiji pripadnici posjeduju antibiotsko djelovanje međusobno različitog intenziteta. Oralni oblici cefalosporina obično se propisuju za tretiranje blažih do umjerenih infekcija, dok se parenteralne formulacije primjenjuju kod težih slučajeva ili kod sepse (Bethesda, 2021).

Cefalosporini su najčešće primjenjivani antibiotici u kirurškoj profilaksi infekcija, zahvaljujući njihovoj izvrsnoj antibakterijskoj aktivnosti usmjerenoj protiv većine patogena koji mogu uzrokovati infekcije kirurških rana, a pritom zadovoljavajuće prodiru do ciljnih tkiva, te posjeduju dobar sigurnosni profil (Gorbach, 1989). Prema kontroliranim kliničkim ispitivanjima, primjena cefalosporina u navedene svrhe snižava pojavnost postoperativnih infekcija, smanjuje stupanj smrtnosti, te skraćuje eventualno potreban boravak u bolnici i antibiotsku terapiju (Geroulanos i sur., 2001). Odluka o cefalosporinu koji će biti primijenjen pacijentu u sklopu anestetske premedikacije ovisi o nizu čimbenika. Između ostalog, utjecaj imaju: vrsta patogena koji će potencijalno inficirati određeno područje, specifičnosti samog operativnog zahvata, te troškovi (Woods i Dellinger, 1998).

#### **4.2.2.2.1.1. Cefazolin**

Cefazolin je pripadnik prve generacije cefalosporinskih antibiotika i najčešće se primjenjuje za prevenciju postoperativnih infekcija, s obzirom na to da zadovoljava zahtjeve većine tipova operativnih zahvata, tako da djeluje protiv najšireg spektra potencijalnih infektivnih uzročnika (Woods i Dellinger, 1998). Djeluje već opisanim mehanizmom koji dijele svi  $\beta$ -laktamski antibiotici, a primarno je usmjeren protiv bakterija kožne mikroflore, kao što je *Staphylococcus aureus* ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

U svrhu kirurške profilakse infekcija primjenjuje se uglavnom intravenskim putem, obično sat vremena prije početka operativnog zahvata, u dozi od 1-2 g. Nakon primjene potrebno mu je oko 5 minuta za postizanje vršne plazmatske koncentracije. Za proteine plazme se veže u udjelu do 86%. Prolazi posteljicu, ali relativno slabo prelazi krvno-moždanu barijeru i dopijeva do središnjeg živčanog sustava. Cefazolin se gotovo u potpunosti iz tijela izlučuje u nepromijenjenom obliku putem urina, budući da se minimalno metabolizira u jetri. Vrijeme poluživota cefazolina kreće se u rasponu od 90 do 150 minuta ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

Kao predstavnik cefalosporina, cefazolin posjeduje povoljniji sigurnosni profil od srodnih penicilina, budući da je, nakon primjene cefazolina i cefalosporina općenito, manje izgledna pojava alergijskih reakcija (Geroulanos i sur., 2001). Ipak, kao i svaki lijek, i cefazolin sa sobom donosi određene nuspojave; od onih češćih i manje ozbiljnih poput mučnine i povraćanja, proljeva, boli na mjestu injiciranja i povišene tjelesne temperature, pa sve do ozbiljnijih stanja kao što su Steven-Johnson sindrom, napadaji i anoreksija ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

