

Farmakoterapijske specifičnosti najčešćih anestetika u osoba starije životne dobi

Perčić, Eva

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:322394>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

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



Eva Perčić

**Farmakoterapijske specifičnosti najčešćih
anestetika u osoba starije životne dobi**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija, Sveučilišta u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim
vodstvom doc. dr. sc. Petre Turčić i suvoditeljstvom doc. dr. sc. Jasminke Peršec.

SADRŽAJ:

1. UVOD	5
1.1. DEFINICIJA ANESTEZIJE	6
1.2. VRSTE ANESTEZIJE	6
1.1.1. OPĆA ANESTEZIJA	6
1.2.1. LOKALNA ANESTEZIJA	7
1.3. USPOREDBA OPĆE I REGIONALNE ANESTEZIJE	9
1.4. STARIJA ŽIVOTNA DOB.....	10
1.4.1. STRUKTURNE I FUNKCIJSKE PROMJENE	10
1.1.1.1. KARDIOVASKULARNI SUSTAV	10
1.1.1.2. RESPIRATORNI SUSTAV.....	11
1.1.1.3. PROBAVNI SUSTAV	11
1.1.1.4. PROMJENE BUBREGA.....	11
1.1.1.5. PROMJENE JETRE.....	11
1.1.1.6. ŽIVČANI SUSTAV	12
1.1.1.7. TERMOREGULACIJSKI SUSTAV	12
1.1.2. FARMAKOKINETIJSKE I FARMAKODINAMIČKE PROMJENE.....	12
1.1.2.1. FARMAKOKINETIKA LIJEKOVA	13
1.1.2.2. FARMAKODINAMIKA	14
2. OBRAZLOŽENJE TEME	16
3. MATERIJALI I METODE	18
4. REZULTATI I RASPRAVA	20
4.1. OPĆI ANESTETICI.....	21
4.1.1. MEHANIZAM DJELOVANJA	21
4.1.2. INHALACIJSKI ANESTETICI.....	22
4.1.2.1. DJELOVANJE INHALACIJSKIH ANESTETIKA NA ORGANSKE SUSTAVE.....	22
4.1.2.2. FARMAKOKINETIKA	23
4.1.2.3. PREGLED INHALACIJSKIH ANESTETIKA	24
4.1.2.3.1. DUŠIKOV OKSIDUL.....	24
4.1.2.3.2. HALOTAN	25
4.1.2.3.3. IZOFLURAN	25
4.1.2.3.4. DESFLURAN	25
4.1.2.3.5. SEVOFLURAN	25
4.1.2.3.6. KSENON.....	26
4.1.2.4. SPECIFIČNOSTI PRIMJENE KOD BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI	26
4.1.3. INTRAVENSKI ANESTETICI.....	28
4.1.3.1. SVOJSTVA INTRAVENSKIH ANESTETIKA	28
4.1.3.1.1. TIOPENTAL	28
4.1.3.1.2. PROPOFOL.....	28
4.1.3.1.3. ETOMIDAT	29
4.1.3.1.4. KETAMIN.....	29
4.1.3.2. BENZODIAZEPINI.....	30
4.1.3.2.1. MIDAZOLAM.....	30
4.1.3.2.2. DIAZEPAM.....	30
4.1.3.3. SPECIFIČNOSTI PRIMJENE KOD BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI	31
4.2. OPIOIDNI ANALGETICI.....	34
4.2.1. MEHANIZAM DJELOVANJA	34
4.2.2. DJELOVANJE NA ORGANSKE SUSTAVE	35
4.2.2.1. CENTRALNI UČINCI.....	35
4.2.2.2. PERIFERNI UČINCI	35
4.2.3. FARMAKOKINETIKA	36
4.2.4. PREGLED OPIOIDNIH ANALGETIKA.....	36
4.2.4.1. FENTANIL.....	36
4.2.4.2. ALFENTANIL.....	37
4.2.4.3. SUFENTANIL.....	37
4.2.4.4. REMIFENTANIL	37

4.2.5.	<i>SPECIFIČNOSTI PRIMJENE KOD BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI</i>	37
4.3.	LOKALNI ANESTETICI	39
4.3.1.	<i>MEHANIZAM DJELOVANJA</i>	39
4.3.2.	<i>FARMAKOKINETIKA</i>	40
4.3.3.	<i>PREGLED LOKALNIH ANESTETIKA</i>	40
4.3.3.1.	LIDOKAIN.....	40
4.3.3.2.	BUPIVAKAIN / LEVOBUPIVAKAIN	40
4.3.3.3.	ROPIVAKAIN.....	41
4.3.4.	<i>TOKSIČNOST LOKALNIH ANESTETIKA</i>	41
4.3.5.	<i>SPECIFIČNOSTI PRIMJENE KOD BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI</i>	42
4.4.	NEUROMUSKULARNI BLOKATORI	43
4.4.1.	<i>MEHANIZAM DJELOVANJA</i>	43
4.4.2.	<i>FARMAKOKINETIKA</i>	44
4.4.3.	<i>PREGLED BLOKATORA NEUROMUSKULARNE VEZE</i>	45
4.4.3.1.	SUKCINILKOLIN.....	45
4.4.3.2.	ATRAKURIJ	46
4.4.3.3.	ROKURONIJ.....	46
4.4.3.4.	VEKURONIJ.....	46
4.4.4.	<i>PONIŠTAVANJE NEUROMUSKULARNOG BLOKA</i>	47
4.4.5.	<i>SPECIFIČNOSTI PRIMJENE U BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI</i>	47
5.	ZAKLJUČCI	49
6.	LITERATURA	51
7.	SAŽETAK / SUMMARY	61
8.	TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD	

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA ANESTEZIJE

Anestezija (grč. (an-) = bez; (aisthesis) = osjet) je postupak kojim se pacijent dovodi u stanje neosjetljivosti (Jukić i sur., 2013). Također, uz anesteziju se veže pojam analgezije koji označava odsutnost boli. Čovjek se kroz povijest u kirurškim zahvatima koristio različitim prirodnim tvarima sedativnog djelovanja kao što su opijum, mandragora, bunika, kanabis. Početkom moderne anestezije smatra se 1846. godina, kada je William Morton javno demonstrirao prvu opću anesteziju upotrebom etera (Katzung, 2018; Bačić i sur., 2003).

1.2. VRSTE ANESTEZIJE

1.1.1. OPĆA ANESTEZIJA

Opća anestezija je stanje potpune neosjetljivosti na vanjske podražaje, a rezultat je farmakoloških mehanizama različitih lijekova, koji dovode do kontrolirane, reverzibilne depresije živčanog sustava. Uključuje stanje nesvjesnosti, gubitak osjeta boli (analgeziju), inhibiciju obrambenih refleksa, amneziju i relaksaciju skeletnih mišića. Idealan anestetik je onaj koji omogućava brzi gubitak svijesti, ali i brzi oporavak nakon prestanka primjene. Lijek bi trebao biti netoksičan i imati veliku terapijsku širinu. Nabrojani učinci teško se izazivaju jednim anestetikom, pa se češće koristi kombinacija sa sredstvima koja izazivaju analgeziju i mišićnu relaksaciju. Takvom tzv. balansiranom anestezijom iskorištavaju se svojstva svakog lijeka, a istovremeno se smanjuje rizik štetnih učinaka.

Prema načinu primjene, u općoj anesteziji razlikujemo inhalacijske i intravenske anestetike. Za uvođenje u anesteziju najčešće se upotrebljavaju intravenski, a za održavanje anestezije inhalacijski anestetici (Katzung, 2018; Jukić i sur., 2013).

Intravenski neopioidni anestetici mogu se upotrebljavati samostalno ili u kombinaciji s drugim anestheticima i analgeticima. Njihovo djelovanje nastupa brže od većine inhalacijskih anestetika (npr. desflurana ili sevoflurana), pa se uglavnom primjenjuju za uvod u opću anesteziju. Najčešće se koriste: barbiturati (tiopental), benzodiazepini (diazepam, midazolam), propofol i ketamin. Brzo djelovanje karakteristika je barbiturata, etomidata i propofola, dok benzodiazepini i ketamin djeluju sporije. Većina nema analgetski učinak, pa se kombiniraju s inhalacijskim anestheticima npr. dušikovim oksidulom, lokalnim anestheticima i opioidnim analgeticima npr. s fentanilom ili sufentanilom (Katzung, 2018; Jukić i sur., 2013).

Inhalacijski anestetici postoje u obliku lako hlapljivih tekućina i plinova. Hlapljivi anestetici (izofluran, sevofluran, desfluran) su na sobnoj temperaturi i prisutnom tlaku u tekućem obliku. Primjenjuju se u obliku aerosola zahvaljujući primjeni posebnih isparivača. Dušikov oksidul i ksenon pri sobnoj temperaturi postoje kao plinovi. Primjenjuju se putem maske i kroz pluća ulaze u krvotok. Odgovarajuća dubina anestezije ovisna je o koncentraciji anestetika u mozgu, a vrijeme koje je potrebno za postizanje odgovarajuće koncentracije određeno je brojnim čimbenicima kao što su topljivost anestetika, koncentracija u zraku koji se udiše, brzina protoka krvi i arteriovenski gradijent koncentracije anestetika. U stanju ravnoteže, parcijalni tlak anestetika u mozgu i u plućima biti će isti (Katzung, 2018).

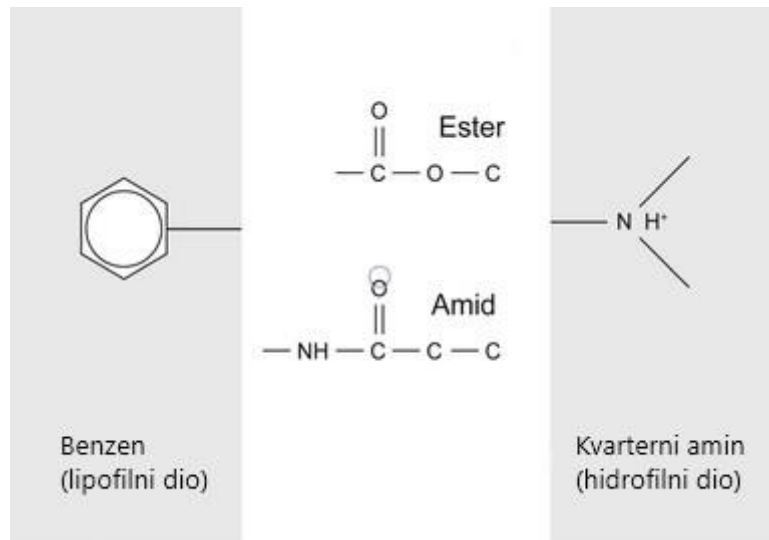
Procjenu jačine djelovanja i međusobnu usporedbu inhalacijskih anestetika prema njihovoj potentnosti omogućuje minimalna alveolarna koncentracija (MAC). Prema definiciji, to je ona koncentracija anestetika u alveolama pri kojoj 50 % pacijenata ne pokazuje reakciju na bolni podražaj kao što je rez kože (Aranake i sur.,2013). MAC se s godinama progresivno smanjuje. Ne ovisi o spolu, visini i trajanju anestezije. Kombinacijom dvaju anestetika, zbog aditivnog efekta dolazi do smanjenja potrebnih pojedinačnih minimalnih koncentracija (<https://www.openanesthesia.org>).

1.2.1. LOKALNA ANESTEZIJA

Lokalnom anestezijom postiže se reverzibilno blokiranje provođenja impulsa duž aksona. Ako se blokada provođenja odnosi na veći dio tijela (npr. spinalni ili epiduralni blok), naziva se regionalnom anestezijom. Osim kod kirurških zahvata, lokalni anestetici koriste se i u svrhu uklanjanja boli (bol tijekom poroda, poslije operacija itd.). Prvi lokalni anestetik, kokain, izolirao je Nieman 1860. godine, a prvi put primijenio ga je Koller kao oftalmološki anestetik. Zbog ovisnosti koji kokain izaziva, težilo se poboljšanju njegovih svojstava, pa su tako sintetizirani novi i bolji anestetici, kao što je prokain, a kasnije i lidokain te bupivakain (Bačić i sur., 2003). Primjenom lokalnoga anestetika prvo dolazi do blokiranja osjeta boli, zatim temperature, dodira, a na kraju dubokog osjeta i motorne funkcije (Katzung, 2018).

Lokalni anestetici su slabe baze, a za kliničku primjenu uglavnom dolaze u obliku soli čime se povećava topljivost i stabilnost (Katzung, 2018). Molekula lokalnog anestetika sastoji se od lipofilne grupe (npr. aromatski prsten) koja je pomoću intermedijarnog lanca povezana s

ionizirajućom skupinom, aminom (Slika 1). Amin skupina u tijelu može biti u ioniziranom obliku ili neioniziranom obliku. Ionizirani oblik (kvarterni amin) daje hidrofilnost, a neionizirani (tercijarni amin) lipofilnost.



Slika 1: Struktura lokalnog anestetika (<https://aneskey.com/local-anesthetics-2/>)

Za djelovanje su važna oba oblika, a njihov udio ovisi o pH vrijednosti okruženja u kojem se anestetik nalazi, ali i o pK samog lokalnog anestetika. Kako se pK većine anestetika kreće između 8,0 i 9,0, kod fiziološkog pH prevladava ionizirani, kationski oblik, koji je važan za vezanje na receptore. O neioniziranom, lipofilnom obliku ovisi brzina djelovanja i prodiranje kroz biološke membrane (Tablica 1).

Tablica 1: Postotak ionizacije lokalnih anestetika ovisno o pK anestetika i pH okoline
(Bačić i sur., 2003.)

Lokalni anestetik	pK	Postotak lijeka u neioniziranoj formi		
		pH = 7,0	pH = 7,4	pH = 7,8
LIDOKAIN	7,9	11	24	44
BUPIVAKAIN	8,1	7	17	33
PROKAIN	8,9	1	3	7

S obzirom na vrstu intermedijarnog lanca, lokalni anestetici se dijele na aminoestere i aminoamide. Kako esteri lakše hidroliziraju, uglavnom im je djelovanje kraće. Osim po trajanju djelovanja, lokalni anestetici se razlikuju i po potentnosti, vremenu koje je potrebno za djelovanje i po toksičnosti. Što je molekula lipofilnija, lakše difundira kroz lipidni dvosloj staničnih membrana, pa je time i potentnost veća (Bačić i sur., 2003).

1.3. USPOREDBA OPĆE I REGIONALNE ANESTEZIJE

Dostupno je mnogo podataka iz različitih studija koji govore o prednostima regionalne, odnosno lokalne anestezije pred općom. Usporedbom neuroaksijalne i opće anestezije kod totalne artroplastike kuka, opažena je smanjena učestalost duboke venske tromboze i plućne embolije kod primjene regionalne anestezije. Isto tako, manji je gubitak krvi tijekom kirurškog zahvata (Fischer, 2011). Zbog simpatolitičkog djelovanja regionalne anestezije, povećan je protok krvi što smanjuje zastoj u venama (Urwin i sur., 2000). Tijekom regionalne anestezije pacijent ostaje budan ili je blago sediran, što olakšava oporavak nakon kirurškog zahvata i brži otpust iz bolnice (Bačić i sur., 2003). Također, smanjen je rizik kardiovaskularnih, gastrointestinalnih i respiratornih komplikacija, u čemu veliku ulogu ima i izbjegavanje opioidnih analgetika zbog dokazane bolje kvalitete analgezije postignute regionalnim anestheticima (Kettner i sur., 2011).

