Interakcije lokalnih anestetika s najčešće propisivanom terapijom

Brkić, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:163:708551

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Matea Šoštarić

Interakcije lokalnih anestetika s najčešće propisivanom terapijom

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2020.

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.

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Petri Turčić i komentorici doc. dr. sc. Jasminki Peršec na strpljenju, uloženom trudu i savjetima tijekom izrade ovog rada.

Također zahvaljujem svojim kolegama i kolegicama uz koje je svaki dan tijekom ovih godina studiranja bio ljepši.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima, sestri i zaručniku na ogromnoj podršci i ljubavi koju su mi pružili i koja me oblikovala u osobu kakva sam danas.

SADRŽAJ:

1. UVOD ... 5

1.1. DEFINICIJA I VRSTE ANESTEZIJE ... 6
1.2. NAČINI PRIMJENE LOKALNE ANESTEZIJE ... 6
1.2.1. TOPIKALNA (POVRŠINSKA) ANESTEZIJA ... 6
1.2.2. INFILTRACIJSKA ANESTEZIJA ... 7
1.2.3. INTRAVENSKA REGIONALNA ANESTEZIJA (BIEROV BLOK) ... 7
1.2.4. ANESTEZIJA PERIFERNIH ŽIVACA I ŽIVČANIH SPLETOVA ... 7
1.2.5. SUBARAHNOIDALNA ANESTEZIJA ... 7
1.2.6. EPIDURALNA ANESTEZIJA ... 8
1.2.7. KAUDALNA ANESTEZIJA ... 8
1.3. PREDNOSTI I NEDOSTACI LOKALNE ANESTEZIJE ... 9
1.4. LOKALNI ANESTETICI ... 10
1.5. VAZOKONSTRIKTORI ... 11

2. OBRAZLOŽENJE TEME ... 12

3. MATERIJALI I METODE ... 14

4. REZULTATI I RASPRAVA ... 16

4.1. INTERAKCIJE LIJEKOVA ... 17
4.1.1. DEFINICIJA INTERAKCIJA ... 17
4.1.2. PODJELA INTERAKCIJA ... 17
4.1.2.1. FARMAKOKINETIČKE INTERAKCIJE ... 17
4.1.2.1.1. INTERAKCIJE U APSORPCIJI ... 17
4.1.2.1.2. INTERAKCIJE U DISTRIBUCIJI ... 18
4.1.2.1.3. INTERAKCIJE U METABOLIZMU ... 18
4.1.2.1.4. INTERAKCIJE U IZLUČIVANJU ... 18
4.1.2.2. FARMAKODINAMIČKE INTERAKCIJE ... 18
4.1.2.2.1. ANTAGONIZAM LIJEKOVA ... 19
4.1.2.2.2. SINERGIZAM LIJEKOVA ... 19
4.1.2.2.3. PROMJENE U TRANSPORTNOM MEHANIZMU LIJEKOVA ... 19
4.1.2.2.4. INTERAKCIJE UZROKOVANE POREMEĆAJIMA RAVNOTEŽE ELEKTROLITA ... 19
4.2. LOKALNI ANESTETICI ... 20
4.2.1. MEHANIZAM DJELOVANJA ... 20
4.2.2. FARMAKOKINETIKA ... 21
4.2.2.1. APSORPCIJA ... 21
4.2.2.2. DISTRIBUCIJA ... 22
4.2.2.3. METABOLIZAM I IZLUČIVANJE ... 22
4.2.3. TOKSIČNOST LOKALNIH ANESTETIKA ... 22
4.2.4. PREGLED LOKALNIH ANESTETIKA ... 24
4.2.4.1. ARTIKAIN ... 24
4.2.4.2. BENZOKAIN ... 24
4.2.4.3. BUPIVAKAIN/LEVOBUPIVAKAIN ... 24
4.2.4.4. KLOROPROKAIN ... 24
4.2.4.5. LIDOKAIN ... 25
4.2.4.6. ROPIVAKAIN ... 25
4.2.5. NAJČEŠĆE INTERAKCIJE S LOKALNIM ANESTETICIMA ... 25
4.2.5.1. INTERAKCIJA IZMEĐU RAZLIČITIH LOKALNIH ANESTETIKA ... 25
4.2.5.2. INTERAKCIJA LOKALNIH ANESTETIKA I BENZODIAZEPINA ... 26
4.2.5.3. INTERKCIJA ESTERSKIH LOKALNIH ANESTETIKA SA SULFONAMIDIMA ... 26
4.2.5.4. INTERAKCIJA AMIDNIH LOKALNIH ANESTETIKA S PROPRANOLOLOM ... 26
4.3. VAZOKONSTRIKTORI ... 27
4.3.1. MEHANIZAM DJELOVANJA ... 27
4.3.2. PREGLED VAZOKONSTRIKTORA ... 28
4.3.2.1. ADRENALIN (EPINEFRIN) ... 28
4.3.3. NAJČEŠĆE INTERAKCIJE S ADRENALINOM ... 29
4.3.3.1. INTERAKCIJA ADRENALINA I NESELEKTIVNIH BETA BLOKATORA ... 29