#### **4.2.2.3. Prevencija duboke venske tromboze**

Duboka venska tromboza pojava je grušanja krvi unutar vena duboko smještenih u predjelu udova ili zdjelice. Nastupa uslijed urođenih ili stečenih poremećaja koagulacije krvi, prilikom defekta strukture i funkcije endotela krvnih žila, te u stanjima koja remete normalnu cirkulaciju krvi u venama. Razvitak duboke venske tromboze obično je popraćen edemoznim i bolnim udovima, dok postoje također i asimptomatski slučajevi. Ukoliko je na vrijeme prepoznata i tretirana odgovarajućim metodama, duboka venska tromboza obično ne predstavlja opasnost. Ipak, ako adekvatno i pravovremeno liječenje nije slučaj, mogu nastupiti puno ozbiljnije komplikacije, od kojih je najpoznatija plućna embolija. U pitanju je vrlo ozbiljno stanje obilježeno stvaranjem ugruška (embolusa) koji cirkulacijom putuje na ciljno mjesto i konačno začepљуje plućne arterije. Posljedično pluća bivaju sve manje opskrbljena krvlju, te time i hranjivim tvarima i kisikom, što vodi dalje u propadanje tkiva i takozvani plućni infarkt ([www.msd-prirucnici.placebo.hr](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr)).

Budući da duboka venska tromboza može nastupiti u određenih pacijenata i kao posljedica operativnog zahvata, istu je vrlo važno pravovremeno spriječiti. Razlog pojave poslijeoperativne duboke venske tromboze uglavnom je dugotrajna imobilizacija pacijenata nakon zahvata i posljedično usporen krvni protok ili moguće oštećenje endotela krvnih žila uslijed ugradnje stranih tijela ili nenamjerne ozljede tijekom operacije. Posebno rizične skupine pacijenata za razvitak postoperativne tromboze su pretili, stariji od 40 godina, trudnice starije od 35 godina, nepokretni pacijenti, onkološki bolesnici, te oni s već aktivnim varikoznim sindromom. Osim mehaničkog pristupa prevencije tromboembolijskim bolestima poput primjene elastičnih zavoja i čarapa, veliku ulogu u tome igra i profilaksa odgovarajućim lijekovima (Peršec i sur., 2019).



#### 4.2.2.3.1. Heparin

U najvećem broju slučajeva, preventivna terapija tromboembolijskih bolesti nakon operacije provodi se heparinom niske molekularne mase. Put primjene heparina je supkutani, a samo injiciranje provodi se uvečer, dan prije očekivanog operativnog zahvata (Peršec i sur., 2019.). U pitanju je antikoagulantni lijek nastao fragmentacijom nativnog heparina koji se, između ostalog, primjenjuje u prevenciji duboke venske tromboze i plućne embolije. Svoje djelovanje polučuje inhibicijom aktivnosti faktora koagulacijske kaskade, što pak postiže aktivacijom antitrombina III. Naime, po završetku njegove aktivacije, antitrombin III veže i deaktivira faktor koagulacije Xa, i tako onemogućuje daljnju konverziju protrombina u trombin, te fibrinogena u fibrin i konačno nastanak ugruška. Neki od predstavnika skupine niskomolekularnih heparina su dalteparin i enoksaparin (Solari i Varacallo, 2022).

Nakon supkutane primjene, učinak mu nastupa kroz 3-5 sati vremena, a u uobičajenoj terapijskoj dozi traje i do 12 sati. Sudeći po volumenu raspodjele od 4,3 L/kg, zadržava se pretežno u centralnom tjelesnom odjeljku. Metabolizira se u jetri kroz reakcije desulfatacije ili se depolimerizira na fragmente još niže molekularne mase. Vrijeme polueliminacije iznosi 4,5 sati, a izlučuje se u 40%-tnom udjelu putem urina ([www.reference-medscape.com](http://www.reference-medscape.com)).

Ukoliko se pojavi potreba za antikoagulantnom terapijom, svakako prethodno treba odmjeriti sve koristi i potencijalne rizike njezine primjene. Svojstveno antikoagulantnim lijekovima, glavni rizik primjene heparina niske molekularne mase je hemoragija. U slučaju nastupa krvarenja, potrebno je prekinuti s primjenom heparina i primijeniti za njega specifičan antidot protamin-sulfat, koji će ga vezati u inaktivni kompleks i prekinuti mu djelovanje. Manje zastupljene nuspojave niskomolekularnog heparina su osteoporoza, trombocitopenija, reakcije preosjetljivosti, pojava fraktura i hipoaldosteronizam (Solari i Varacallo, 2022).