Katkad blokada nije potpuna, što je veoma važan nedostatak regionalne anestezije. Kod lakših slučajeva problem se može riješiti davanjem i.v. analgetika ili sedativa, ali ponekad je potrebna opća anestezija. Također, mnogi pacijenti osjećaju neugodu zbog budnosti tijekom operacijskog zahvata, ali i prije same operacije susreću se sa strahom od boli tijekom zahvata (Bačić i sur., 2013.).

Regionalna anestezija osobito se preferira kod pacijenata starije životne dobi. U usporedbi s ostatkom populacije, kirurške operacije se četiri puta češće odvijaju kod starijih. Osim toga, starenjem se smanjuju funkcije brojnih organa i tkiva, prisutni su i drugi medicinski problemi kao hipertenzija, dijabetes, artritis, ishemijska bolest srca. Nabrojani problemi pridonose pojačanoj osjetljivosti starijih osoba na anesteziju (Novak-Janković, 2013).

1.4. STARIJA ŽIVOTNA DOB

Sve osobe starije od 65 godina smatraju se starijom populacijom, iako kronološka dob ne odgovara uvijek biološkoj. Kako u populaciji udio starog stanovništva raste, prisutno je više medicinskih problema, čime se povećava vjerojatnost da će osoba biti podvrgnuta kirurškom zahvatu (Macolić Šarinić, 2002). Starenje se može definirati kao progresivni proces koji karakteriziraju brojne degenerativne promjene u strukturi i funkciji organa i tkiva. Farmakodinamske i farmakokinetičke karakteristike lijekova mogu biti promijenjene kao posljedica starenja organizma. Promjene mogu biti uzrokovane i zbog prisustva različitih bolesti (Kanonidou i Karystianou, 2007). U ovoj skupini pacijenata prije propisivanja lijekova potrebno je uzeti u obzir promjene do kojih dolazi zbog starenja. Liječenje se započinje najmanjom dozom koja se postepeno povećava, terapija treba biti što kraća, a ako se radi o kroničnoj bolesti, provjeriti moguće interakcije s ostalim lijekovima koje bolesnik uzima (Macolić Šarinić, 2002).

1.4.1. STRUKTURNE I FUNKCIJSKE PROMJENE

1.1.1.1. KARDIOVASKULARNI SUSTAV

Najznačajnije promjene u osoba starije životne dobi događaju se u kardiovaskularnom sustavu. Gubitak elastičnosti arterijskog sustava uzrokovan je taloženjem aterosklerotskog plaka u unutarnjoj stijenci arterija. Smanjena elastičnost uzrokuje povećanje otpora u žilama što dovodi do sistoličke hipertenzije. Promjene vezane uz srce uključuju zadebljanje stijenke klijetke i fibrozu miokarda što dovodi do smanjene elastičnosti lijeve klijetke. Kako je rastezljivost smanjena, male promjene volumena krvne plazme mogu dovesti do hemodinamičke nestabilnosti, što predstavlja problem kod operativnih zahvata. Smanjen je i minutni volumen zbog čega apsorpcija i eliminacija lijekova može biti odgođena (Kumra, 2008.; Duraković i sur., 2007.). Broj i afinitet beta adrenergičkih receptora u starijih osoba je smanjen što rezultira slabijim odgovorom na njihovu stimulaciju. Ortostatska hipotenzija češća je kod starijih zbog smanjenih baroreceptorskih mehanizama (Macolić Šarinić, 2002).

1.1.1.2. RESPIRATORNI SUSTAV

Brojne plućne promjene događaju se kod starijih osoba. Gubitkom alveolarnih pregrada smanjuje se površina alveolarnog prostora, dolazi do gubitka plućne elastičnosti i poremećaja ventilacije što dovodi do smanjene mogućnosti dostave kisika u tkiva (Kumra, 2008; Kanonidou i Karystianou, 2007). Širenje prsnog koša kod udisanja smanjuje se zbog manje snage respiracijskih mišića, kalcifikacije zglobne hrskavice rebara i zakrivljene kralješnice. Dolazi do smanjenja vitalnog kapaciteta, a rezidualni volumen se povećava (Duraković i sur., 2007). Količina trepetljika u dišnim putevima se smanjuje, kao i refleks kašlja, što povećava rizik infekcija kod starijih osoba (Bačić i sur., 2003).

1.1.1.3. PROBAVNI SUSTAV

Starenjem se smanjuje sekrecija žlijezda slinovnica i želuca, pH želučanog soka se povisuje. Pražnjenje želučanog sadržaja je usporeno, smanjuje se površina tankog crijeva. Posljedica može biti odgođeno djelovanje lijekova zbog mogućih promjena u apsorpciji (Macolić Šarinić, 2002).

1.1.1.4. PROMJENE BUBREGA

Kao i kod ostalih organskih sustava, funkcija bubrega starenjem se progresivno smanjuje. Studije na ispitanicima starosne dobi između 30 i 85 godina pokazale su da gubitak mase bubrega iznosi 20-25 %. Glomerularna filtracija (GFR) se smanjuje otprilike za 10 mL/min svakih 10 godina nakon 30. godine života. Serumski kreatinin ostaje unutar normalnih vrijednosti unatoč smanjenju GFR, što je posljedica smanjenja mase skeletnih mišića. Protok krvi kroz bubrege također se smanjuje. Prag tolerancije za glukozu je niži što zbog nemogućnosti apsorpcije može dovesti do glukozurije. Koncentracije aldosterona su niže, osjetljivost tubula na antidiuretski hormon je smanjena što rezultira poremećenom sposobnošću regulacije vode i elektrolita u organizmu (Duraković i sur., 2007; Luckey i Parsa, 2003).

1.1.1.5. PROMJENE JETRE

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

nadoknaditi hiperplazijom stanica. Protok krvi smanjen je zbog prisutnih aterosklerotskih promjena (Kumra, 2008; Macolić Šarinić, 2002).

1.1.1.6. ŽIVČANI SUSTAV

Brojne promjene u mozgu posljedica su starenja. Nakon šezdesete godine, smanjenje mase mozga odvija se najvećom brzinom. Povećanjem volumena cerebrospinalnog likvora pokušava se nadoknaditi smanjena masa. Najveći gubitak odnosi se na smanjenu gustoću neurona, a smanjen je i protok krvi. Prisutan je nedostatak dopamina, noradrenalina, tirozina i serotonina, dok je aktivnost enzima koji razgrađuju neurotransmitere pojačana. Vrijeme koje je potrebno za reagiranje na slušne ili vidne podražaje te problemi vezani uz kratkotrajno pamćenje ukazuju na smanjenje funkcije mozga (Kanonidou i Karystianou, 2007; Duraković i sur., 2007).

1.1.1.7. TERMOREGULACIJSKI SUSTAV

Funkcija autonomnog živčanog sustava kod starijih osoba je oslabljena što rezultira smanjenom termoregulacijom, zbog čega je rizik nastanka hipotermije tijekom operativnog zahvata veći. Studije su pokazale da je kod starijih u odnosu na mlade odrasle osobe smanjena periferna vazokonstrukcija i manje je ubrzavanje metabolizma, što su osnovni fiziološki odgovori na smanjenje tjelesne temperature (Kumra, 2008; Kenney i Munce, 2003.).

1.1.2. FARMAKOKINETIČKE I FARMAKODINAMIČKE PROMJENE

U osoba starije životne dobi događaju se brojne fiziološke promjene koje utječu na funkciju organa što rezultira promjenama u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova (Cusack, 2004). Osim starenja, promjene uzrokuju različite bolesti, primjena drugih lijekova, prehrana, pušenje i alkohol (Bačić i sur, 2003). S obzirom na stanje i dob pacijenta, kod propisivanja lijekova potrebno je prilagoditi dozu (Turnheim, 2003).

1.1.2.1. FARMAKOKINETIKA LIJEKOVA

Promjene vezane uz apsorpciju lijekova koje se događaju zbog starenja uglavnom su od manjeg značaja. Povećanje pH želučanog soka može utjecati na ionizaciju i topljivost lijekova što rezultira promjenama u apsorpciji. Većina lijekova apsorbira se u tankom crijevu pasivnom difuzijom ili pomoću transporta posredovanog nosačima. Kada dolazi do pasivne difuzije, nema promjena, dok kod aktivnog transporta apsorpcija može biti usporena (npr. kod vitamina, kalcija, željeza). Iako dolazi i do promjena u motilitetu crijeva, studije su pokazale da lijekovi koji utječu na motilitet (antimuskarinici, antihistaminici, opioidi) više utječu na smanjenje intestinalne apsorpcije od starenja (Cusack, 2004; Turnheim, 2003; Hämmerlein i sur., 1998). Osim peroralnih, kod starijih bolesnika često se primjenjuju lijekovi u obliku transdermalnih flastera. Koža u starosti gubi elastičnost, vlažnost, postaje grublja, dolazi do promjena u žlijezdama lojnicama i znojnicama što može utjecati na penetraciju lijeka i usporiti apsorpciju (Cusack, 2004). Osim promjena u koži, perkutanu apsorpciju, ali i intramuskularnu, može produljiti i ateroskleroza krvnih žila na mjestu primjene lijeka (Duraković i sur., 2007).

Nakon apsorpcije, lijek se raspodjeljuje po tijelu. Odnos između količine lijeka u organizmu prema koncentraciji u plazmi je volumen distribucije (Vd). Što je on veći, manje lijeka nalazi se u plazmi, a više je raspodijeljeno u tkivima i obrnuto. Količina masnog tkiva s porastom dobi se povećava, dok se ukupna tjelesna voda smanjuje. To rezultira većim volumenom raspodjele molekula koje su topljive u mastima, dok se lijekovi topljivi u vodi manje raspodjeljuju. Kako se mijenja Vd, mijenja se i poluvrijeme eliminacije lijeka. Diazepam i oksazepam kao lipofilni lijekovi imaju veći Vd i skladište se u masnom tkivu, a eliminacija im je produžena (Cusack, 2004; Turnheim, 2003).

Lijekovi u plazmi mogu se vezati na različite proteine. Albumin je glavni plazmatski protein koji služi za vezanje kiselih lijekova i njegova količina se s godinama smanjuje. Bazične lijekove veže α_1 kiseli glikoprotein čija koncentracija se starenjem povećava. Zbog razlika u koncentraciji navedenih proteina dolazi do promjena u slobodnoj frakciji lijeka koja je važna za farmakološko djelovanje (Kanonidou i Karystianou, 2007; Cusack, 2004).

Metabolizam lijekova najvećim dijelom odvija se u jetri i može se podijeliti u dvije faze. Prva faza obuhvaća oksidaciju, redukciju i hidrolizu, a u drugoj fazi odvijaju se reakcije konjugacije. U starosti, zbog smanjene aktivnosti mikrosomalnih enzima metabolizam lijekova koji se ekstenzivno razgrađuju u prvoj fazi je smanjen, što rezultira većom bioraspoloživošću takvih

lijekova (npr. morfin, lidokain) pa je potrebna prilagodba doze. Promjene u reakcijama konjugacije druge faze nisu zabilježene (Duraković i sur, 2007; Cusack 2004; Schmucker 2001).

Veliki broj lijekova izlučuje se putem bubrega, a izlučena količina ovisi o zbroju efekata glomerularne filtracije, tubularne sekrecije i reapsorpcije koji se starenjem smanjuju. Povećavanje poluvremena izlučivanja lijekova koji se dominantno izlučuju putem bubrega povezano je s jačim farmakoterapijskim učinkom, ali i povećanim rizikom toksičnosti. Kako bi se doza lijeka prilagodila bolesniku, koristi se određivanje stupnja glomerularne filtracije, odnosno izlučivanja endogenog kreatinina preko bubrega. Za izračunavanje se najčešće koristi Cockroft-Gault formula koja obuhvaća dob, tjelesnu masu, serumski kreatinin i spol:

$$\text{klirens kreatinina mL/min} = \frac{(140 - \text{dob u godinama}) \times (\text{tjelesna masa u kg})}{72 \times \text{koncentracija kreatinina u serumu mg/100 ml}}$$

Za izračunavanje klirensa kod žena, zbog smanjene mišićne mase, dobiveni iznos iz formule množi se s 0.85 (Cusack, 2004; Turnheim, 2003). Kod pretilih ili edematoznih bolesnika u račun se uzima idealna tjelesna masa (Francetić i sur.,2015).

1.1.2.2. FARMAKODINAMIKA

Promjene u broju i osjetljivosti pojedinih receptora i postreceptorskih signala razlog su farmakodinamičkih promjena kod starijih. Dolazi i do redukcije u homeostatskim mehanizmima (Duraković i Vitezić, 2013).

Osjetljivost miokarda na katekolamine je smanjena zbog redukcije u odgovoru adrenoreceptora na agoniste. Moguće da je posljedica smanjene osjetljivosti receptora povećana koncentracija noradrenalina u serumu. Ekstrapiramidalni simptomi kod starijih javljaju se zbog gubitka dopaminergičkih receptora u središnjem živčanom sustavu (Turnheim, 2003). Smanjen broj kolinergičkih receptora može rezultirati oslabljenom memorijom (Hämmerlein i sur, 1998). Osjetljivost na terapijsku koncentraciju benzodiazepina u starijoj dobi je povećana. Kako ne dolazi do promjena u razgradnji, uzrok povećane osjetljivosti vjerojatno su promjene u podjedinicama GABA_A receptora (Rissman i Mobley, 2011; Turnheim, 2003).

Kao što je već spomenuto, zbog oslabljenih homeostatskih mehanizama kod starijih potrebno je više vremena za postizanje ravnoteže u odnosu na osobe mlađe dobi što predstavlja problem kod operacije (Turnheim, 2003). Rizik hipotermije može se smanjiti obavljanjem zahvata u toplijim operacijskim sobama, pokrivanjem izloženih dijelova tijela i korištenjem grijanih i.v. lijekova (<https://www.anaesthesiauk.com>).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Osobe starije životne dobi u odnosu na ostatak populacije češće se podvrgavaju različitim kirurškim zahvatima, čime raste rizik morbiditeta i mortaliteta vezanih uz anesteziju. Osim toga, starenjem dolazi do brojnih fizioloških promjena u organizmu i veća je vjerojatnost prisutnosti kroničnih bolesti koje zahvaćaju organske sustave nego kod mlađih osoba. Ovi procesi utječu na farmakodinamičke i farmakokinetičke promjene lijekova koji se koriste u anesteziji. Rezultat je ne samo veća osjetljivost gerijatrijskih pacijenata na učinak anestetika, već i na njihove nuspojave. Kako bi se postigao željeni efekt uz izbjegavanje neželjenih učinaka, potrebno je kod doziranja uzeti u obzir stanje i dob pacijenta. Također, bitno je dobro poznavati farmakološke karakteristike anestetika. U ovom radu dan je pregled lijekova koji se najčešće upotrebljavaju u anesteziji, prikazane su njihove poznate farmakokinetičke i farmakodinamičke promjene uzrokovane procesom starenja te su navedene preporuke doziranja kod starije populacije.