4.3.3.2. INTERAKCIJA ADRENALINA I ANTIDEPRESIVA ... 29
4.3.3.3. INTERAKCIJA ADRENALINA I FENOTIAZINA ... 29
4.3.3.4. OSTALE INTERAKCIJE S ADRENALINOM ... 30

5. ZAKLJUČCI ... 31

6. LITERATURA ... 33

7. SAŽETAK / SUMMARY ... 37

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA I VRSTE ANESTEZIJE

Anestezija je postupak izazivanja neosjetljivosti (Carev i sur., 2016.). Riječ anestezija nastala je prijevodom grčke riječi anaisthesis koja u doslovnom prijevodu znači bez osjeta (grč. (an-) = bez; (aisthesis) = osjet). Postoje dvije osnovne vrste anestezije ovisno o učinku koji se postiže, a to su opća i lokalna anestezija. Glavna razlika je u tome što za vrijeme lokalne anestezije svijest bolesnika ostaje očuvana. Opća anestezija se obzirom na način primjene anestetika još može podijeliti na intravensku i inhalacijsku dok se za lokalnu anesteziju koja obuhvaća veći dio tijela koristi naziv regionalna anestezija. Važno je spomenuti da se često koriste kombinacije opće i lokalne anestezije.

1.2. NAČINI PRIMJENE LOKALNE ANESTEZIJE

Lokalna anestezija podrazumijeva gubitak osjeta na ograničenom području tijela (Katzung, 2018.). Gubitak osjeta postiže se reverzibilnom blokadom akcijskog potencijala duž živca (Peršec i sur., 2019.). Lokalna anestezija primjenjuje se tijekom kirurških zahvata samostalno ili u kombinaciji s općom anestezijom te za ublažavanje ili otklanjanje boli različite etiologije. Kada lokalna anestezija djeluje na većoj površini, odnosno regiji tijela, naziva se regionalnom anestezijom (Slika 1). Regionalna anestezija dijeli se prema mjestu i načinu primjene na topikalnu (površinsku), infiltracijsku, intravensku regionalnu, anesteziju perifernih živaca i živčanih spletova te neuroaksijalnu anesteziju. Neuroaksijalna anestezija se dodatno može podijeliti na epiduralnu, subarahnoidalnu i kaudalnu anesteziju (Župčić, 2016.).

1.2.1. TOPIKALNA (POVRŠINSKA) ANESTEZIJA

Djeluje na površini kože ili sluznice, a primijenjeni lokalni anestetik je najčešće u farmaceutskom obliku kreme, masti, gela, supozitorija, tekućine ili spreja. Ova vrsta anestezije koristi se za anesteziranje prije endoskopije ili intubacije te tijekom kirurških zahvata u otorinolaringologiji ili oftalmologiji. U tu svrhu koriste se lidokain, benzokain, tetrakain i kokain. Ograničenje topikalne anestezije je kratko anesteziološko i analgetsko djelovanje te se stoga često koristi u kombinaciji s općom ili lokalnom anestezijom.