## 5. ZAKLJUČCI

- Opća anestezija je stanje potpune neosjetljivosti na vanjske podražaje, a postiže se reverzibilnom depresijom živčanih stanica. Navedeno je moguće postići primjenom jednog anestetika ili kombinacijom različitih anestetika, što je danas puno češća praksa.
- Kako bi opća anestezija bila optimalna, kod pacijenta je potrebno postići analgetski, sedativni, te miorelaksirajući učinak.
- Ovisno o putu primjene, uvriježena podjela općih anestetika je na intravenske i inhalacijske anestetike.
- Intravenski opći anestetici primjenjuju se izravno u sistemsku cirkulaciju, zbog čega je uvod u anesteziju tim putem iznimno brz, budući da je izbjegnuta apsorpcijska etapa farmakokinetike anestetika.
- Mete djelovanja intravenskih anestetika uglavnom su receptori živčanih stanica poput receptora  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline, te glutamatnih ili dopaminskih receptora, preko kojih ispoljavaju prvenstveno hipnotsko djelovanje.
- Neki od poznatijih predstavnika intravenske anestezije su: tiopental, propofol, etomidat, ketamin i midazolam.
- Inhalacijski opći anestetici ulaze u organizam i iz njega se izlučuju putem pluća, zbog čega moraju biti u obliku plinova ili hlapljivih tekućina. Njihovu potentnost izražavamo preko liposolubilnosti izražene pak preko minimalne alveolarne koncentracije (MAK).
- Dobro znani predstavnici skupine inhalacijskih anestetika su eter, dušični oksidul, halotan, izofluran, enfluran, sevofluran i desfluran.
- Neuromišićni relaksansi važni su anestetici za osiguranje dišnog puta i prikladnih uvjeta za intubaciju tijekom operativnih zahvata. Djeluju preko acetilkolinskog neurotransmiterskog sustava, a, ovisno o mehanizmu, dijelimo ih na depolarizirajuće (sukcinilkolin) i nedepolarizirajuće (mivakurij, atrakurij, vekuronij, pankuronij).
- Po potrebi se primjenjuju antagonisti neuromišićnih relaksanasa koji poništavaju njihovo djelovanje, a, po načinu postizanja istog, dijelimo ih na antikolinergike (neostigmin, edrofonij i piridostigmin) i ciklodekstrine (Sugamadeks).
- Anestetska premedikacija uključuje lijekove koji se primjenjuju pacijentu prije samog anestetika, a važna je za pripremu i optimiranje uvjeta za odvijanje predviđene operacije, te za prevenciju mogućih postoperativnih komplikacija. Većina lijekova uključenih u navedenu premedikaciju daju se pacijentu oko 60 minuta prije početka zahvata.

- Kao dio predoperativne pripreme pacijenta primjenjuju se opioidni analgetici (fentanil), antikolinergici (atropin) i benzodiazepini (midazolam).
- Antiemetici (metoklopramid), antibiotici (cefalosporini/vankomicin, klindamicin) i antikoagulansi (heparin) dio su anestetske premedikacije zaduženi za prevenciju postoperativnih komplikacija poput mučnine i povraćanja, infekcija, te venske tromboembolije i plućne embolije koja se iz iste može razviti.

## 6. LITERATURA

Ajona DM, Villar Martinez MD, Chan C, Goadsby PJ. Migraine. U: Comprehensive Pharmacology, Kenakin T. Amsterdam, Elsevier, 2022, str. 548-589.

Akathisia: Definition, Symptoms, Causes, Treatment, 2020., <http://www.webmd.com>, pristupljeno 19.05.2022.

Amidate (etomidate) dosing, indications, interactions, adverse effects and more, <http://www.reference.medscape.com>, pristupljeno 08.05.2022.

Ancef, Kefzol (cefazolin) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more, <http://www.reference-medscape.com>, pristupljeno 07.05.2022.