3. MATERIЈALI I METODE

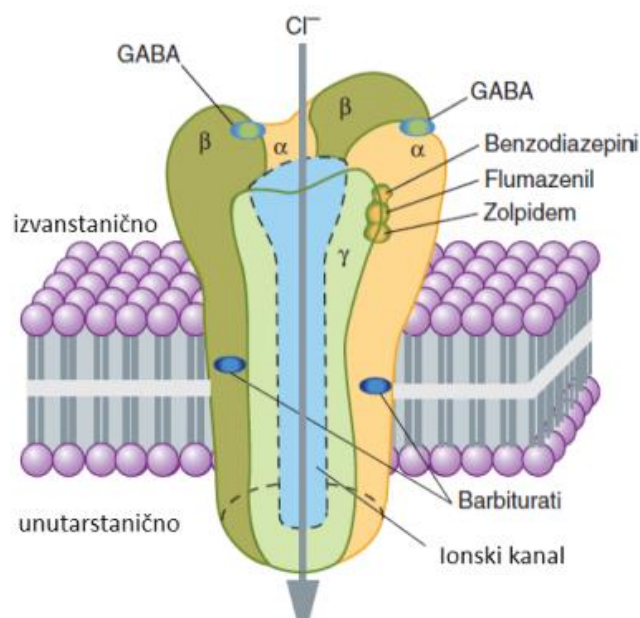
U izradi ovog diplomskog rada proučavana je znanstvena i stručna literatura koja uključuje udžbenike iz farmakologije i anesteziologije. Osim toga, korišteni su znanstveni radovi objavljeni u bibliografskim bazama podataka kao što su PubMed, ScienceDirect, SpringerLink, Medscape i Hrčak. Pregled baza vršio se prema ključnim riječima: *anaesthesia, anaesthetics, age related changes, geriatric anaesthesia, anaesthetics in the elderly, pharmacokinetics, pharmacodynamics, opioids, hypnotics, neuromuscular blocking agents...* Pri izradi rada korištene su različite mrežne stranice među kojima je i Baza Lijekova iz koje su preuzete informacije o primjeni, farmakodinamici i farmakokinetici anestetika te o doziranju kod osoba starije životne dobi. Za izradu diplomskog rada korišten je program Microsoft Office Word 2019 (Microsoft, Seattle, WA, SAD).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. OPĆI ANESTETICI

4.1.1. MEHANIZAM DJELOVANJA

Inhalacijski anestetici moduliraju aktivnost ionskih kanala prisutnih u središnjem živčanom sustavu. Smatra se da djelovanjem na nikotinske, serotoninске i N-metil-D-aspartat (NMDA) receptore reduciraju postsinaptički ekscitacijski učinak neurotransmitora acetilkolina, serotoninina i glutamata. Aktivacijom GABA_A kloridnih kanala i receptora za glicin povećavaju inhibitornu aktivnost γ -aminomaslačne kiseline (GABA) i glicina. Kod visokih koncentracija izravno aktiviraju GABA_A receptore, dok kod niskih koncentracija povećavaju osjetljivost receptora za GABA-u. Istim mehanizmima inhalacijski anestetici mogu djelovati i na receptore za glicin. Osim na inhibicijske, djeluju i na kalijeve kanale koji su široko prisutni u središnjem živčanom sustavu, a neki se vežu uz ekscitacijske neurotransmitore. Njihovom aktivacijom opći anestetici dovode do hiperpolarizacije membrana. Kod nikotinskih receptora inhalacijski anestetici smanjuju vrijeme trajanja otvorenog stanja, što reducira ekscitacijsko djelovanje acetilkolina. Međutim, ne djeluju svi opći anestetici na GABA_A receptore. Vjeruje se da dušikov oksidul i ksenon inhibiraju NMDA receptore. Taj receptor je također mjesto djelovanja intravenskog anestetika ketamina (Katzung, 2018; Khan i sur., 2014; Butterworth i sur., 2013).



Slika 2: Model GABA_A receptora (Katzung, 2018)

GABA_A receptori su kloridni ionski kanali, a sastoje se od 5 podjedinica koje su raspoređene oko pore kanala. Najčešću kombinaciju čine dvije α_1 i dvije β_2 podjedinice te jedna γ_2

podjedinica. Propofol, etomidat i barbiturati vežu se na β podjedinicu GABA_A receptora, dok se benzodiazepini vežu između α i γ podjedinice i za razliku od drugih intravenskih i inhalacijskih anestetika ne mogu izravno aktivirati receptore, već samo pojačavaju njihovu osjetljivost (Khan i sur.,2014).

Gledano s makroskopske razine, anestetici djeluju mijenjanjem aktivnosti neurona u središnjem živčanom sustavu. Smanjeni prijenos informacija iz kralježnične moždine u cerebralni korteks smatra se odgovornim za amneziju, a inhibicija spinalnih puteva smanjuje motorički odgovor na bolni podražaj (Katzung, 2018; Khan i sur., 2014; Butterworth i sur., 2013).

4.1.2. INHALACIJSKI ANESTETICI

4.1.2.1. DJELOVANJE INHALACIJSKIH ANESTETIKA NA ORGANSKE SUSTAVE

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

Smanjenje arterijskog tlaka posljedica je smanjenog minutnog volumena i perifernog otpora. Desfluran, sevofluran i izofluran primarno djeluju na smanjenje otpora, dok halotan i enfluran snizuju krvni tlak zbog smanjenja minutnog volumena (Tablica 2).

Svi inhalacijski anestetici smanjuju hepatski i renalni protok krvi te usporavaju glomerularnu filtraciju. Zbog smanjenja otpora u krvnim žilama mozga, povećavaju protok krvi kroz mozak što dovodi po povećanog intrakranijalnog tlaka (Katzung, 2018; Khan i sur., 2014; Guyton i sur., 2012).

Tablica 2: kardiovaskularni učinci inhalacijskih anestetika

ANESTETICI	MINUTNI VOLUMEN	PERIFERNI OTPOR	ARTERIJSKI TLAK	BRZINA OTKUCAJA SRCA
HALOTAN	↓	↔	↓	↓↓
ENFLURAN	↓↓	↓	↓↓	↑
IZOFLURAN	↓	↓	↓	↑
DESFLURAN	↔	↓	↓	↑
SEVOFLURAN	↔	↓	↓	↔
DUŠIKOV OKSIDUL	↓	↑	↔	↑
KSENON	↔	↔	↔	↓

↓, smanjenje; ↓↓, značajno smanjenje; ↑, povećanje; ↔, nema učinka (Khan i sur.,2014).

4.1.2.2. FARMAKOKINETIKA

Djelovanje inhalacijskog anestetika ovisno je o postizanju terapijskih koncentracija u središnjem živčanom sustavu. Kada se parcijalni tlak anestetika u alveolama izjednači s parcijalnim tlakovima u krvi i mozgu, postignuta je optimalna količina (Khan, 2014.).

Tablica 3: Farmakološka svojstva inhalacijskih anestetika (Katzung, 2018).

Anestetik	Part. koef. krv:plin	Part. koef. krv:mozak	MAC (%)	Metabolizam
Dušični oksidul	0,47	1,1	>100	-
Desfluran	0,42	1,3	6-7	<0,05%
Sevofluran	0,69	1,7	2,0	2-5 % (fluoridi)
Izofluran	1,40	2,6	1,40	<2 %
Enfluran	1,80	1,4	1,70	8 %
Halotan	2,30	2,9	0,75	>40 % (hepatotoksičnost)

Part. koef. – particijski ili raspodjelni koeficijent; MAC – minimalna alveolarna koncentracija

Nekoliko je faktora o kojima ovisi put iz alveola do mjesta djelovanja u središnjem živčanom sustavu. Jedan od njih je topljivost anestetika u krvi, a opisuje se koeficijentom raspodjele

(particijskim koeficijentom) između krvi i udahnutog plina (Tablica 3). Što je taj koeficijent niži, topljivost u krvi je slabija i potrebno je kraće vrijeme za podizanje parcijalnog tlaka u arterijskoj krvi do razine tlaka u alveolama. Kod anestetika koji se bolje otapaju parcijalni tlak sporije raste pa će i nastupanje anestezije biti sporije.

Osim topljivosti, na parcijalni tlak utječu koncentracija anestetika u udahnutom zraku i plućna ventilacija. Veće koncentracije primjenjuju se na početku anestezije kako bi što prije došlo do indukcije. Do porasta parcijalnog tlaka dovodi i ubrzana plućna ventilacija, osobito kod anestetika koji se u krvi bolje otapaju.

Na prijenos anestetika do mozga utječe i protok krvi kroz pluća. Povećanje protoka povećava raspoloživi volumen krvi za prijenos anestetika, posebno onih koji se jače otapaju u krvi, što rezultira sporijim porastom parcijalnog tlaka u krvi. Anestetik iz krvi mogu preuzeti i druga tkiva ovisno o njihovoj prokrvljenosti i topljivosti anestetika. Povećanjem distribucije u ostala tkiva, indukcija anestezije će biti sporija jer će se više vremena utrošiti na uspostavljanje ravnoteže između arterijske krvi i mozga.

Nakon završetka anestezije dolazi do eliminacije, o čijoj brzini ovisi vrijeme oporavka od anestezije. Većina anestetika eliminira se plućima. Anestetici niže topljivosti u krvi brže će se eliminirati u odnosu na one koji se bolje otapaju. Neki su u manjoj mjeri podložni hepatickom metabolizmu što također ubrzava eliminaciju (Katzung, 2018; Khan i sur. 2014).

4.1.2.3. PREGLED INHALACIJSKIH ANESTETIKA

4.1.2.3.1. DUŠIKOV OKSIDUL

Dušikov oksidul inhalacijski je anestetik koji se najčešće koristi u stomatologiji za postizanje analgezije. Upotrebljava se i za ublažavanje jakih bolova, uglavnom u hitnim stanjima i u porodništvu (www.halmed.hr). To je bezbojni plin slatkasta mirisa, slabo se raspadjeljuje u krvi i brzog je djelovanja. Slabi je anestetik pa se za postizanje opće anestezije kombinira s još nekim inhalacijskim ili intravenskim anestetikom (Jukić i sur., 2012; Becker i Rosenberg, 2008). Manje od 0,01 % metabolizira se anaerobnim bakterijama u probavnom traktu. Iz organizma se eliminira kroz pluća nakon nekoliko minuta, a manji dio izlučuje se putem kože. Kako mu je topljivost veća nego topljivost dušika, brzo ispunjava tjelesne šupljine u organizmu što može rezultirati distenzijom crijeva ili oštećenjem srednjeg uha (Butterworth i sur., 2013; Bačić i sur., 2003).

4.1.2.3.2. HALOTAN

Prema strukturi halotan je halogenirani alkan. Nema nadražujući učinak pa je dobar za uvod u anesteziju. Ima veći koeficijent raspodjele u odnosu na ostale inhalacijske anestetike. Metabolizira se u jetri, primarno oksidativnim metabolizmom što rezultira nastajanjem trifluoroacetil klorida koji u reakciji s vodom tvori trifluorooctenu kiselinu. Može se metabolizirati i reduktivnim putevima uz nastajanje slobodnih radikala koji mogu dovesti do lipidne peroksidacije (Katzung, 2018; Butterworth i sur., 2013). Trifluoroacetil klorid koji nastaje oksidativnim metabolizmom veže se za proteine u jetri i takvi modificirani proteini mogu potaknuti stvaranje protutijela. Kao rezultat pretjerane imunološke reakcije može se razviti tzv. halotanski hepatitis. Zbog neželjenih učinaka halotana i razvoja novih inhalacijskih anestetika boljih svojstava (kao što je sevofluran), halotan se u kliničkoj praksi više ne koristi (Miller i sur., 2015; Kurth i sur., 2014).

4.1.2.3.3. IZOFLURAN

Izofluran je halogenirani metiletilni eter, izomer enflurana. Pri sobnoj temperaturi nalazi se u obliku bistre, nezapaljive tekućine. Oštrog je mirisa, ima visok nadražujući učinak pa nije primjeren za uvod u anesteziju, već se koristi za održavanje (Butterworth i sur., 2013; Jukić i sur., 2012). Slabo se metabolički razgrađuje pa se trifluorooctena kiselina pojavljuje samo u tragovima. U usporedbi s halotanom, rizik hepatičke nekroze je manji (Miller i sur., 2015).

4.1.2.3.4. DESFLURAN

Desfluran je strukturno gotovo identičan izofluranu. Razlikuju se u atomu klora koji je kod desflurana zamijenjen atomom fluora. Topljivost u krvi i tkivima mu je u usporedbi s ostalim inhalacijskim anestheticima najmanja što omogućava brži početak i oporavak od anestezije. Manja potentnost dovodi do veće vrijednosti minimalne alveolarne koncentracije koja je 5 puta veća nego MAC izoflurana (Tablica 3). Metabolizam mu je minimalan, izlučuje se gotovo nepromijenjen (Jukić i sur., 2012; Kapoor i Vakamudi, 2012).

4.1.2.3.5. SEVOFLURAN

Sevofluran, halogenirani metilni izopropilni eter, ne izaziva iritaciju dišnih putova i jak je bronhodilatator pa se osim održavanja može koristiti i za uvođenje u anesteziju. Danas je najčešće korišteni inhalacijski anestetik. Koeficijent raspodjele krv:plin mu je nizak, anestezija

se postiže brzo, a oporavak je također brži nego s izofluranom (Jukić i sur, 2012; www.halmed.hr). Oko 5 % sevoflurana metabolizira se u jetri i završava oslobađanjem anorganskog fluorida. Fluoridni ioni mogu izazvati oštećenje bubrega, no istraživanja su pokazala da postignute razine ne upućuju na značajnu nefrotoksičnost. Hepatički metabolizam ne rezultira stvaranjem trifluoroacetiliranih hepatocelularnih proteina pa je hepatotoksičnost rijetka (Miller i sur., 2015; Kharasch 1995).

4.1.2.3.6. KSENON

Ksenon je inertni plin, bez mirisa, nije eksplozivan i ne iritira dišne puteve. Najbliže je idealnom inhalacijskom anestetiku, no visoki troškovi sprečavaju njegovu upotrebu. Kako mu je topljivost manja nego kod bilo kojeg drugog anestetika, uvod i buđenje iz anestezije brzo nastupaju. Ima analgetičko djelovanje pa je potreba za primjenom opioidnog analgetika smanjena (Miller i sur. 2015; Jukić i sur. 2013). Minimalna alveolarna koncentracija iznosi oko 71 %, što ukazuje na veću potentnost ako se uspoređi s dušikovim oksidulom. Anestezija ksenonom minimalno utječe na kardiovaskularni sustav, omogućava stabilniji krvni tlak i manji broj otkucaja srca. Prema istraživanjima, za razliku od ostalih anestetika ne izaziva ni malignu hipertermiju. Osim visokih troškova, nedostatak je potencijalna akumulacija u šupljinama kao i kod dušikovog oksidula, a također je zabilježeno da povećava rizik postoperativne mučnine i povraćanja (Law i sur., 2016; Mendes i Gomes, 2003).