1.2.2. INFILTRACIJSKA ANESTEZIJA

Postiže se injiciranjem to jest infiltracijom lokalnog anestetika direktno u tkivo. Može zahvaćati samo površinu kože, ali i dublje slojeve tkiva jer se izvodi po slojevima do željene dubine gdje će se izvesti rez. Koristi se za kirurške zahvate uha, nosa, oka, gornjih dišnih puteva te usne šupljine uključujući i stomatološke zahvate (Župčić, 2016.). Lokalni anestetici koji se koriste u ovu svrhu su lidokain, prokain i bupivakain.

1.2.3. INTRAVENSKA REGIONALNA ANESTEZIJA (BIEROV BLOK)

Izvodi se na način da se na ekstremitet postavi manžeta te se lokalni anestetik injektira u venu. Nakon uklanjanja manžete, lokalni anestetik difundira u okolno tkivo zahvaćajući pritom i periferne živce. Lijek izbora za ovu tehniku anestezije je lidokain, a koristi se još i prilokain. Intravenska regionalna anestezija koristi se za zahvate na podlaktici, šaci, stopalu i skočnom zglobu koji trajanjem ne prelaze sat vremena (Župčić, 2016.).

1.2.4. ANESTEZIJA PERIFERNIH ŽIVACA I ŽIVČANIH SPLETOVA

Lokalni anestetik injicira se supkutano što bliže živcu ili živčanom spletu čime se anestezira područje distalno od mjesta injektiranja. Pritom treba paziti da se ne pogodi živac jer je to bolno i može doći do oštećenja samog živca. Za ovu vrstu anestezije koja se često naziva i periferni živčani blok koriste se lidokain, ropivakain, bupivakain i levobupivakain. Postoji mnogo vrsta blokova koji se zovu prema dijelu tijela na koji se primjenjuju (Župčić, 2016.).

1.2.5. SUBARAHNOIDALNA ANESTEZIJA

Podrazumijeva aplikaciju lokalnog anestetika injekcijom ili putem katetera u subarahnoidalni prostor (lat. spatium subarachnoideum) koji se nalazi između paučinaste ovojnice (lat. arachnoidea mater) i meke ovojnice (lat. pia mater) te je ispunjen cerebrospinalnom tekućinom (lat. liquor cerebrospinalis). Za tu vrstu anestezije koriste se bupivakain, levobupivakain,

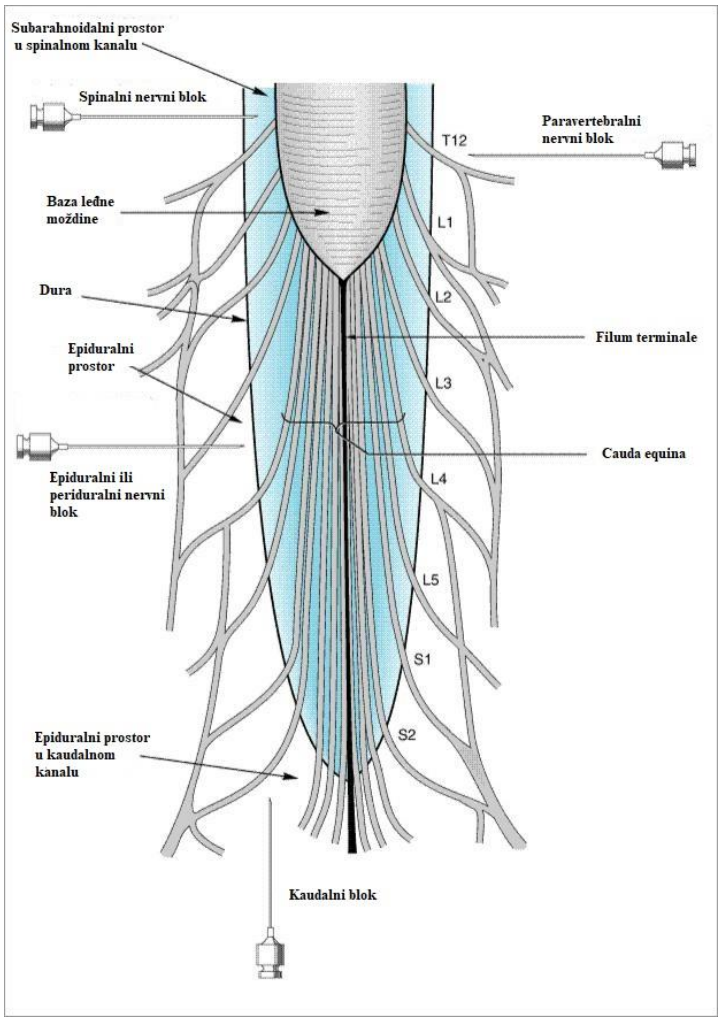
lidokain i tetrakain. Subarahnoidalna anestezija indicirana je za kirurške zahvate ispod pupka, a trajanje anestezije može se produljiti dodatkom vazokonstriktora (Župčić, 2016.)