Anectine, suxamethonium (succinylcholine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more, <http://reference-medscape.com>, pristupljeno 29.05.2022.

AtroPen (atropine IV/IM) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more, <http://www.reference-medscape.com>, pristupljeno 03.05.2022.

Atropine, 2022., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 20.05.2022.

Atropine Injection BP, 2021., <http://www.nps.org.au>, pristupljeno 03.05.2022.

Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. Clin Pharmacokinet, 1999, 36, 13-26.

Brown SM, Sneyd JR. Nitrous oxide in modern anaesthetic practice. BJA Education, 2015, 16, 87-91.

Cephalosporins, 2012., <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 03.06.2022.

Cynthia A. Lien, Matthias Eikermann. Neuromuscular Blockers and Reversal Drugs. U: Pharmacology and Physiology for Anesthesia. Hemmings HC, Egan TD, Amsterdam, Elsevier, 2019, str. 428-454.

Dinis-Oliveira RJ. Metabolism and metabolomics of ketamine: a toxicological approach. Forensic Sci Res, 2017, 2, 2-10.

Diprivan (propofol) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more, <http://www.reference.medscape.com>, pristupljeno 17.05.2022.

Duboka venska tromboza, 2014., <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr>, pristupljeno 08.05.2022.

Duncan WA, Raventos J. The pharmacokinetics of halothane (fluothane) anaesthesia. Br J Anaesth, 1959, 31, 302-15.

Fentanyl Transdermal, 2022., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 03.06.2022.

Flumazenil, 2022., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 15.06.2022.

Forane (isoflurane) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more, <http://www.reference-medscape.com>, pristupljeno 08.05.2022.

Forman SA. Clinical and molecular pharmacology of etomidate. Anesthesiology, 2011, 114, 695-707.

Frampton JE, McTavish D. Mivacurium: a review of its pharmacology and therapeutic potential in general anaesthesia. Drugs, 1993, 45, 1066-1089.

Geroulanos S, Marathias K, Kriaras J, Kadas B. Cephalosporins in surgical prophylaxis. J Chemoter, 2001, 1, 23-6.

Ghimenti S, Di Francesco F, Onor M, Stiegel MA, Trivella MG, Comite C, Catania N, Fuoco R, Pleil JD. Post-operative elimination of sevoflurane anesthetic and hexafluoroisopropanol metabolite in exhaled breath: pharmacokinetic models for assessing liver function. Journal of Breath Research, 2013, 7, 036001.

Gorbach SL. The role of cephalosporins in surgical prophylaxis. J Antimicrob Chemoter, 1989, 23, 61-70.

Halothane Hepatotoxicity, 2019., <http://www.emedicine.medscape.com>, pristupljeno 10.06.2022.

Halothane Toxicity, 2022., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 15.06.2022.

Jukić M, Carev M, Karanović N, Lojpur M. Anestezija i intenzivna medicina za studente, 2015., <http://www.neuron.mefst.hr>, pristupljeno 01.04.2022.

Katekolamini, 2021., <http://www.enciklopedija.hr>, pristupljeno 06.06.2022.

Khanderia U, Pandit SK. Use of midazolam hydrochloride in anesthesia. Clin Pharm, 1987, 6, 533-47.

Lovenox (enoxaparin) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more, <http://www.reference-medscape.com>, pristupljeno 08.05.2022.

Low Molecular Weight Heparin (LMWH), 2022., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 19.05.2022.

Macherey AC, Dansette PM. Chemical Mechanisms of toxicity: Basic Knowledge for designing safer drugs. U: The Practice of Medicinal Chemistry, Wermuth CG, Massachusetts, Academic Press, 2003, str. 545-560.

Metoclopramide, 2022., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 08.05.2022.

Moos DD, Hansen DJ. Metoclopramide and extrapyramidal symptoms: a case report. J Perianesth Nurs, 2008, 23, 292-9.

Načini djelovanja anestetika, 2015., <http://www.repozitorij.mef.unizg.hr>, pristupljeno 19.05.2022.