4.1.2.4. SPECIFIČNOSTI PRIMJENE KOD BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Inhalacijski anestetici kod osoba starije životne dobi pokazuju veću potentnost. Kroz svakih 10 godina dolazi do opadanja minimalne alveolarne koncentracije za otprilike 6 % (Kakkar 2017; Eger, 2001).

Tablica 4: MAC vrijednosti inhalacijskih anestetika s obzirom na starost (Nickalls i Mapleson, 2003).

ANESTETIK	MAC (%) - 40 godina	MAC (%) - 80 godina
Halotan	0,75	0,58
Izofluran	1,17	0,91
Sevofluran	1,80	1,40
Desfluran	6,6	5,1

Ksenon	72	57
Dušikov oksidul	104	81

Zbog lakše kontrole, opća anestezija izazvana inhalacijskim anestheticima kod starijih ima prednost pred intravenskom. Između inhalacijskih anestetika, preferiraju se oni s manjim partijskim koeficijentom krv:plin zbog mogućnosti brže eliminacije putem pluća i manje incidencije konfuzije i delirija kod oporavka (Kakkar 2017; Sadean i Glass 2003).

Anestetici djeluju na način da mijenjaju aktivnost ionskih kanala. Starenjem dolazi do promjena u osjetljivosti receptora i sinaptičkoj aktivnosti što može biti uzrok povećane potentnosti inhalacijskih anestetika (Miller i sur., 2015). Također, u organizmu starije osobe dolazi do promjena u količini masnog tkiva, smanjen je metabolizam lijekova, minutni volumen. Svi ti faktori mogu utjecati na doziranje inhalacijskog anestetika. Zbog povećane količine masnog tkiva kod starijih osoba, volumen distribucije lipofilnih anestetika se povećava, može doći do povećane akumulacije čime se odgađa početak djelovanja i produljuje vrijeme eliminacije. Studija na mladim odraslim i starijim osobama pokazala je da je vrijeme početka djelovanja halotana kod starijih odgođeno u odnosu na mlade, dok kod izoflurana, koji je slabije topljiv od halotana, nema značajnih promjena (Silverstein i sur., 2008; Dwyer i sur., 1991). Smanjenje minutnog volumena, odnosno sporiji protok krvi rezultira većom brzinom rasta parcijalnog tlaka anestetika u krvi, osobito onih lakše topljivih kao što je halotan. Veće količine anestetika dolaze do mozga što može uzrokovati dublju anesteziju. Kako bi se rizik predoziranja smanjio, potrebno je reducirati primjenjenu dozu (Sadean i Glass, 2003; Bačić i sur., 2003).

Svi anestetici koji se metaboliziraju imati će produljeno i nepredvidljivo djelovanje, pa se preferira korištenje onih koji se najvećim dijelom izlučuju nepromijenjeni kao što je desfluran (Conzen i Peter, 1995). Iako se halotan ekstenzivno metabolizira u jetri, smanjeni metabolizam vjerojatno nije klinički značajan (Butterworth i sur., 2013; Silverstein i sur., 2008). Primarni cilj kod starijih osoba je poboljšati postoperativni oporavak pa sevofluran i desfluran kao manje topljivi hlapljivi agensi imaju prednost u odnosu na starije, lipofilnije anestetike kao što je halotan (Kruijt Spanjer i sur., 2011; Kumra, 2008; Silverstein i sur., 2008; Sadean i Glass 2003).

4.1.3. INTRAVENSKI ANESTETICI

4.1.3.1. SVOJSTVA INTRAVENSKIH ANESTETIKA

Tablica 5: Farmakokinetička svojstva intravenskih anestetika (Khan i sur., 2014).

	TIOPENTAL	PROPOFOL	ETOMIDAT	KETAMIN
Poluvrijeme eliminacije (h)	12	4-7	5	3
Volumen distribucije (L/kg)	2,4	4,6	5,4	3
Vežanje za proteine plazme (%)	80	98	75	12

4.1.3.1.1. TIOPENTAL

Najčešći barbiturat koji se koristi u anesteziji je tiopental. Primjenjuje se u obliku natrijeve soli otopljen u vodi ili fiziološkoj otopini. Nakon primjene brzo prolazi krvno-moždanu barijeru zbog visoke lipofilnosti i potrebno je manje od 30 sekundi za početak djelovanja. Obično se primjenjuje za indukciju anestezije. Brzo se uklanja iz mozga jer dolazi do redistribucije u mišiće i masno tkivo, čime završava učinak jednokratne doze (Katzung, 2018; Khan i sur.2014). Veže se na proteine plazme u visokom postotku, metabolizira se u jetri, manje od 1 % se izlučuje nepromijenjeno bubrezima. Zbog dugog poluvremena eliminacije, kod primjene u visokim dozama ili u obliku infuzije buđenje iz anestezije je produženo (Jukić i sur., 2012).

Tiopental uzrokuje smanjenje arterijskog krvnog tlaka i minutnog volumena što rezultira povećanom frekvencijom srca, može izazvati depresiju disanja, smanjuje protok krvi u mozgu i intrakranijalni tlak pa je indiciran kod operativnih zahvata kada je prisutna ozljeda glave (Khan i sur., 2014).

4.1.3.1.2. PROPOFOL

Propofol je alkilfenol, netopljiv je u vodi pa se primjenjuje u obliku emulzije. Prilikom intravenske primjene često izaziva bol koja se može smanjiti primjenom u veću venu ili primjenom lidokaina. Koristi se za indukciju i održavanje anestezije, početak djelovanja brzo nastupa, kao i oporavak. Kako bi se izbjegla upotreba inhalacijskih anestetika, propofol se može kombinirati s opioidima i neuromuskularnim blokatorima čime se postiže totalna intravenska anestezija. Može se koristiti i u kombinaciji s inhalacijskim anestheticima kako bi se smanjila potrebna doza (Katzung, 2018). Oko 98 % propofola veže se za proteine plazme. Metabolizira se u jetri procesima glukoronidacije i sulfatacije i izlučuje mokraćom. Vrijeme polueliminacije

iznosi 4 – 7 sati, što ukazuje na distribuciju u masna tkiva i spori povratak natrag u krv (Khan i sur. 2014; Kotani i sur., 2008).

Može izazvati depresiju centra za disanje, smanjenje krvnog tlaka zbog dilatacije vena i smanjenja perifernog otpora te smanjenje cerebralnog protoka krvi. Ima i antiemetičko djelovanje što rezultira manjom incidencijom postoperativnih mučnina i povraćanja (Khan i sur., 2014; Jukić i sur., 2011).

4.1.3.1.3. ETOMIDAT

Etomidat je derivat imidazola koji je indiciran za indukciju opće anestezije i kod kraćih ambulantnih zahvata. Zbog slabe topljivosti u vodi upotrebljava se kao otopina propilen glikola. Kako nema analgetski učinak, kod bolnih zahvata potrebno je primijeniti odgovarajući analgetik (www.halmed.hr). Nakon primjene brzo dolazi do gubitka svijesti. Veže se za proteine plazme, metabolizira se hidrolizom u plazmi i jetri i izlučuje putem mokraće i žuči (Khan i sur., 2014). Poluvrijeme eliminacije iznosi 3 – 5 sati, što upućuje na sporiji povratak u centralni odjeljak (www.halmed.hr).

U odnosu na ostale intravenske anestetike, depresija kardiovaskularnog i respiratornog sustava je minimalna. Može suprimirati funkciju kore nadbubrežne žlijezde inhibicijom enzima bitnog za pretvorbu kolesterola u kortizol (Katzung, 2018; Khan i sur., 2014).

4.1.3.1.4. KETAMIN

Ketamin je jedini intravenski anestetik koji osim anestetskog ima i analgetsko djelovanje. Nakon davanja jednokratne doze, trajanje anestezije je oko 10 minuta, a analgetički učinak ima do 40 minuta (Mion i Villeveille, 2013; Bačić i sur., 2003). Kratko vrijeme djelovanja može se objasniti lipofilnošću ketamina zbog čega se redistribuira u periferne odjeljke. Na proteine plazme veže se oko 12 % ketamina. Metabolizmom u jetri najvećim dijelom nastaje aktivni metabolit norketamin, a izlučuje se putem mokraće i žuči. Vrijeme polueliminacije iznosi oko 3 sata (Khan i sur., 2014).

Za razliku od ostalih intravenskih anestetika, ketamin stimulira kardiovaskularni sustav i djeluje bronhodilatacijski. Zbog povećavanja protoka krvi u mozgu i intrakranijalnog tlaka, primjena kod bolesnika s povećanim intrakranijalnim tlakom je kontraindicirana. Uzrokuje stanje tzv. disocijativne anestezije u kojem pacijent može ostati svjestan (npr. oči ostaju otvorene, očuvani

su refleksi gutanja i kontrakcije mišića), ali nema reakcije na bol (Khan i sur., 2014; Mion i Villevieille, 2013).

4.1.3.2. BENZODIAZEPINI

Učinci benzodiazepina uključuju anksiolizu, sedaciju i anterogradnu amneziju što ih čini lijekovima izbora u preanestetskoj medikaciji. Također izazivaju relaksaciju mišića, a imaju i antikonvulzivno djelovanje. Diazepam se ne otapa u vodi pa se koristi otopljen u organskom otapalu, što može uzrokovati bol i iritaciju na mjestu primjene. Za razliku od diazepama, midazolam je topljiv u vodi pa mu je podnošljivost bolja te se njegova primjena preferira. Zbog visoke lipofilnosti, benzodiazepini lako prolaze krvno-moždanu barijeru (Katzung, 2018; Bačić i sur. 2003). Za poništavanje djelovanja benzodiazepina može se primijeniti kompetitivni antagonist flumazenil (www.halmed.hr). Protok krvi kroz mozak kod primjene benzodiazepina je smanjen. Izazivaju i pad krvnog tlaka te depresiju disanja (Bačić i sur., 2003).

4.1.3.2.1. MIDAZOLAM

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

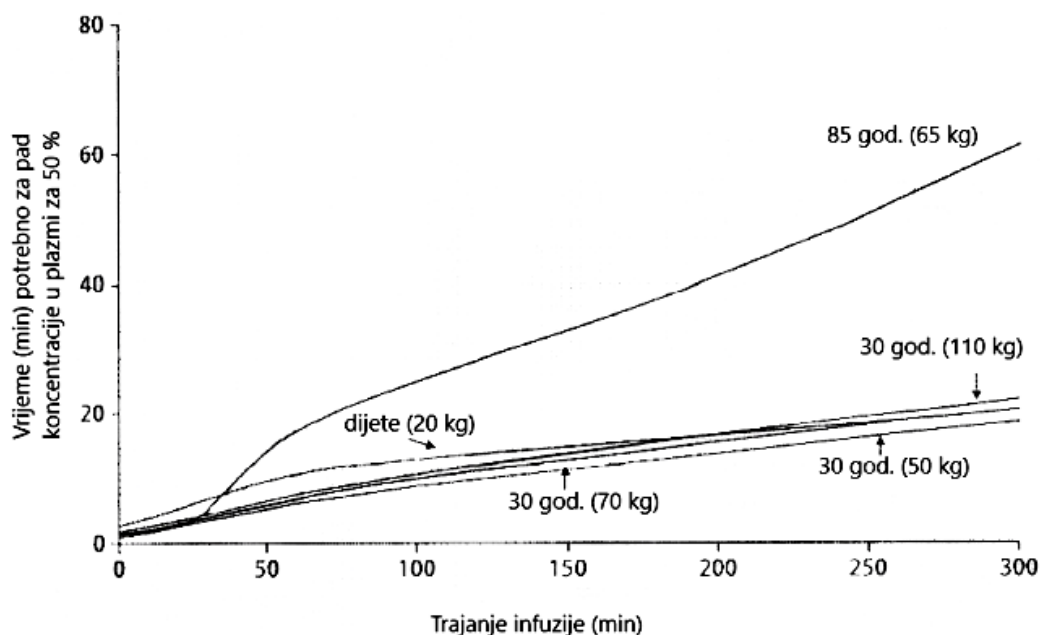
4.1.3.2.2. DIAZEPAM

Diazepam spada u dugodjelujuće benzodiazepine. Kao i midazolam, veže se za proteine plazme u visokom postotku. Metabolizmom u jetri nastaju aktivni metaboliti N-desmetildiazepam, temazepam i oksazepam. Eliminacija se odvija u dvije faze, a poluvrijeme eliminacije u drugoj fazi može biti do 48 sati. Izlučuju se uglavnom putem mokraćne (www.halmed.hr). U usporedbi s midazolamom, zbog duljeg zadržavanja oporavak kod primjene diazepama je sporiji (Bačić i sur, 2003).

4.1.3.3. SPECIFIČNOSTI PRIMJENE KOD BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Doza tiopentala potrebna za indukciju anestezije kod starijih osoba se smanjuje. Istraživanja su pokazala da su razlog povećane osjetljivosti na tiopental promjene u farmakokinetici, a ne u farmakodinamici (Vuyk, 2003). Veća osjetljivost rezultat je smanjenog inicijalnog volumena distribucije. Što je manji inicijalni volumen distribucije, koncentracije lijeka u plazmi nakon dane doze biti će veće (Shafer, 2000; Homer i Stanski, 1985). Redistribucija tiopentala u slabije prokrvljena tkiva je također usporena. Kako bi se postigao odgovarajući odgovor, indukcijsku dozu kod starijih potrebno je smanjiti za 30 do 40 % i sporo injicirati, npr. u trajanju dužem od 30 sekundi (Jukić i sur., 2013; Herminghaus i sur., 2012). Kako se tiopental u visokom postotku veže za proteine plazme, hipoalbuminemija prisutna kod starijih osoba može povećati slobodnu frakciju lijeka (Khan i sur., 2014). Kod jednokratne doze usporeni jetreni metabolizam je manje bitan, no ako se daje infuzija tiopentala, zbog usporenog metabolizma oporavak može biti produljen (Sadean i Glass, 2003).

Kod propofola starenje zahvaća i farmakodinamiku i farmakokinetiku, a promjene su dokumentirane kod primjene jednokratne doze i infuzije propofola (Akhtar, 2018; Vuyk 2003). Farmakokinetičke studije pokazale su da kod starijih dolazi do smanjenja sistemskog klirensa, volumena centralnog odjeljka i klirensa između odjeljaka. Nadalje, zabilježeno je i da mozak starijih osoba pokazuje veću osjetljivost na propofol. Praćenjem promjena na elektroencefalogramu (EEG), ustanovljeno je da su stariji u odnosu na mlađe osobe za 30 % jače osjetljivi na djelovanje propofola. U svrhu postizanja istog anestetičkog efekta kao kod mlađih odraslih ljudi, zbog navedenih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih promjena, potrebno je kod starijih reducirati dozu otprilike 30 do 50 % (Shafer, 2000). Također je zabilježen utjecaj dobi na oporavak nakon anestezije. Opaženo je da nakon prestanka davanja infuzije propofola kod starijih sporije dolazi do 50 postotnog smanjenja plazmatskih koncentracija nego kod mlađih. Osim dobi, na redukciju koncentracije utječe i trajanje infuzije pri čemu se koncentracija još sporije smanjuje u odnosu na mlađe osobe ako je vrijeme trajanja infuzije dulje (Slika 3). Kako bi se oporavak ubrzao, prema kraju operativnog zahvata potrebno je ranije smanjiti brzinu infuzije (Herminghaus i sur., 2012).