1.2.6. EPIDURALNA ANESTEZIJA

Lokalni anestetik injicira se u epiduralni prostor koji se nalazi između kosti kralješka i tvrde ovojnice (lat. dura mater), a proteže se od velikog otvora (lat. foramen magnum) do sakralnog otvora (lat. hiatus sacralis). Moguće je postići i kontinuiranu epiduralnu anesteziju postavljanjem katetera. Epiduralna anestezija koristi se samostalno ili u kombinaciji s općom ili spinalnom anestezijom za različite kirurške zahvate te u liječenju postoperacijske i kronične boli. Lijekovi izbora su lidokain i bupivakain.

1.2.7. KAUDALNA ANESTEZIJA

Injekcijom ili postavljanjem katetera lokalni se anestetik doprema u epiduralni prostor kroz sakralni otvor (lat. hiatus sacralis). Kaudalna anestezija se koristi za kirurške zahvate na perianalnom područja i tijekom bolnih ginekoloških ili uroloških pregleda. Koriste se isti lijekovi kao i kod epiduralne anestezije.



Slika 1: Shematski prikaz mjesta aplikacije lokalnih anestetika
(https://studfile.net/preview/6011007/page:61/)

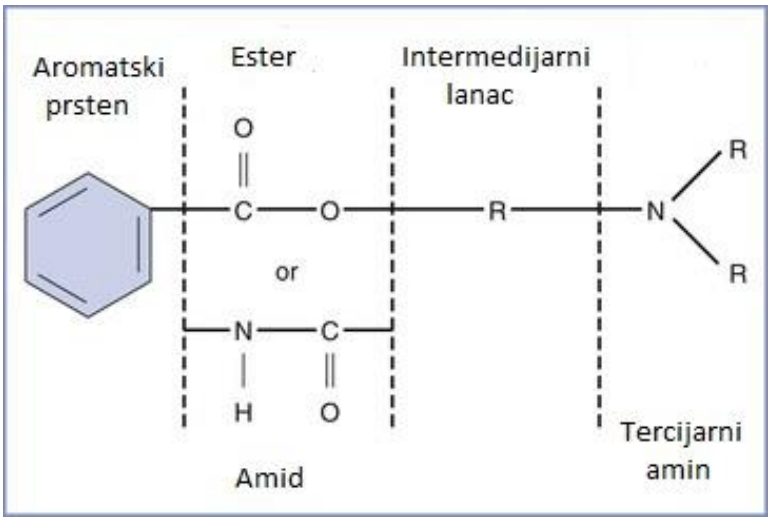
1.3. PREDNOSTI I NEDOSTACI LOKALNE ANESTEZIJE

Lokalna anestezija ima mnogo prednosti u odnosu na opću anesteziju. Najvažnija prednost je ta što se može koristiti kada je opća anestezija kontraindicirana te pacijentima omogućiti zahvat. Tijekom lokalne anestezije pacijent je budan i samostalno diše što smanjuje mogućnost plućnih komplikacija. Lokalni anestetici dobro kontroliraju bol što smanjuje potrebu za drugim analgeticima, posebice onim opioidnim (Fischer, 2011.) Manja je učestalost postoperacijske venske tromboze te je rjeđe prisutna mučnina i povraćanje nakon zahvata. Sve navedeno ubrzava proces oporavka i otpuštanja pacijenta iz bolnice. Zahvati pod lokalnom anestezijom predstavljaju manji trošak za zdravstveni sustav jer su korišteni lijekovi jeftini i nije potrebna skupa oprema prilikom izvođenja anestezije. Uzevši u obzir i kraće trajanje hospitalizacije,

lokalna anestezija predstavlja dobar omjer troškova i koristi. Glavni nedostatak lokalne anestezije je budnost i svjesnost tijekom zahvata što nekim pacijentima uzrokuje osjećaj nelagode i straha.