Nitrous oxide administration, 2017., <http://www.emedicine.medscape.com>, pristupljeno 16.06.2022.

Norcuron (vecuronium) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more, <http://www.reference-medscape.com>, pristupljeno 06.06.2022.

Opioids, 2012., <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 01.06.2022.

Pancuronium, 2022., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 06.06.2022.

Parkinsonova bolest, 2014., <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr>, pristupljeno 06.05.2022.

Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. Br J Pain, 2012, 6, 11-6.

Pavulon (pancuronium) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more, <http://www.reference-medscape.com>, pristupljeno 06.06.2022.

Peršec J, Đanić P, Klarić V, Korušić A, Kvolik S, Lončarić Katušin M, Macan D, Matijević M, Mišković P, Šerić M, Šribar A. Anesteziologija u dentalnoj medicini. Zagreb, Medicinska naklada, 2019.

Plućna embolija, 2014., <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr>, pristupljeno 08.05.2022.

Porfirije, 2014., <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr>, pristupljeno 08.05.2022.

Propofol, 2022., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 27.05.2022.

Reglan, Metozolv ODT (metoclopramide) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more, <http://www.reference-medscape.com>, pristupljeno 06.05.2022.

Rocuronium, 2022., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 19.05.2022.

Rocuronium: Uses, Interactions, Mechanism of Action, 2005., <http://www.go.drugbank.com>, pristupljeno 16.06.2022.

Romazicon (flumazenil) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more, <http://www.reference-medscape.com>, pristupljeno 03.05.2022.

Royse CF, Liew DF, Wright CE, Royse AG, Angus JA. Persistent depression of contractility and vasodilatation with propofol but not with sevoflurane or desflurane in rabbits. *Anesthesiology*, 2008, 108, 87-93.

Seizalam, Versed (DSC) (midazolam) dosing, indications, interactions, adverse effects and more, <http://www.reference-medscape.com>, pristupljeno 08.05.2022.

Sevoflurane, 2022., <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, pristupljeno 16.06.2022.

Side Effects of Mivacron (Mivacurium Chloride Injection), Warning, Uses, 2018., <http://www.rxlist.com>, pristupljeno 06.06.2022.

Sublimaze (fentanyl) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more, <http://www.reference-medscape.com>, pristupljeno 06.05.2022.

Tardive Dyskinesia: Definition, Symptoms, Causes, Treatment, 2021., <http://www.webmd.com>, pristupljeno 19.05.2022.

Toplinski udar, 2014., <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr>, pristupljeno 26.04.2022.

Tracrium (atracurium) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more, <http://www.reference-medscape.com>, pristupljeno 06.06.2022.

Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev*, 2010, 62, 405-96.

Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R, Klein TE. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110, 563-572.

Woods RK, Dellinger EP. Current guidelines for antibiotic prophylaxis of surgical wounds. *Am Fam Physician*, 1998, 57, 2731-40.

Zemuron (rocuronium) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more, <http://www.reference-medscape.com>, pristupljeno 16.06.2022

Zhu S, Stein RA, Yoshioka C, Lee CH, Goehring A, Mchaourab HS, Gouaux E. Mechanism of NMDA Receptor Inhibition and Activation. *Cell*, 2016, 165, 704-14.

Zöllner C, Schäfer M. Opiode in der Anästhesie. *Anaesthesist*, 2008, 57, 729-742.



## 7. SAŽETAK

Opća anestezija je stanje potpune neosjetljivosti na vanjske podražaje, a postiže se primjenom općih anestetika, uz odgovarajuću anestetsku premedikaciju. Navedeno stanje mora biti reverzibilne prirode, kako bi pacijent nakon provedenog zahvata ponovno uspostavio sve životno važne funkcije. Sve opisano moguće je provesti zahvaljujući anestheticima različitih povoljnih karakteristika primijenjenih najčešće u međusobnoj kombinaciji, te pomno odabranom i kontroliranom dozirnomo režimu od strane nadležnog anesteziologa. Uvriježena podjela općih anestetika temeljena na putu primjene uključuje intravenske i inhalacijske predstavnike. Neizostavna komponenta anestetskog režima su neuromišićni relaksansi.