Slika 3: Kontekst senzitivno poluvrijeme propofola (Herminghaus i sur.,2012).

Etomidat, jednako kao i tiopental, karakteriziraju farmakokinetičke promjene, dok promjene u osjetljivosti mozga nisu zabilježene (Herminghaus i sur., 2012; Arden i sur.,1986). Inicijalni volumen distribucije etomidata kod starijih osoba je smanjen što dovodi do povećane inicijalne plazmatske koncentracije. S godinama se smanjuje i klirens etomidata (Akhtar, 2018; Sadean i Glass, 2003). starijim osobama preporučuje se dati dozu od 0,15 – 0,2 mg/kg tjelesne mase, što je manje od doze za odraslu osobu koja iznosi 0,3 mg/kg tjelesne mase (www.halmed.hr). Činjenica da etomidat vrlo malo utječe na kardiovaskularni sustav čini ga prikladnim za primjenu kod starijih osoba (Silverstein i sur., 2008).

Promjene kod ketamina slabo su okarakterizirane. Kako se ketamin ekstenzivno hepatski metabolizira, može se očekivati smanjeni klirens i produljeno djelovanje lijeka (Sadean i Glass, 2003).

Doza midazolama potrebna za indukciju anestezije značajno se smanjuje s godinama. Promjene vezane uz jetru koje se događaju starenjem, kao što je usporeni protok krvi, utječu na klirens midazolama. Studije su pokazale da se klirens midazolama kod osamdesetogodišnjaka smanjuje oko 30 % u odnosu na osobu starosti od oko 20 godina (Sadean i Glass, 2003; Shafer 2000). Redukcija klirensa zabilježena je u više slučajeva kod muškaraca nego kod žena (Hämmerlein i sur.,1998). Također, zabilježena je i povećana osjetljivost mozga starijih osoba na midazolam,

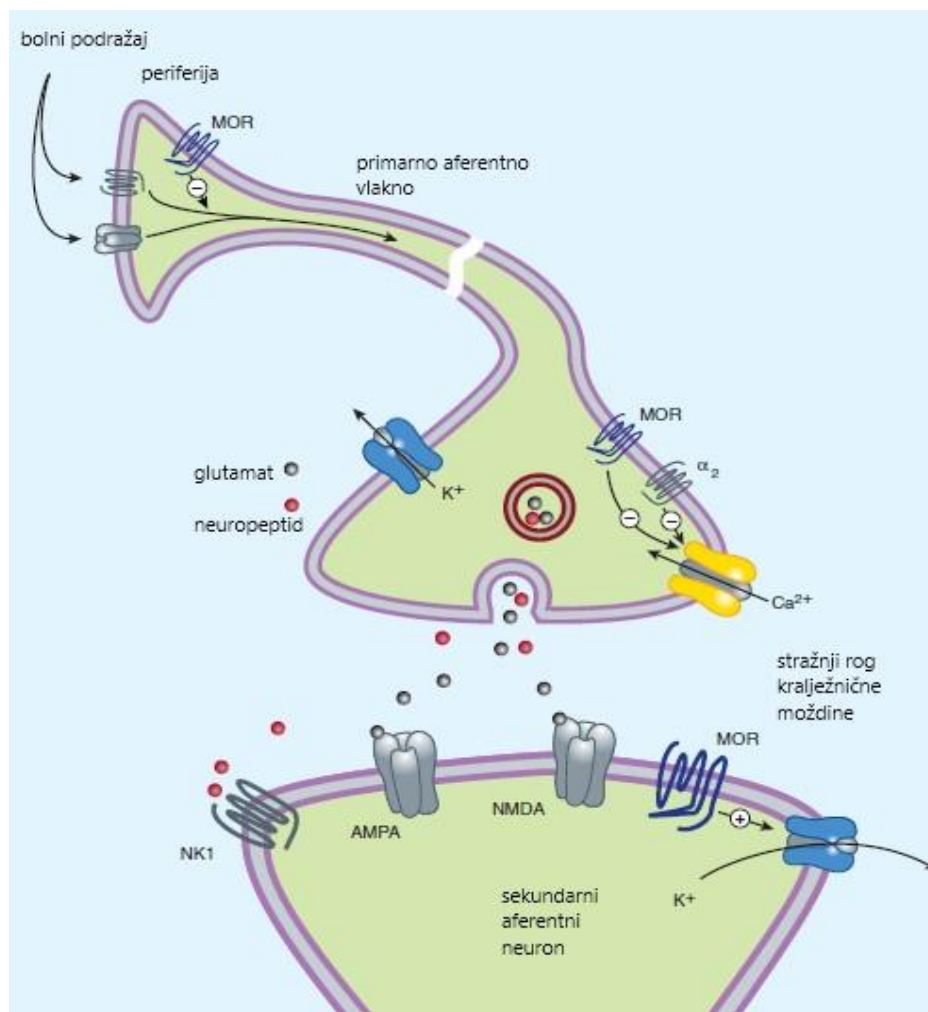
no mehanizmi odgovorni za farmakodinamičke promjene nisu poznati. Uzimajući u obzir promjene u farmakokinetici i farmakodinamici, kod starijih se preporučuje redukcija doze midazolama potrebna za prosječnu odraslu osobu za otprilike 75 % (Vuyk, 2003; Shafer, 2000; Hämmerlein i sur.,1998).

Diazepam se također hepatski metabolizira što rezultira smanjenim klirensom. Kod dugotrajnije primjene dolazi do akumulacije lijeka čime se produžuje vrijeme oporavka (Sadean i Glass, 2003; Macolić Šarinić, 2002). Uobičajenu dozu od 0,2 mg/kg za odrasle je kod starijih bolesnika potrebno prepoloviti (www.halmed.hr).

4.2. OPIOIDNI ANALGETICI

4.2.1. MEHANIZAM DJELOVANJA

Opioidni analgetici svojim vezanjem na receptore u mozgu i leđnoj moždini utječu na prijenos bolnih impulsa u središnjem živčanom sustavu, smanjuju i moduliraju bol. Presinaptički djeluju na način da zatvaraju kalcijeve kanale i smanjuju otpuštanje neurotransmitera kao što su glutamat i acetilkolin, a postsinaptički otvaraju kalijeve kanale i hiperpolariziraju neurone. Također, prijenos bolnog podražaja može se zaustaviti djelovanjem preko receptora na periferiji (Slika 4) (Mimica Matanović, 2014; Jukić i sur.,2013).



Slika 4: Mehanizam djelovanja opioidnih analgetika (Katzung, 2018).

Opioidni receptori mogu se podijeliti u tri glavne skupine: μ (mi), κ (kapa) i δ (delta). Većina opioidnih analgetika djeluje preko μ receptora. Aktivacijom μ receptora postižu se

supraskinalna i spinalna analgezija i sedacija, ali i glavni nepoželjni učinci kao što su depresija disanja, euforija, mučnina, povraćanje, tolerancija i ovisnost. Stimulacijom κ receptora dolazi do analgezije, slabije respiratorne depresije u odnosu na μ receptore, također do disforije i halucinacija. Vežanjem opioida na δ receptore postiže se analgezija i oslobađanje neurotransmitora (Katzung 2018; Mimica Matanović, 2014).

4.2.2. DJELOVANJE NA ORGANSKE SUSTAVE

4.2.2.1. CENTRALNI UČINCI

Ublažavanje boli, euforija i sedacija rezultat su djelovanja u središnjem živčanom sustavu. Sedacija više dolazi do izražaja kod osoba starije životne dobi. Također, svi opioidi dovode do depresije disanja ovisne o dozi što rezultira smanjenim odgovorom na ugljikov dioksid. Zbog supresije kašlja može doći do nakupljanja sekreta u dišnim putevima. Kod brze intravenske primjene fentanila, sufentanila, afentanila i remifentanila javlja se rigidnost trupa, što može dovesti do smetnji disanja. Opioidni analgetici također mogu uzrokovati mučninu i povraćanje te suženje zjenica (Katzung 2018; Mimica Matanović, 2014).

4.2.2.2. PERIFERNI UČINCI

Konstipacija uzrokovana opioidnim analgeticima rezultat je djelovanja na opioidne receptore u enteričkom živčanom sustavu, ali i u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Smanjuju se peristaltičke kontrakcije, a s druge strane dolazi do pojačanog tonusa mišića gastrointestinalnog sustava. Dolazi do odgođenog pražnjenja želuca i usporenog crijevnog tranzita (Leppert, 2012). Kontrakcije glatkih mišića u bilijarnom sustavu mogu dovesti do bilijarnih kolika. Posljedica smanjenog bubrežnog protoka krvi je smanjena bubrežna funkcija, također povećavaju tonus mokraćnog mjehura i mokraćovoda, dolazi do retencije urina, odnosno pogoršanja grčeva nastalih zbog mokraćnih kamenaca. Crvenilo i svrbež uzrokovani opioidima pojavljuju se kao posljedica perifernog otpuštanja histamina te djelovanja u SŽS-u (Mimica Matanović, 2014; Chau i sur., 2008).

4.2.3. FARMAKOKINETIKA

Opioidi su topljivi u lipidima i brzo se raspodjeljuju iz krvotoka u dobro prokrvljena tkiva (mozak, pluća, jetra, bubrezi). Iako je masno tkivo slabo prokrvljeno, kod primjene jako velikih doza može doći do akumulacije lipofilnih opioida. Svi se u velikom postotku vežu za proteine plazme. Fentanil, alfentanil i sufentanil razgrađuju se u oksidacijskoj fazi hepatičkog metabolizma, a ester remifentanil hidrolizira djelovanjem esteraza. Uglavnom se izlučuju mokraćom, manjim dijelom nepromijenjeni. Najkraće vrijeme polueliminacije ima remifentanil, a najdulje fentanil (Jukić i sur. 2013).

4.2.4. PREGLED OPIOIDNIH ANALGETIKA

Opioidni analgetici mogu se primijeniti kod uvoda u anesteziju i za održavanje anestezije. Njihovim korištenjem osigurava se analgezija i sedacija, a primjenjuju se i u kombinacijama s općim i lokalnim anestheticima te sedativima. Kombinacije omogućavaju sniženje minimalne alveolarne koncentracije kod inhalacijskih, odnosno ED₅₀ (doza pri kojoj 50 % populacije pokazuje odgovor) kod intravenskih anestetika. Najčešće se koriste sintetski opioidi fentanil, alfentanil, sufentanil i remifentanil (Jukić i sur.,2013).

Tablica 6: Svojstva opioidnih analgetika (Katzung, 2018).

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

4.2.4.1. FENTANIL

Fentanil se u manjim dozama primjenjuje za postizanje analgezije kod kratkih kirurških zahvata. Kako razina analgezije ovisi o dozi, primjenom većih koncentracija postiže se jači učinak potreban kod duljih i bolnijih zahvata. Za premedikaciju se može primijeniti intramuskularno 45 minuta prije početka anestezije u dozi do 100 mikrograma. U anesteziji se upotrebljavaju doze veće od 200 mikrograma (www.halmed.hr). Nakon intravenske primjene,

početak djelovanja nastupa brzo, a maksimalni učinak uočava se nakon nekoliko minuta. Kod jednokratne primjene doze od 100 mikrograma, postiže se trajanje analgezije od oko 30 minuta. Učinak kod intramuskularne primjene nastupa sporije, a traje 1 – 2 sata (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

4.2.4.2. ALFENTANIL

Alfentanil ima 5 – 8 puta slabije djelovanje od fentanila. Djelovanje mu je brže i kraće nego kod fentanila (Stanski, 1987). Može se primjenjivati bolusno i u obliku infuzije prije ili tijekom anestezije (www.medscape.com).

4.2.4.3. SUFENTANIL

Sufentanil se može primijeniti kod uvoda u anesteziju i za održavanje, a doziranje se prilagođava ovisno o dozi anestetika s kojim se kombinira i vrsti te trajanju kirurškog zahvata. U usporedbi s fentanilom djeluje 7 – 8 jače, veće je terapijske širine, početak djelovanja i buđenje iz anestezije nastupa brže (Jukić i sur.,2013; www.halmed.hr).

4.2.4.4. REMIFENTANIL

Remifentanil je opioidni analgetik čije djelovanje nastupa veoma brzo, nakon otprilike 1 minute, a djelovanje završava nakon 3 – 10 minuta (Scott i Perry, 2005) . Za razliku od drugih opioida, čak i nakon dulje primjene učinak se brzo gubi (Beers i Camporesi, 2004). Metabolizira se nespecifičnim esterazama u krvi i tkivima pri čemu nastaju metaboliti u obliku karboksilne kiseline. Ne metabolizira se plazmatskim kolinesterazama pa deficit enzima ne utječe na njega (Pitsiu i sur., 2004). Kao i ostali opioidi, može se primijeniti intravenski za indukciju ili održavanje anestezije, a zbog kratkog djelovanja tijekom anestezije primjenjuje se samo u kontinuiranoj infuziji (www.medscape.com).

4.2.5. SPECIFIČNOSTI PRIMJENE KOD BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Iako kod starijih osoba dolazi do brojnih fizioloških promjena, značajne promjene u farmakokinetici fentanila uglavnom nisu zabilježene. Jedna studija pokazala je da se klirens

fentanila smanjuje kod odraslih (Bentley i sur., 1982). Iako se fentanil metabolizira u jetri, značajne razlike klirensa u odnosu na mlađe osobe u kasnijim istraživanjima nisu zabilježene (Singelton i sur., 1988; Scott i Stanski 1987). Mjerenjem promjena na EEG-u pokazano je da se osjetljivost mozga starenjem mijenja. Primjećeno je da se kod starijih C_{50} (koncentracija povezana s 50 %-tnom EEG depresijom) smanjuje za približno 50 %. Prema tome, pretpostavljeno je da veća potentnost fentanila kod starijih proizlazi iz farmakodinamičkih promjena. Kako bi se postigao isti efekt kao i kod mladih osoba, preporuka je smanjiti dozu fentanila za pola. Ista redukcija doze zbog povećane osjetljivosti mozga preporučuje se i kod alfentanila (Akhtar, 2018; Sadean i Glass, 2003; Scott i Stanski 1987).

Istraživanja vezana uz sufentanil pokazala su da dolazi do smanjenja volumena centralnog odjeljka kod starijih pacijenata, no poluvrijeme eliminacije, klirens i volumen distribucije bili su slični kod starijih i mlađih. Međutim, primijećeno je da je kod starijih osoba povećana osjetljivost na sufentanil. Na kraju istraživanja potreba za primjenom naloksona kod starijih bila je češća nego kod mlađih što dovodi do zaključka da su promjene u farmakodinamici značajnije, kao što je slučaj i s fentanilom i alfentanilom (Shafer, 2000; Gepts i sur., 1995; Matteo i sur., 1990).