1.4. LOKALNI ANESTETICI

Stimulativno djelovanje lišća koke (*Erythroxylum coca*) od davnina je poznato među starosjediocima na području Anda te su oni redovito žvakali lišće te biljke. Izolacija kokaina 1860. godine bila je prvi korak ka otkriću anestetičkog djelovanja tog spoja. Već 1884. Koller je upotrijebio kokain kao lokalni anestetik tijekom oftamološkog zahvata. Najveći nedostatak kokaina je sposobnost izazivanja ovisnosti zbog čega su kasnije sintetizirani ostali lokalni anestetici, po uzoru na kokain, koji imaju bolja svojstva i ne izazivaju ovisnost. Tako je već 1905. sintetiziran prokain, prvi sintetski lokalni anestetik, a kroz godine su sintetizirani mnogi drugi danas poznati (Katzung, 2018.). Većina lokalnih anestetika sastoji se od lipofilne skupine povezane intermedijarnim lancem preko estera ili amida s ionizirajućom skupinom (Peršec i sur.,2019.). Lipofilni dio čini benzenski prsten, a ionizirajući dio najčešće tercijarni amin (Slika 2). Prema vrsti intermedijarnog lanca lokalni anestetici dijele se na aminoestere i aminoamide. Aminoesteri su supstrati plazma esteraza koje ih vrlo brzo hidroliziraju te zbog toga imaju kraće vrijeme djelovanja u usporedbi s aminoamidima. Lokalni anestetici su slabe baze kojima je pK_a između 8 i 9 zbog čega su uglavnom, ali ne potpuno ionizirani pri fiziološkom pH (Dale i sur., 2006.). Dio molekule koji ima sposobnost ioninizacije odnosno deionizacije je aminoskupina. Aktivnost lokalnih anestetika povećana je pri alkalnom pH kada je manji udio ioniziranih molekula što doprinosti lipofilnosti same molekule i olakšava prolazak kroz živčanu ovojnicu i aksonalnu membranu do mjesta djelovanja lokalnog anestetika (Dale i sur. 2006.). Prilikom lokalne upale tkiva, povećana je koncentracija mliječne kiseline što smanjuje pH te je u takvim uvjetima povećan udio ioniziranog oblika lijeka koji ne može doprijeti do mjesta djelovanja. Upravo to je razlog zašto su upalna tkiva otporna na djelovanje lokalnih anestetika. Međutim, jednom kada lokalni anestetik dospije u akson, on se u ioniziranom obliku veže na receptor. Iz navedenog zaključujemo da su za djelovanje važna oba oblika, a njihov udio ovisi o pH vrijednosti područja u koje se anestetik aplicira, ali i pKa vrijednosti pojedinog lokalnog anestetika. Radi poboljšanja stabilnosti i topljivosti lokalni anestetici često dolaze u obliku soli i to najčešće hidroklorida.



Slika 2: Opća struktura lokalnog anestetika (https://clinicalgate.com/local-anesthetics-and-opioids/)