Intravenski opći anestetici imaju izuzetno izuzetno brz početak djelovanja, budući da je izbjegnuta apsorpcijska etapa njihove farmakokinetike. Mete djelovanja su im uglavnom receptori  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline, te glutamatni i dopaminski receptori, putem kojih ostvaruju pretežno hipnotski učinak. Među najpoznatije predstavnike intravenske opće anestezije uvrštavaju se tiopental, propofol, etomidat, midazolam i ketamin.

Ulazni i izlazni put inhalacijskih anestetika iz organizma pacijenta su pluća, zbog čega oni moraju biti u obliku plinova ili hlapljivih tekućina. Potentnost im se dogovorno određuje i uspoređuje preko njihove liposolubilnosti, izražene preko minimalne alveolarne koncentracije (MAK). Neki od poznatijih predstavnika ove skupine su eter, dušični oksidul, halotan, sevofluran, izofluran, enfluran i desfluran.

Neuromišićni relaksansi važna su komponenta opće anestezije za osiguranje dišnog puta i prikladnih intubacijskih uvjeta tijekom operativnog zahvata. Djeluju preko acetilkolinškog neurotransmiterskog sustava, a, ovisno o mehanizmu djelovanja, dijelimo ih na depolarizirajuće (sukcinilkolin) i nedepolarizirajuće (mivakurij, atrakurij, vekuronij, rokuronij i pankuronij). Po potrebi, djelovanje im je moguće poništiti uz pomoć dostupnih antagonista, podijeljenih na antikolinergike (neostigmin, edrofonij i piridostigmin) i ciklodekstrine (Sugamadeks).

Anestetska premedikacija uključuje lijekove primijenjene pacijentu prije samog anestetika, a važna je za pripremu i optimiranje uvjeta za odvijanje predviđene operacije, te za prevenciju mogućih postoperativnih komplikacija. Većina takvih lijekova daje se pacijentu oko 60 minuta prije početka zahvata. Kao dio predoperativne pripreme primjenjuju se opioidni analgetici (fentanil), antikolinergici (atropin) i benzodiazepini (midazolam). S druge strane, antiemetici (metoklopramid), antibiotici (cefalosporini/vankomicin, klindamicin) i

antikoagulansi (heparin) dio su premedikacije zadužen za prevenciju poslijeoperacijskih komplikacija poput mučnine i povraćanja, infekcija i venske tromboembolije.

## SUMMARY

General anesthesia is a state of complete insensitivity to external stimuli, and is achieved by the use of general anesthetics, supplemented by drugs from the regime of anesthetic premedication. This condition must be reversible in nature, so that the patient can re-establish all vital functions after the procedure. All of the above can be performed thanks to anesthetics of various favorable characteristics, most often used in combination with each other, and carefully selected and controlled dosing regimen by a competent anesthesiologist. The standard classification of general anesthetics based on the route of administration includes intravenous and inhalation agents. Neuromuscular relaxants are also an indispensable component of the anesthetic regime.

Intravenous general anesthetics, has extremely fast onset of action, since the absorption stage of their pharmacokinetics is thus avoided. Their targets are mainly  $\gamma$ -aminobutyric acid receptors, and glutamate and dopamine receptors, through which they achieve a predominantly hypnotic effect. The most well-known representatives of intravenous general anesthesia include thiopental, propofol, etomidate, midazolam and ketamine.

The entry and exit pathways of inhaled anesthetics from the patient's body are the lungs, which is why they must be in the form of gases or volatile liquids. Their potency is determined and compared by their liposolubility, expressed through the minimum alveolar concentration (MAC). Some of the better known representatives of this group are ether, nitrous oxide, halothane, sevoflurane, isoflurane, enflurane and desflurane.