Kod remifentanila je zabilježen utjecaj dobi i na farmakodinamiku i farmakokinetiku. Smanjenje C_{50} za 50 % upućuje na otprilike dvostruko veću potentnost kod starijih osoba nego kod mlađih. Farmakokinetičke studije su pokazale da se volumen centralnog odjeljka između 20. i 80. godine smanjuje za oko 20 %. Dolazi i do smanjenja klirensa za 30 %. Kod prosječne odrasle osobe je za početak djelovanja bilo potrebno oko 90 sekundi, dok je kod starijih djelovanje nastupilo nakon 2-3 minute. Zbog navedenih promjena preporuka je smanjiti dozu za 50 % kod starijih, a brzinu infuzije na 1/3 brzine koja se primjenjuje kod mladih ljudi (Akhtar, 2018; Spanjer i sur., 2011). Iako remifentanil ima kratko kontekst-senzitivno poluvrijeme i buđenje kod gerijatrijskih pacijenata je tek neznatno odgođeno, treba uzeti u obzir veće varijacije kod pojedinaca u padu koncentracije u odnosu na mlađe. Stoga se preporuča prema kraju operativnog zahvata smanjiti brzinu infuzije (Herminghaus i sur., 2012).

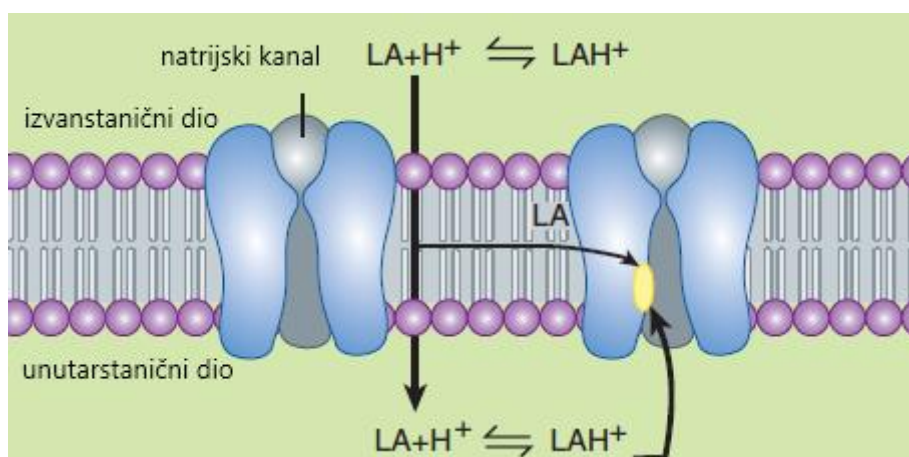
4.3. LOKALNI ANESTETICI

4.3.1. MEHANIZAM DJELOVANJA

Glavni mehanizam kojim djeluju lokalni anestetici je blokiranje natrijskih kanala ovisnih o naponu, koji su potrebni za stvaranje akcijskog potencijala (Yanagidate i Strichartz, 2007).

Transmembranski potencijal stanice u mirovanju je negativan (od -90 do -60 mV). Stimulacijom neurona dolazi do otvaranja kanala i ulaza natrijevih iona u stanicu, čime transmembranski potencijal raste prema pozitivnijoj vrijednosti i dolazi do depolarizacije. Nakon ove promjene, natrijevi kanali prelaze u inaktivno stanje, a otvaraju se kalijevi kanali. Kalij izlazi iz stanice što repolarizira membranu i vraća natrijeve kanale u stanje mirovanja (Katzung, 2018; Becker i Reed, 2012).

Lokalni anestetici reverzibilno se vežu za receptore s unutrašnje strane natrijskog kanala čime onemogućavaju ulaz natrija u stanice tijekom depolarizacije (Becker i Reed, 2012; www.medscape.com). U neioniziranom, lipofilnom obliku difundiraju kroz fosfolipidnu membranu, u unutrašnjosti stanice dolazi do ionizacije i u tom obliku vežu se na kanale (Slika 5) (French i Sharp, 2012). Kako se koncentracija lokalnog anestetika na mjestu primjene povećava, dolazi do povećavanja praga za ekscitaciju i usporenog provođenja impulsa. Blokiranjem sve većeg broja natrijskih kanala, sposobnost provođenja se na kraju gubi (Katzung, 2018).



Slika 5: Put lokalnog anestetika do mjesta djelovanja (Katzung, 2018).

4.3.2. FARMAKOKINETIKA

Cilj lokalnih anestetika je postići što veću koncentraciju na mjestu primjene, a što manju u krvotoku kako bi se izbjegli neželjeni učinci. U ovom slučaju farmakokinetički procesi važniji su za prestanak djelovanja (Nešković, 2014; Bačić i sur, 2003).

Na sistemsku apsorpciju anestetika utječu mjesto primjene, doza koja se primjenjuje, fizikalno-kemijska svojstva lijeka i dodatak vazokonstriktora. Veća prokrvljenost mjesta primjene rezultirati će većom koncentracijom u krvi. Nasuprot tome, veća količina masnog tkiva omogućava akumulaciju anestetika i apsorpcija u krvotok će biti sporija. S ciljem smanjenja sistemske apsorpcije u kombinaciji s lokalnim anestetikom može se primijeniti vazokonstriktor, uglavnom adrenalin (Katzung, 2018; Bačić i sur.,2003). Osim smanjenja neželjenih učinaka, primjenom adrenalina produljuje se djelovanje anestetika i smanjuje krvarenje na mjestu kirurškog zahvata (Nešković, 2014). Kad dođe do apsorpcije, prvo se raspodjeljuju u prokrvljenije organe kao što su mozak, srce, jetra i bubrezi, a zatim redistribuiraju u slabije prokrvljena mjesta kao što su mišići i masno tkivo. Amidi se metaboliziraju hidrolizom amidne veze u jetri, dok se esterski anestetici brzo razgrađuju plazmatskim i jetrenim kolinesterazama. Najbrži metabolizam ima lidokain, dok se bupivakain i ropivakain metaboliziraju sporije. Produkti metabolizma izlučuju se urinom (Katzung, 2018).

4.3.3. PREGLED LOKALNIH ANESTETIKA

4.3.3.1. LIDOKAIN

Lidokain je amidni anestetik brzog djelovanja. Za početak djelovanja potrebno mu je 30 do 60 sekundi, a učinak, ovisno o načinu primjene, može trajati od 30 minuta do 3 sata. Osim u lokalnoj anesteziji i analgeziji, upotrebljava se i kao antiaritmik (Francetić i sur., 2015; www.halmed.hr).

4.3.3.2. BUPIVAKAIN / LEVOBUPIVAKAIN

Levobupivakain je S izomer bupivakaina i u usporedbi s bupivakainom manje je toksičan (Francetić i sur., 2015). Amidni je anestetik i analgetik dugog djelovanja. Djelovanje kod epiduralne primjene nastupa nakon 10 do 15 minuta, a može trajati do 9 sati . Indiciran je kod

većih (npr. carski rez) i kod manjih zahvata (u kirurgiji oka). Kao analgetik najčešće se koristi u liječenju postoperativne boli i za porođajnu analgeziju (www.halmed.hr).

4.3.3. ROPIVAKAIN

Ropivakain je amidni anestetik dugog djelovanja, manje lipofilan nego bupivakain. Zbog navedenog, manje penetrira kroz mijelinizirana motorna vlakna i dovodi do manje motorne blokade, što je korisno kada motorna blokada nije poželjna. Također, rizik kardiotoksičnosti i neurotoksičnosti je manji (Kuthiala i Chaudhary, 2011). U usporedbi s bupivakainom, djelovanje ropivakaina također započinje nakon 15 minuta, ali trajanje učinka kod epiduralne primjene je kraće i iznosi oko 5 sati (www.halmed.hr).

4.3.4. TOKSIČNOST LOKALNIH ANESTETIKA

Visoka koncentracija lokalnog anestetika u krvi, izazvana nenamjernim apliciranjem anestetika u arteriju ili venu kod izvođenja bloka te apsorpcijom iz epiduralnog ili perineuralnog prostora, može dovesti do neželjenih učinaka kao što su neurotoksičnost ili kardiovaskularna toksičnost. Moguće su i alergijske reakcije, osobito kod esterskih lijekova čijim metabolizmom nastaje p-aminobenzojeva kiselina odgovorna za alergijske reakcije (Sekimoto i sur., 2017; Nešković, 2014; Ažman i sur., 2011).

Depresijom inhibicijskih putova lokalni anestetici dovode do nesmetane aktivnosti ekscitacijskih neuralnih putova. Simptomi koji se mogu pojaviti zbog toksičnog djelovanja na SŽS su metalni okus u ustima, utrnutost jezika, pospanost, lagana glavobolja, vidni i slušni poremećaji, a kod većih koncentracija može doći do konvulzija (El-Boghdadly i sur., 2018; Sekimoto i sur., 2018). Lokalni anestetici inhibiraju natrijske kanale u srcu, a pri vrlo visokim koncentracijama mogu blokirati i kalcijске kanale što rezultira poremećajem provođenja, smanjenjem kontraktilnosti miokarda i perifernog vaskularnog otpora (El-Boghdadly i sur., 2018; Katzung, 2018). Dolazi do hipotenzije, bradikardije i aritmije (Sekimoto i sur., 2017).

U visokim koncentracijama svi lokalni anestetici mogu djelovati izravno neurotoksično. Osim o koncentraciji, neurotoksično djelovanje ovisi i o vremenu izlaganja (Verlinde i sur., 2016). Može se javiti prolazna bol u leđima, a pretpostavlja se da je posljedica akumulacije anestetika u donjem dijelu kralješnice (Katzung, 2018).

4.3.5. SPECIFIČNOSTI PRIMJENE KOD BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

U usporedbi s mlađim osobama, razina analgezije kod starijih tijekom epiduralne i spinalne anestezije veća je od očekivane (Gragasin i sur., 2017; Sadean i Glass, 2003; Vuyk, 2003). Manji broj neurona kralježnične moždine, smanjena brzina provodljivosti perifernih živaca, degeneracija mijelinskih ovojnica, promjene u anatomiji kralješnice i međukralježničnih otvora uzrok su promjena u farmakologiji lokalnih anestetika (Veering, 2011; Vuyk, 2003). Stupanj blokade kod epiduralnog i spinalnog davanja lokalnog anestetika veći je kod starijih, što se pripisuje smanjenom propuštanju lokalnog anestetika zbog suženja međukralježničnih otvora. Također, zabilježeno je da djelovanje nastupa ranije. Kod perifernog živčanog bloka trajanje senzornog i motičnog bloka je dulje, što se smatra posljedicom promjena u mijelinizaciji i provodljivosti perifernih živaca (Potočnik i Janković, 2018, Vuyk, 2003). Zbog navedenih promjena, dozu lokalnog anestetika potrebnu za postizanje istog efekta kod starijih kao kod mlađih potrebno je reducirati (Spanjer i sur., 2011; Sadean i Glass, 2003).

Promjene u strukturi i funkciji organa i tkiva utječu na farmakokinetiku lokalnih anestetika nakon njihove sistemske apsorpcije. Starenjem se smanjuje klirens bupivakaina, a vrijeme polueliminacije povećava (Sadean i Glass, 2003; Veering i sur., 1987). Istraživanja su pokazala isto i za ropivakain. Smanjeni metabolizam može se objasniti manjom aktivnosti enzima ili smanjenim hepatskim protokom krvi (Spanjer, 2011). Studija na lidokainu pokazala je da dolazi do smanjenja klirensa kod muškaraca starije dobi, dok kod žena promjena nije bila zabilježena (Abernethy i Greenblatt, 1983). Kod primjene navedenih anestetika potrebno je uzeti u obzir smanjeni klirens jer davanje višestrukih injekcija ili kontinuirana epiduralna infuzija može dovesti do njihove akumulacije, čime se povećava mogućnost razvoja neželjenih učinaka (Veering, 2011).

Osim kod kirurških zahvata, regionalna anestezija koristi se i u terapiji postoperativne boli, što je posebno korisno kod pacijenata starije životne dobi. Upotrebom regionalne anestezije izbjegavaju se visoke doze opioidnih analgetika, a ujedno se smanjuje rizik njihovih nuspojava (Kakkar, 2017).

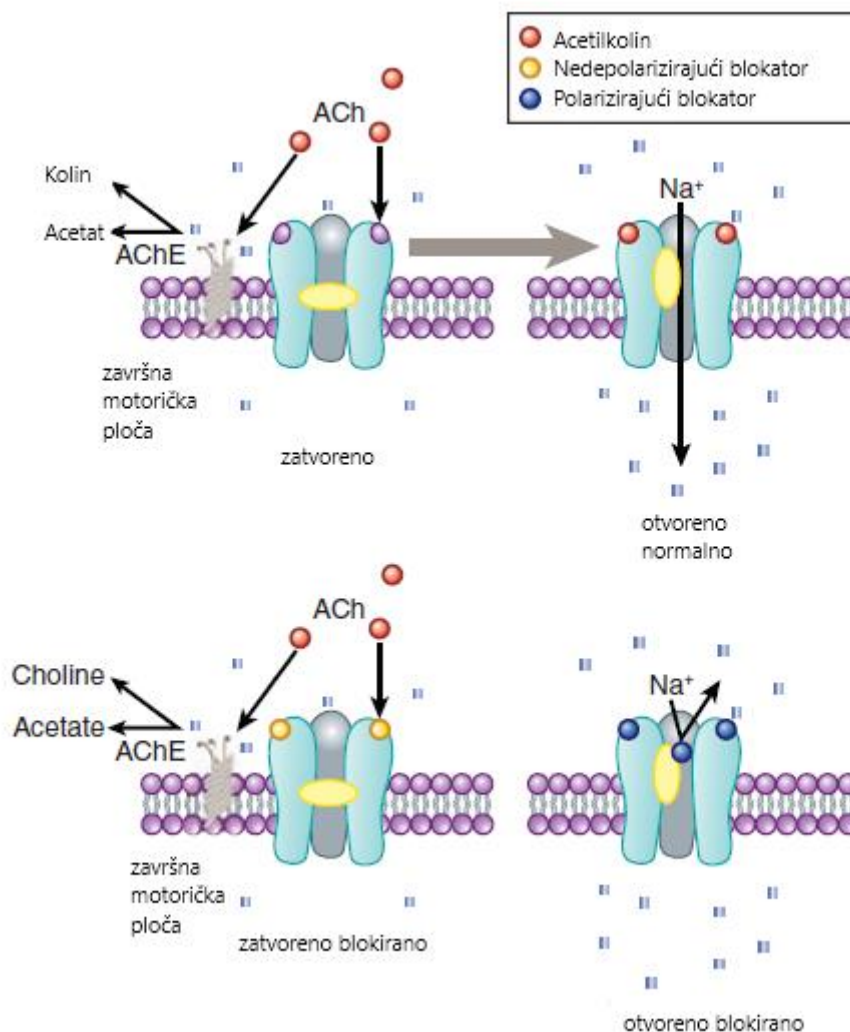
4.4. NEUROMUSKULARNI BLOKATORI

Neuromuskularni blokatori su lijekovi koji ometaju prijenos živčanih impulsa na skeletnom neuromuskularnom spoju. Mogu se podijeliti u dvije osnovne skupine: depolarizirajuće (sukcinitilolin) i nedepolarizirajuće blokatore (atrakurij, rokuronij, vekuronij). U općoj anesteziji koriste se za olakšavanje endotrahealne intubacije i postizanje relaksacije skeletnih mišića tijekom kirurških zahvata (Bowman, 2006; www.drugbank.ca).