1.5. VAZOKONSTRIKTORI

Lokalni anestetici (osim kokaina) uzrokuju vazodilataciju krvnih žila zbog čega dolazi do povećanja brzine apsorpcije lokalnog anestetika što smanjuje vrijeme njegovog djelovanja. To je prihvatljivo za kratkotrajne zahvate, ali nepoželjno za one duže. Vrijeme djelovanja lokalnog anestetika može se produljiti dodatkom vazokonstriktora. Dodani vazokonstriktor uzrokuje konstrikciju krvnih žila što posljedično smanjuje brzinu apsorpcije lokalnog anestestetika odnosno produljuje vrijeme trajanja anestezije (French i Sharp, 2012.) U kliničkoj praksi najčešće se koriste adrenalin i noradrenalin. Na tržištu postoje i kombinirani pripravci lokalnog anestetika i vazokonstriktora.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Lokalni anestetici su skupina lijekova koja je u širokoj upotrebi tijekom manjih kirurških zahvata kada je dovoljno anestezirati određeni dio tijela na kojem se zahvat izvodi, a najčešće su korišteni u stomatologiji. Osim toga, lokalni anestetici imaju i analgetsko djelovanje pa se mogu koristiti na primjer za ublažavanje postoperativnih bolova ili bolova tijekom poroda. Lokalni anestetici u pravilu imaju manje nuspojava od općih anestetika te se pacijenti koji su primili lokalnu anesteziju brže oporavljaju i otpuštaju iz bolnica od onih kojima je primijenjena opća anestezija. To je razlog zašto se lokalni anestetici primjenjuju kad god je to moguće. Ipak, lokalni anestetici mogu stupiti u interakcije s drugim lijekovima koje pacijenti uzimaju i prouzročiti različite neželjene učinke. Zato je vrlo važno poznavanje mogućih interakcija i terapije koju pacijent uzima kako ne bi do toga došlo. U ovom radu napravljen je pregled interakcija lokalnih anestetika s najčešće korištenim lijekovima u svrhu izbjegavanja mogućih interakcija.

3. MATERIJALI I METODE

Tijekom izrade ovog diplomskog rada korištena je znanstvena i stručna literatura koja uključuje udžbenike iz farmakologije i anesteziologije. Također su kao izvor informacija poslužili i znanstveni radovi objavljeni u bazama podataka uključujući PubMed i Hrčak. Ključne riječi za pretraživanje baza podataka bile su: *local anesthesia, regional anesthesia, local anesthetics, drug interactions, vasopressors, epinephrine*. Tijekom pisanja diplomskog rada korištena je baza lijekova (www.halmed.hr) i Internet stranica za provjeru interakcija lijekova (www.drugs.com). Diplomski rad napisan je u programu Microsoft Office Word 2019 (Microsoft, Seattle, WA, SAD).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. INTERAKCIJE LIJEKOVA

4.1.1. DEFINICIJA INTERAKCIJA

Interakcija lijekova je promjena učinka lijeka uzrokovana istodobnom primjenom drugog lijeka, biljnog lijeka, hrane, pića ili drugih okolišnih kemijskih agensa (Preston, 2016.). Interakcije mogu uzrokovati povećano ili smanjeno terapijsko djelovanje lijeka, ali jednako tako mogu dovesti do toksičnog djelovanja lijeka. Mogućnost interakcija je velika ukoliko pacijent uzima više vrsta lijekova (polipragmazija), a do interakcija često dolazi između lijeka propisanog za liječenje akutne bolesti i lijekova koji su prisutni u kroničnoj terapiji.

4.1.2. PODJELA INTERAKCIJA

Interakcije dijelimo obzirom na mehanizam njihova nastanka na farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije, ali je često u podlozi više mehanizama (Hodson i Whittlesea, 2018. ; Dawoud i sur., 2014.). Osim navedene podjele, interakcije se još dijele na klinički značajne i one koje to nisu. Važno je napomenuti da interakcije mogu biti i željene jer kombinacijom lijekova dolazi do boljeg učinka te se neki lijekovi ciljano koriste u kombinaciji.

4.1.2.1. FARMAKOKINETIČKE INTERAKCIJE

Farmakokinetičke interakcije su interakcije kod kojih dolazi do interakcija u procesima apsorpcije, distribucije, metabolizma ili izlučivanja lijekova. Takve interakcije su predvidljive, ali zbog razlike svakog pojedinca, nemoguće je predvidjeti njihov opseg (Hudson i Whittlesea, 2018.).

4.1.2.1.1. INTERAKCIJE U APSORPCIJI

Različiti faktori utječu na apsorpciju lijeka. Mogući mehanizmi utjecaja na apsorpciju iz gastrointestinalnog sustava su promjena pH vrijednosti, adsorpcija, keliranje, promjena motiliteta gastrointestinalnog sustava, indukcija ili inhibicija transportnih proteina ili uzrokovanje malapsorpcije (Hudson i Whittlesea, 2018.). Apsorpcija lijeka nakon topikalne primjene ovisi o mjestu primjene i fizikalno-kemijskim svojstvima primijenjenog lijeka.