Neuromuscular relaxants are an important component of general anesthesia to provide airway and appropriate intubation conditions during surgery. They act through the acetylcholine neurotransmitter system, and, depending on the mechanism of action, divided into depolarizing (succinylcholine) and non-depolarizing (mivacurium, atracurium, vecuronium, rocuronium, pancuronium) representatives. If necessary, their action can be reversed with the help of available antagonists, divided into anticholinergics (neostigmine, edrophonium and pyridostigmine) and cyclodextrins (Sugamadex).

Anesthetic premedication includes drugs administered to the patient before the anesthetic, and is important for the preparation and optimization of conditions for the planned operation, and for the prevention of possible postoperative complications. Most such drugs are given to the patient about 60 minutes before the procedure. Opioid analgesics (fentanyl), anticholinergics (atropine) and benzodiazepines (midazolam) are used as part of preoperative preparation. On the other hand, antiemetics (metoclopramide), antibiotics (cephalosporins/vancomycin,

clindamycin) and anticoagulants (heparin) are part of premedication responsible for the prevention of postoperative complications such as nausea and vomiting, infections and venous thromboembolism.

# Temeljna dokumentacijska kartica

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

Diplomski rad

## OPĆA ANESTEZIJA I PREMEDIKACIJA U OPĆOJ ANESTEZIJI

Iva Ljubičić

### SAŽETAK

Opća anestezija je stanje potpune neosjetljivosti na vanjske podražaje, a postiže se primjenom općih anestetika, uz odgovarajuću anestetisku premedikaciju. Navedeno stanje mora biti reverzibilne prirode, kako bi pacijent nakon provedenog zahvata ponovno uspostavio sve životno važne funkcije. Sve opisano moguće je provesti zahvaljujući anestheticima različitih povoljnih karakteristika primijenjenih najčešće u međusobnoj kombinaciji, te pomno odabranom i kontroliranom dozirnem režimu od strane nadležnog anesteziologa. Uvriježena podjela općih anestetika temeljena na putu primjene uključuje intravenske i inhalacijske predstavnike. Neizostavna komponenta anestetikskog režima su neuromišićni relaksansi. Intravenski opći anestetici imaju izuzetno izuzetno brz početak djelovanja, budući da je izbjegnuta apsorpcijska etapa njihove farmakokinetike. Mete djelovanja su im uglavnom receptori  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline, te glutamatni i dopaminski receptori, putem kojih ostvaruju pretežno hipnotski učinak. Među najpoznatije predstavnike intravenske opće anestezije uvrštavaju se tiopental, propofol, etomidat, midazolam i ketamin. Ulazni i izlazni put inhalacijskih anestetika iz organizma pacijenta su pluća, zbog čega oni moraju biti u obliku plinova ili hlapljivih tekućina. Potentnost im se dogovorno određuje i uspoređuje preko njihove liposolubilnosti, izražene preko minimalne alveolarne koncentracije (MAK). Neki od poznatijih predstavnika ove skupine su eter, dušični oksidul, halotan, sevofluran, izofluran, enfluran i desfluran. Neuromišićni relaksansi važna su komponenta opće anestezije za osiguranje dišnog puta i prikladnih intubacijskih uvjeta tijekom operativnog zahvata. Djeluju preko acetilkolinškog neurotransmiterskog sustava, a, ovisno o mehanizmu djelovanja, dijelimo ih na depolarizirajuće (sukcinilkolin) i nedepolarizirajuće (mivakurij, atrakurij, vekuronij, rokuronij i pankuronij). Po potrebi, djelovanje im je moguće poništiti uz pomoć dostupnih antagonista, podijeljenih na antikolinergike (neostigmin, edrofonij i piridostigmin) i ciklodekstrine (Sugamadeks). Anestetiska premedikacija uključuje lijekove primijenjene pacijentu prije samog anestetika, a važna je za pripremu i optimiranje uvjeta za odvijanje predviđene operacije, te za prevenciju mogućih postoperativnih komplikacija. Većina takvih lijekova daje se pacijentu oko 60 minuta prije početka zahvata. Kao dio predoperativne pripreme primjenjuju se opioidni analgetici (fentanil), antikolinergici (atropin) i benzodiazepini (midazolam). S druge strane, antiemetici (metoklopramid), antibiotici (cefalosporini/vankomicin, klindamicin) i antikoagulansi (heparin) dio su premedikacije zadužen za prevenciju poslijeoperacijskih komplikacija poput mučnine i povraćanja, infekcija i venske tromboembolije.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 51 stranicu, 0 slika, 0 tablica i 64 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Opći anestetici, Premedikacija, Anestezija, Anestetiska premedikacija