4.4.1. MEHANIZAM DJELOVANJA

Depolarizirajući neuromuskularni blokatori djeluju kao agonisti nikotinskih receptora, no u usporedbi s acetilkolinom djelovanje im je produljeno. Jedini depolarizirajući blokator koji se primjenjuje je sukcinilkolin. Veže se na nikotinski receptor, otvara kanal i dovodi do depolarizacije. Nakon toga kanal prelazi u inaktivirano stanje, a za reaktivaciju je potrebno vraćanje membranskog potencijala na prvotnu vrijednost. Zbog nemogućnosti metaboliziranja sukcinilkolina acetilkolinesterazom, membrane ostaju duže vrijeme depolarizirane, receptori inaktivirani i prijenos impulsa onemogućen što dovodi do mlohavosti mišića (Appiah-Ankam i Hunter, 2004). Nakon nekog vremena dolazi do repolarizacije, ali membrana se teško ponovno depolarizira jer je desenzitizirana. Mehanizam desenzitizacije još nije jasan (Katzung, 2018). U kasnijoj fazi membranski potencijal se vraća prema razini u stanju mirovanja, no blokada je još uvijek prisutna (Appiah-Ankam i Hunter, 2004).

Nedepolarizirajući neuromuskularni blokatori djeluju kao antagonisti, natječu se s acetilkolinom za vezno mjesto na postsinaptičkom nikotinskom receptoru. Vežanje antagonista na receptor onemogućava pristup acetilkolina bitnog za depolarizaciju (Slika 6) (Appiah-Ankam i Hunter, 2004).



Slika 6: Interakcija lijekova s receptorom za acetilkolin (Katzung, 2018).

4.4.2. FARMAKOKINETIKA

Sukcinilkolin se brzo hidrolizira plazmatskom pseudokolinesterazom do sukcinilmonokolina čija svojstva muskularne blokade nisu značajna pa djelovanje prestaje nakon 12 – 15 minuta. Sukcinilmonokolin se dalje metabolizira do sukcinata i kolina (Appiah-Ankam i Hunter, 2004; www.drugs.com). Zbog velikog kapaciteta hidrolize početne koncentracije sukcinilkolina, plazmatska pseudokolinesteraza određuje koliko će lijeka doći do mjesta djelovanja. U neuromišićnom spoju kolinesteraza nije prisutna, pa se djelovanje prekida difuzijom u ekstracelularni prostor (Katzung, 2018).

Zbog ioniziranosti nedepolarizirajući kompetitivni blokatori teže prolaze membrane i volumen distribucije im je mali pa se brzo raspodjeljuju. Mogu se metabolizirati u jetri, a dio se izlučuje nepromijenjen bubrezima (Jukić, 2013; Katzung, 2018). Metabolizam atrakurija ne ovisi o

renalnoj i hepatičkoj funkciji jer se metabolizira hidrolizom nespecifičnim esterazama, a podliježe i Hofmannovoj eliminaciji, spontanoj neenzimskoj kemijskoj razgradnji. Produkt razgradnje je laudanosin, terciarni amin koji prolazi krvno-moždanu barijeru (Butterworth i sur.,2013).

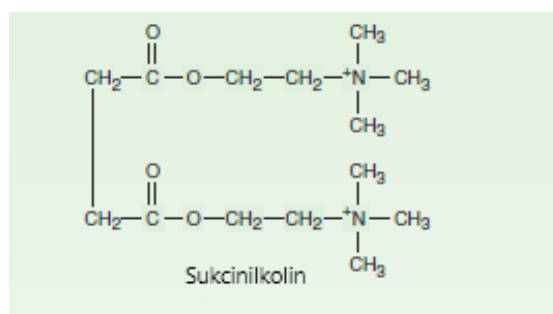
Tablica 7: Farmakološka svojstva neuromuskularnih blokatora (Katzung, 2018).

LIJEK	ELIMINACIJA	TRAJANJE UČINKA (min)	POTENTNOST (prema tubokurarinu)
IZOKINOLINSKI DERIVATI			
Atrakurij	spontana	20 - 35	1,5
Cisatrakurij	spontana	25 - 44	1,5
STEROIDNI DERIVATI			
Rokuronij	jetra (75-90 %) i bubreg	20 - 35	0,8
Vekuronij	jetra (75-90 %) i bubreg	25 - 40	6

4.4.3. PREGLED BLOKATORA NEUROMUSKULARNE VEZE

4.4.3.1. SUKCINILKOLIN

Sukcinilkolin je kratkodjelujući depolarizirajući mišićni blokator, indiciran kao dodatak kod opće anestezije (www.drugs.com). Građen je od dvije molekule acetilkolina koje su međusobno spojene metilnom skupinom acetata (Slika 7) (Bačić i sur.,2003).



Slika 7: Struktura sukcinilkolina (Katzung, 2018).

Brojni neželjeni učinci zabilježeni su nakon upotrebe sukcinilkolina. Zbog stimulacije muskarinskih receptora u srcu može dovesti do bradikardije. Nakon operativnog zahvata može se javiti bol u mišićima, a sukcinilkolin je i okidač za malignu hipertermiju. Moguća je pojava povišenog intraokularnog i intrakranijalnog tlaka, kao i alergijskih reakcija (Carev i sur., 2010; Appiah-Ankam i Hunter, 2004).

4.4.3.2. ATRAKURIJ

Atrakurij, derivat benzilizokinolina, je nedepolarizirajući neuromuskularni blokator srednje dugog djelovanja. Nakon intubacijske doze djelovanja nastupa kroz 3 minute, a traje 20 do 35 minuta (www.drugs.com). Nema direktan učinak na kardiovaskularni sustav, no izaziva otpuštanje histamina što može dovesti do smanjenja krvnog tlaka (Appiah-Ankam i Hunter, 2004). Prilagodba doze kod bolesnika s bubrežnom i jetrenom bolešću nije potrebna (www.medscape.com).

Cisatrakurij je stereoizomer atrakurija. Djeluje četiri puta jače od atrakurija i ne utječe na kardiovaskularni sustav jer ne izaziva otpuštanje histamina (Kim JH i sur., 2016).

4.4.3.3. ROKURONIJ

Rokuronij je steroidni mišićni relaksans srednje dugog djelovanja. Kao i drugi blokatori, indiciran je kao dodatak općoj anesteziji s ciljem olakšavanja intubacije kod uvoda u anesteziju i za izazivanje opuštanja mišića kod kirurškog zahvata. Ako se koristi u kombinaciji s inhalacijskim anestheticima, potrebno je smanjiti dozu ili brzinu infuzije jer inhalacijski anestetici pojačavaju djelovanje neuromuskularnih blokatora (www.halmed.hr). Brže djeluje nego vekuronij (unutar 90 sekundi), ali je 6 do 7 puta slabiji. Zbog brzog djelovanja može se koristiti kao zamjena sukcinilkolinu. Vjerojatnost izazivanja anafilaktičke reakcije je veća nego kod vekuronija (Appiah-Ankam i Hunter, 2004).

4.4.3.4. VEKURONIJ

Vekuronij ne uzrokuje otpuštanje histamina i nema direktnih efekata na kardiovaskularni sistem (Appiah-Ankam i Hunter, 2004). Srednje dugog je djelovanja, u usporedbi s rokuronijem djeluje kasnije, ali duže (Atherton i Hunter, 1999). Početak djelovanja vidi se nakon 3 minute, a do prestanka učinka dolazi nakon 25 do 40 minuta (www.drugs.com). Deacetilacijom u jetri

nastaje aktivni metabolit 3-desacetilvekuronij koji pokazuje otprilike 80 % učinka vekuronija (Appiah-Ankam i Hunter, 2004).

4.4.4. PONIŠTAVANJE NEUROMUSKULARNOG BLOKA

Za prekid djelovanja nedepolarizirajućih neuromuskularnih blokatora koriste se inhibitori acetilkolinesteraze neostigmin, piridostigmin i edrofonij. Inhibicijom enzima acetilkolinesteraze povećava se koncentracija acetilkolina na neuromuskularnom spoju (Katzung, 2018). Nedostatak im je spori nastup djelovanja s nepotpunim poništavanjem bloka (Kvolik i sur.,2011).

Noviji lijek kojim se postiže brza i uspješna reverzija neuromuskularnog bloka (čak i kod primjene rokuronija i vekuronija) je ciklodekstrin sugamadeks. Vanjski dio molekule je hidrofilan, dok je u unutrašnjosti lipofilan što omogućuje stvaranje kompleksa s neuromišićnim blokatorima koji se izlučuju putem bubrega. Smanjuje se koncentracija slobodnog relaksansa u plazmi, ubrzava otpuštanje s receptora i omogućava vezanje acetilkolina na receptore što rezultira povlačenjem neuromuskularnog bloka (Nguyen-Lee i sur., 2018; Kvolik i sur.,2011).

4.4.5. SPECIFIČNOSTI PRIMJENE U BOLESNIKA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Veća osjetljivost osoba starije životne dobi na neuromuskularne blokatore posljedica je promjena uglavnom vezanih uz farmakokinetiku (Lee i sur.,2016). Svi mišićni relaksansi (osim atrakurija i cisatrankurija) pokazuju produljeno djelovanje kod osoba starije životne dobi (Kumra, 2008; Kanonidou i Karystianou, 2007).

Smanjena razina plazmatske kolinesteraze kod starijih rezultira smanjenom brzinom hidrolize sukcinilkolina. Zbog smanjene hidrolize dolazi do produljenog djelovanja lijeka (Lee i sur.,2016; Sadean i Glass, 2003).

Atrakurij se metabolizira na više načina. Spontana degradacija odvija se hidrolizom pomoću nespecifičnih esteraza i Hofmannovom degradacijom. Kod ta dva metabolička puta ne dolazi do promjena uzrokovanih starenjem (Lee i sur.,2016; Shafer, 2000). Nadalje, dio atrakurija metabolizira se u jetri, a izlučuje se renalno. Starenjem se klirens smanjuje, a vrijeme

polueliminacije produljuje, no prema istraživanjima te farmakokinetičke promjene nisu klinički značajne (Lee i sur.,2016). Farmakodinamika atrakurija s godinama se ne mijenja (Sadean i Glass, 2003).

Cisatrakurij se najvećim dijelom metabolizira Hofmannovom razgradnjom pa metabolizam nije zahvaćen promjenama (Shafer, 2000). Istraživanje vezano uz trajanje djelovanja cisatrakurija, rokuronija i vekuronija pokazalo je da je kod cisatrakurija varijabilnost među pacijentima najmanja što ga čini pouzdanim (Arain i sur., 2005). Također, zbog gotovo nikakvih neželjenih kardiovaskularnih učinaka smatra se najprikladnijim neuromuskularnim blokatorom za stariju populaciju (Lee i sur.,2016).

Vekuronij se primarno metabolizira u jetri. Starenjem dolazi do smanjenja hepatičkog protoka krvi i glomeruarne filtracije što dovodi do smanjenja klirensa. Volumen distribucije lijeka je blago smanjen (Lee i sur.,2016; Sadean i Glass, 2003). U usporedbi s mlađim osobama, primjena vekuronija kod starijih zahtijeva smanjenje brzine infuzije za 30 %. Nakon prestanka davanja lijeka, oporavak kod starije populacije traje 30 – 40 % duže (Shafer, 2000).

Rokuronij se eliminira slično kao i vekuronij i također pokazuje farmakokinetičke promjene. U usporedbi s odraslim osobama u četrdesetima, starenjem dolazi do smanjenja klirensa približno za 30 % što rezultira produljenim djelovanjem. Zabilježeno je i sporije nastupanje djelovanja zbog smanjenog minutnog volumena kod starijih (Lee i sur., 2016; Herminghaus i sur.,2012).

5. ZAKLJUČCI

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

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

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

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

6. LITERATURA

Abernethy DR, Greenblatt DJ. Impairment of lidocaine clearance in elderly male subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1983, 5, 1093-1096.

Akhtar S. Pharmacological considerations in the elderly. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31, 11-18.

Alfentanil, Medscape, <https://reference.medscape.com/drug/alfenta-alfentanil-343309#0>, pristupljeno 28.4.2019.

Anaesthesia in the elderly, 2006.,
<https://www.anaesthesiauk.com/article.aspx?articleid=100679>, pristupljeno 6.5.2019.

Anectine, Clinical Pharmacology, 2018., <https://www.drugs.com/pro/anectine.html#s-34090-1>, pristupljeno 3.5.2019.

Apaurin 10 mg/2 ml otopina za injekciju, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED,
<http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-13-02-170.pdf>, pristupljeno 26.4.2019.

Appiah-Ankam J, Hunter JM. Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. *CEACCP*, 2004, 4, 2-7.

Arain SR, Kern S, Ficke DJ, Ebert TJ. Variability of duration of action of neuromuscular-blocking drugs in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005, 49, 312-315.

Aranake A, Mashour GA, Avidan MS. Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia*, 2013, 68, 512-522.

Arden JR, Holley FO, Stanski DR. Increased sensitivity to etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response. *Anesthesiology*, 1986, 65, 19-27.

Atherton DP, Hunter JM. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 36, 169-189.

Atracurium, Medscape, <https://reference.medscape.com/drug/atracurium-343103#0>, pristupljeno 3.5.2019.

Atracurium, Clinical Pharmacology, 2019, <https://www.drugs.com/ppa/atracurium.html>, pristupljeno 3.5.2019.

- Ažman J, Horvat M, Frkovic V. Toksičnost lokalnih anestetika. *Acta anaesthesiologica Croatica*, 2011, 8, 33-36.
- Bačić A i sur. Anesteziologija, intenzivno liječenje i reanimatologija. Split, Chrono, 2003, str. 27-31, 35-38, 51-57, 72-90, 67-101, 273-278, 295-300.
- Becker DE, Reed KL. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. *Anesth Prog*, 2012, 59, 90-102.
- Becker DE, Rosenberg M. Nitrous oxide and the inhalation anesthetics. *Anesth Prog*, 2008, 55, 124-131.
- Beers R, Camporesi E. Remifentanil update: clinical science and utility. *CNS Drugs*, 2004, 18, 1085-1104.
- Bentley JB, Borel JD, Nenad RE Jr., Gillespie TJ. Age and fentanyl pharmacokinetics. *Anesth Analg*, 1982, 61, 968-971.
- Bowman WC. Neuromuscular block. *Br J Pharmacol*, 2006, 147, 277-286.
- Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. New York, Mc Graw-Hill, 2013, str. 159-160, 166, 168-169, 216.
- Carev M, Karanović N, Ujević A, Kardum G, Čengić V, Funck N, Čulić N, Račić G, Đogaš Z. Uporaba sukcinilkolina među hrvatskim anesteziolozima – je li taj lijek zaista odbačen?. *Liječ Vjesn*, 2010, 132, 8-13.
- Chau DL, Walker V, Pai L, Cho LM. Opiates and elderly: use and side effects. *Clin Interv Aging*, 2008, 3, 273-278.
- Chirocaine 5 mg/ml otopina za injekciju/koncentrat za otopinu za infuziju, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-13-02-497.pdf, pristupljeno 6.5.2019.
- Conzen P, Peter K. Inhalation anaesthesia at the extremes of age: geriatric anaesthesia. *Anaesthesia*, 1995, 50, 29-33.
- Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2004, 2, 274 – 302.

Duraković Z i sur. Gerijatrija: medicina starije dobi. Zagreb, C.T. – Poslovne informacije, 2007, str. 15-19, 257-265, 350-357.

Duraković Z, Vitezić D. Pharmacodynamics and pharmacokinetics in the elderly. *Period Biol*, 2013, 115, 517-520.

Dušični oksidul Messer, medicinski plin, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-02-08.pdf>, pristupljeno 23.4.2019.

Dwyer RC, Fee JP, Howard PJ, Clarke RS. Arterial wash-in of halotane and isoflurane in young and elderly adult patients. *Br J Anaesth*, 1991, 66, 572-579.

Eger EI. Age, minimum alveolar anesthetic concentration, and minimum alveolar anesthetic concentration-awake. *Anesth Analg*, 2001, 93, 947-953.

El-Boghdadly K, Pawa A, Chin KJ. Local anesthetic systemic toxicity: current perspectives. *Local Reg Anesth*, 2018, 11, 35-44.

Esmeron 10 mg/ml otopina za injekciju/infuziju, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, http://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-02-379.pdf, pristupljeno 3.5.2019.

Factors affect anes depth, *Open Anesthesia*, 2013, https://www.openanesthesia.org/aba_factors_affect_anes_depth/, pristupljeno 6.5.2019.

Fentanyl 50 mikrograma/ml otopina za injekciju, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, http://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-414.pdf, pristupljeno 28.4.2019.

Fentanyl, Compound Summary, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/fentanyl>, pristupljeno 28.4.2019.

Fischer B. Benefits, risks and best practice in regional anaesthesia. *Period Biol*, 2011, 113, 125-128.

Flumazenil B. Braun 0,1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, http://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-513.pdf, pristupljeno 26.4.2019.

Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik: 7.izdanje. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 30, 605, 607.

- French J, Sharp LM. Local anaesthetics. *Ann R Coll Surg Engl*, 2012, 94, 76-80.
- Gepts E, Shafer SL, Camu F, Stanski DR, Woestenborghs R, Van Peer A, Heykants JJ. Linearity of pharmacokinetics and model estimation of sufentanil. *Anesthesiology*, 1995, 83, 1194-1204.
- Gragasin FS, Tsui BCH. Local and regional anesthesia in the elderly. U: Complications of regional anesthesia. Finucane BT, Tsui BCH, urednici, New York, Springer, 2017, str. 287-301.
- Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2013, str. 469.
- Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. *Clin Pharmacokinet*, 1998, 35, 49-64.
- Herminghaus A, Löser S, Wilhelm W. Anästhesie bei geriatrischen Patienten. *Der Anaesthetist*, 2012, 61, 363-374.
- Homer TD, Stanski DR. The effect of increasing age on thiopental disposition and anesthetic requirement. *Anesthesiology*, 1985, 62, 714-724.
- Hypnomidate 2 mg/ml otopina za injekciju, uputa o lijeku, HALMED, http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-411.pdf, pristupljeno 25.4.2019.
- Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. Klinička anesteziologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2013, str. 3-4, 74-76, 82-84, 98-105, 110-114, 118-119, 122, 138-142, 148-157, 948-951
- Kakkar B. Geriatric anesthesia. *Anesth Commun*, 2017, 1, 1-7.
- Kanonidou Z, Karystianou G. Anesthesia for the elderly. *Hippokratia*, 2007, 11, 175-177.
- Kapoor MC, Vakamudi M. Desflurane – Revisited. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2012, 28, 92-100.
- Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, New York, Mc Graw-Hill, 2018, str. 387, 440 – 456, 461-463, 467-469, 476-480, 484, 553-557, 560-562.

- Kenney WL, Munce TA. Aging and human temperature regulation. *J Appl Physiol*, 2003, 2598-2603.
- Kettner SC, Wilschke H, Marhofer P. Does regional anaesthesia really improve outcome?. *Br J Anaesth*, 2011, 107, 90-95.
- Khan KS, Hayes I, Buggy DJ. Pharmacology of anaesthetic agents I: intravenous anaesthetic agents. *Br J Anaesth CEACCP*, 2014, 14, 100-105.
- Khan KS, Hayes I, Buggy DJ. Pharmacology of anaesthetic agents II: inhalation anaesthetic agents. *Br J Anaesth CEACCP*, 2014, 14, 106-111.
- Kharasch ED. Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg*, 1995, 81, 27-38
- Kim JH, Lee YC, Lee SI, Park SY, Choi SR, Lee JH, Chung CJ, Lee SC. Effective doses of cisatracurium in the adult and the elderly. *Korean J Anesthesiol*, 2016, 69, 453-459.
- Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther*, 2008, 24, 95-106.
- Kruijt Spanjer MR, Bakker NA, Absalom AR. Pharmacology in the elderly and newer anaesthesia drugs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2011, 25, 355-365.
- Kumra VP. Issues in geriatric anaesthesia. *SAARC J Anaesth*, 2008, 1, 39-49.
- Kurth MJ, Yokoi T, Gershwin ME. Halothane-induced hepatitis: paradigm or paradox for drug-induced liver injury. *Hepatology*, 2014, 60, 1473-1475.
- Kuthiala G, Chaudhary G. Ropivacaine: A review of its pharmacology and clinical use. *Indian J Anaesth*, 2011, 55, 104-110.
- Kvolik S, Ikić V, Jukić M. Sugamadeks, novi antagonist mišićnih relaksatora. *Liječ Vjesn*, 2011, 133, 3-4.
- Law LS, Lo EA, Gan TJ. Xenon Anesthesia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg*, 2016, 122, 678-697.

Lee LA, Athanassoglou V, Pandit JJ. Neuromuscular blockade in the elderly patient. *J Pain Res*, 2016, 9, 437-444.

Leppert W. The impact of opioid analgesics on the gastrointestinal tract function and the current management possibilities. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2012, 16, 125-131.

Lidokain B. Braun 20 mg/ml otopina za injekciju ili infuziju, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-11-01-412.pdf, pristupljeno 6.5.2019.

Local Anaesthetics, Mechanism of Action, Medscape, 2017, <https://emedicine.medscape.com/article/873879-overview#a2>, pristupljeno 29.4.2019.

Luckey AE, Parsa CJ. Fluid and Electrolytes in the Aged. *Arch Surg*, 2003, 138, 1055-1060.

Macolić Šarinić V. Primjena lijekova u starijoj životnoj dobi. *Medicus*, 2002, 11, 93-99.

Matteo RS, Schwartz AE, Ornstein E, Young WL, Chang WJ. Pharmacokinetics of sufentanil in the elderly surgical patient. *Can J Anaesth*, 1990, 37, 852-856.

Mendes FF, Gomes ME. Xenon: pharmacology and clinical use. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003, 53, 535-542.

Midazolam B. Braun 1 mg/ml otopina za injekciju/infuziju, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-17-02-414.pdf, pristupljeno 26.4.2019.

Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Young WL. Miller's Anesthesia, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 2015, str. 658-660, 665-667, 2418-2419.

Mimica Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus*, 2014, 23, 31-46.

Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19, 370-380.

Nešković V. Farmakologija i farmakokinetika lokalnih anestetika. *Serb J Anesth Intensive Ther*, 2014, 36, 223-231.

Neuromuscular blocking agents, <https://www.drugbank.ca/categories/DBCAT000511>, pristupljeno 1.5.2019.

Nguyen-Lee J, Moreland N, Sadoughi A, Borna R, Salehi A, Jahr JS. Sugammadex: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Curr Anesthesiol Rep*, 2018, 8, 168-177.

Nickalls RWD, Mapleson WW. Age-related iso-MAC charts for isoflurane, sevoflurane and desflurane in man. *Br J Anaesth*, 2003, 91, 170-174.

Novak-Jankovič V. Regional anaesthesia for the elderly patients. *Period Biol*, 2013, 115, 119-123.

Pitsiu M, Wilmer A, Bodenham A, Breen DP, Bach V, Bonde JW, Kessler PA, Albrecht S, Fisher GH, Kirkham AN. Pharmacokinetics of remifentanil and its major metabolite, remifentanil acid, in ICU patients with renal impairment. *Br J Anaesth*, 2004, 92, 493-503 .

Remifentanil, Medscape, <https://reference.medscape.com/drug/ultiva-remifentanil-343316>, pristupljeno 28.4.2019.

Rissman RA, Mobley WC. Implications for treatment: GABA_A receptors in aging, Down syndrome and Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2011, 117, 613-622.

Ropivacaine Molteni 2 mg/ml otopina za infuziju, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, http://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-02-401.pdf, prisupljeno 6.5.2019.

Sadean MR, Glass PSA. Pharmacokinetics in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2003, 17, 191-205.

Schmucker DL. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly. *Drugs aging*, 2001, 18, 837-851.

Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther*, 1987, 240, 159-166.

Scott LJ, Perry CM. Remifentanil: a review of its use during the induction and maintenance of general anaesthesia. *Drugs*, 2005, 65, 1793-1823.

Sekimoto K, Tobe M, Saito S. Local anesthetic toxicity: acute and chronic management. *Acute Med Surg*, 2017, 4, 152-160.

Sevofluran Baxter 100 % para inhalata, tekućina, uputa o lijeku, HALMED, http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/PIL_UP-I-530-09-10-01-630.pdf, pristupljeno 24.4.2019.

Shafer SL. The pharmacology of anesthetic drugs in elderly patients. *Anesthesiol Clin North Am*, 2000, 18, 1-29.

Silverstein JH, Rooke GA, Reves JG, McLeskey CH. Geriatric Anesthesiology. New York, Springer, 2008, str. 241, 252-256.

Singleton MA, Rosen JI, Fisher DM. Pharmacokinetics of fentanyl in the elderly. *Br J Anaesth*, 1988, 60, 619-622.

Sofentil 5 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju; Sofentil 50 mikrograma/ml otopina za injekciju/infuziju, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, http://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-17-01-283-284-15321.pdf, pristupljeno 28.4.2019.

Stanski DR. The clinical pharmacology of alfentanil. *Eur J Anaesthesiol Suppl*, 1987, 1, 3-11.

Local Anesthetics, Anesthesia Key, 2016, <https://aneskey.com/local-anesthetics-2/>, pristupljeno 6.5.2019.

Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*, 2003, 38, 843-853.

Urwin SC, Parker MJ, Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: a meta-analysis of randomised trials. *Br J Anaesth*, 2000, 84, 450-455.

Vecuronium, 2019, <https://www.drugs.com/ppa/vecuronium.html>, pristupljeno 3.5.2019.

Veering B. Regional anaesthesia in the elderly. *Euroanaesthesia*, Amsterdam, 2011, 1-4.

Veering BT, Burm AG, van Kleef JW, Hennis PJ, Spierdijk J. Epidural anesthesia with bupivacaine: effects of age on neural blockade and pharmacokinetics. *Anesth Analg*, 1987, 66, 589-593.

Verlinde M, Hollmann MW, Stevens MF, Hermanns H, Werdehausen R, Lirk P. Local anesthetic-induced neurotoxicity. *Int J Mol Sci*, 2016, 17, 339.

Vuyk J. Pharmacodynamics in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2003, 17, 207-218.

Yanagitate F, Strichartz GR. Local anesthetics. *Handb Exp Pharmacol*, 2007, 177, 95-127.

7. SAŽETAK / SUMMARY

SAŽETAK

Anestezija je postupak kojim se pacijent dovodi u stanje neosjetljivosti. Razlikujemo opću i lokalnu, odnosno regionalnu anesteziju. Opći anestetici mogu se podijeliti na inhalacijske i intravenske, a osim njih u anesteziji se koriste opioidni analgetici i neuromuskularni blokatori. Kad god je moguće, preferira se regionalna anestezija, osobito kod starije populacije. Starijom populacijom smatraju se svi ljudi stariji od 65 godina. Starenje je progresivni proces karakteriziran promjenama u strukturi i funkciji organa i tkiva. Najznačajnije promjene događaju se u kardiovaskularnom, respiratornom, živčanom i hepatorenalnom sustavu. Također se smanjuje sposobnost regulacije tjelesne temperature što predstavlja problem tijekom kirurških zahvata. Farmakodinamske i farmakokinetičke karakteristike lijekova mogu se mijenjati, što dovodi do veće osjetljivosti gerijatrijskih pacijenata na anestetike, čime se povećava rizik za pojavu neželjenih učinaka. Za postizanje istog kliničkog efekta kao kod mlađih osoba, potrebna je redukcija doze općih i lokalnih anestetika, opioidnih analgetika, sedativa i neuromuskularnih blokatora.

SUMMARY

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

**8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA
/ BASIC DOCUMENTATION CARD**

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

FARMAKOTERAPIJSKE SPECIFIČNOSTI NAJČEŠĆIH ANESTETIKA U OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

Eva Perčić

SAŽETAK

Anestezija je postupak kojim se pacijent dovodi u stanje neosjetljivosti. Razlikujemo opću i lokalnu, odnosno regionalnu anesteziju. Opći anestetici mogu se podijeliti na inhalacijske i intravenske, a osim njih u anesteziji se koriste opioidni analgetici i neuromuskularni blokatori. Kad god je moguće, preferira se regionalna anestezija, osobito kod starije populacije. Starijom populacijom smatraju se svi ljudi stariji od 65 godina. Starenje je progresivni proces karakteriziran promjenama u strukturi i funkciji organa i tkiva. Najznačajnije promjene događaju se u kardiovaskularnom, respiratornom, živčanom i hepatorenalnom sustavu. Također se smanjuje sposobnost regulacije tjelesne temperature što predstavlja problem tijekom kirurških zahvata. Farmakodinamske i farmakokinetičke karakteristike lijekova mogu se mijenjati, što dovodi do veće osjetljivosti gerijatrijskih pacijenata na anestetike, čime se povećava rizik za pojavu neželjenih učinaka. Za postizanje istog kliničkog efekta kao kod mlađih osoba, potrebna je redukcija doze općih i lokalnih anestetika, opioidnih analgetika, sedativa i neuromuskularnih blokatora.

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

Rad sadrži: 62 stranice, 7 slika, 7 tablica i 106 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: anestezija, starija životna dob, gerijatrijska anestezija, farmakodinamika i farmakokinetika anestetika

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Komentor: **Dr.sc. Jasminka Peršec**, *docentica, Sveučilište u Zagrebu Stomatološki fakultet i Klinička bolnica Dubrava*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Jasminka Peršec, *docentica, Sveučilište u Zagrebu Stomatološki fakultet i Klinička bolnica Dubrava*

Dr. sc. Ana-Marija Domijan, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: lipanj 2019.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

PHARMACOTHERAPEUTIC SPECIFICITIES OF THE MOST COMMON ANESTHETIC IN THE ELDERLY

Eva Perčić

SUMMARY

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

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

Thesis includes: 62 pages, 7 figures, 7 table and 106 references. Original is in Croatian language.

Keywords: anaesthesia, elderly, geriatric anaesthesia, pharmacodynamics and pharmacokinetics of anaesthetics

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

Co-mentor: **Jasminka Peršec, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb School of Dental Medicine and University Hospital Dubrava

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

Jasminka Peršec, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb School of Dental Medicine and University Hospital Dubrava

Ana-Marija Domijan, Ph.D. Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2019.