Mentori: **Dr. sc. Petra Turčić**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr.sc. Jasminka Peršec**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Stomatološki fakultet*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Jasminka Peršec**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Hrvoje Rimac**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: kolovoz 2022.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### GENERAL ANESTHETICS AND PREMEDICATION IN GENERAL ANESTHESIA

Iva Ljubičić

#### SUMMARY

General anesthesia is a state of complete insensitivity to external stimuli, and is achieved by the use of general anesthetics, supplemented by drugs from the regime of anesthetic premedication. This condition must be reversible in nature, so that the patient can re-establish all vital functions after the procedure. All of the above can be performed thanks to anesthetics of various favorable characteristics, most often used in combination with each other, and carefully selected and controlled dosing regimen by a competent anesthesiologist. The standard classification of general anesthetics based on the route of administration includes intravenous and inhalation agents. Neuromuscular relaxants are also an indispensable component of the anesthetic regime. Intravenous general anesthetics, has extremely fast onset of action, since the absorption stage of their pharmacokinetics is thus avoided. Their targets are mainly  $\gamma$ -aminobutyric acid receptors, and glutamate and dopamine receptors, through which they achieve a predominantly hypnotic effect. The most well-known representatives of intravenous general anesthesia include thiopental, propofol, etomidate, midazolam and ketamine. The entry and exit pathways of inhaled anesthetics from the patient's body are the lungs, which is why they must be in the form of gases or volatile liquids. Their potency is determined and compared by their liposolubility, expressed through the minimum alveolar concentration (MAC). Some of the better known representatives of this group are ether, nitrous oxide, halothane, sevoflurane, isoflurane, enflurane and desflurane. Neuromuscular relaxants are an important component of general anesthesia to provide airway and appropriate intubation conditions during surgery. They act through the acetylcholine neurotransmitter system, and, depending on the mechanism of action, divided into depolarizing (succinylcholine) and non-depolarizing (mivacurium, atracurium, vecuronium, rocuronium, pancuronium) representatives. If necessary, their action can be reversed with the help of available antagonists, divided into anticholinergics (neostigmine, edrophonium and pyridostigmine) and cyclodextrins (Sugamadex). Anesthetic premedication includes drugs administered to the patient before the anesthetic, and is important for the preparation and optimization of conditions for the planned operation, and for the prevention of possible postoperative complications. Most such drugs are given to the patient about 60 minutes before the procedure. Opioid analgesics (fentanyl), anticholinergics (atropine) and benzodiazepines (midazolam) are used as part of preoperative preparation. On the other hand, antiemetics (metoclopramide), antibiotics (cephalosporins/vancomycin, clindamycin) and anticoagulants (heparin) are part of premedication responsible for the prevention of postoperative complications such as nausea and vomiting, infections and venous thromboembolism.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 51 pages, 0 figures, 0 tables and 64 references. Original is in Croatian language.

Keywords: General anesthetics, Premedication, Anesthesia, Anesthetic premedication

Mentors: **Petra Turčić, Ph.D.** Associate Professor University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Jasminka Peršec, Ph.D.** Associate Professor University of Zagreb School of Dental Medicine

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** Associate Professor University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Jasminka Peršec, Ph.D.** Associate Professor University of Zagreb School of Dental Medicine

**Hrvoje Rimac, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August 2022.