4.1.2.1.2. INTERAKCIJE U DISTRIBUCIJI

Mnogi lijekovi i njihovi metaboliti čvrsto s vežu na proteine plazme. Tijekom distribucije lijekova može doći do natjecanja za vezanje na proteine plazme. Kiseli lijekovi, kao što je na primjer varfarin, vežu se na albumin, a bazični lijekovi poput lidokaina ili propranolola vežu se na α_1-kiseli glikoprotein (Hodson i Whittlesea, 2018.). Lijek je aktivan u slobodnom obliku te porastom koncentracije slobodnog lijeka u krvi mogu se javiti toksični učinci. Razlog povećanja koncentracije lijeka u krvi je istiskivanje lijeka s proteina plazme drugim lijekom koji se jače veže na proteine plazme.

4.1.2.1.3. INTERAKCIJE U METABOLIZMU

Većina lijekova metabolizira se u jetri, ali su u metabolizam lijekova uključeni i bubrezi, gastrointestinalni sustav, pluća, koža i placenta (Hodson i Whittlesea, 2018.). Najvažniji enzimi u metabolizmu lijekova su CYP enzimi. Pojedini lijekovi mogu djelovati kao induktori ili inhibitori CYP enzima. Induktori enzima smanjuju koncentraciju lijeka i smanjuju učinak lijeka dok inhibitori enzima povećavaju koncentraciju lijeka zbog čega može doći do neželjenih i toksičnih učinaka.

4.1.2.1.4. INTERAKCIJE U IZLUČIVANJU

Lijekovi se izlučuju putem urina ili žuči. Interakcije u procesu izlučivanja mogu biti posljedica u promjeni pH vrijednosti urina i reapsorpcije iz proksimalnih tubula, promjene glomerularne filtracije i tubularne sekrecije (Hudson i Whittlesea, 2018.). Primjer takve interakcije je smanjenje izlučivanja litija zbog smanjene funkcije bubrega uzrokovane primjenom indometacina.

4.1.2.2. FARMAKODINAMIČKE INTERAKCIJE

Farmakodinamičke interakcije označavaju djelovanja među lijekovima koja mogu biti smanjenja, pojačana ili neočekivana. Tijekom farmakodinamičkih interakcija ne dolazi do promjene koncentracije lijeka u tkivnoj tekućini (Dawoud i sur., 2014.)

4.1.2.2.1. ANTAGONIZAM LIJEKOVA

Interakcije antagonista su interakcije kada dva lijeka imaju suprotna djelovanja na određeni receptor (agonist i antagonist). Takva interakcija smanjuje farmakološki učinak jednog ili oba lijeka (Dawoud i sur., 2014.). Primjer takve interakcije predstavlja primjena salbutamola koji je agonist $ß_2$ adrenergičkih receptora i antagonista ß adrenoreceptora (Hodson i Whittlesea, 2018.).

4.1.2.2.2. SINERGIZAM LIJEKOVA

Istodobnom primjenom dva lijeka koji imaju sličan farmakološki učinak, njihov učinak je aditivan i povećava se farmakološki učinak (Dawoud i sur., 2014.). Primjer takve interakcije je razvoj serotoninskog sindroma do kojeg dolazi primjenom lijekova koji utječu na serotonin. Česti primjer farmakodinamičke interakcije je sinergistički učinak dvaju lijekova poput male doze opioida i male doze intravenskog anestetika propofola kojom se postiže bolja analgezija i brže buđenje nego kada se koriste veće doze bilo kojega od ovih lijekova pojedinačno. Nuspojave koje se vide pri primjeni ove kombinacije su manje nego kada se isti lijekovi primjenjuju u punoj dozi. Na isti način, sinergistički analgetski učinak mogu imati nesteroidni antireumatici s lokalnim anesteticima ili paracetamolom.

4.1.2.2.3. PROMJENE U TRANSPORTNOM MEHANIZMU LIJEKOVA

Do takvih interakcija dolazi kada jedan lijek utječe na transportni mehanizam koji koristi drugi lijek. Primjer takve interakcije je kada triciklički antidepresivi blokiraju transportni mehanizam u staničnoj stjenci te sprječavaju pristup blokatorima adrenergičkih neurona mjestima gdje je pohranjen noradrenalina i na taj način je smanjen učinak lijeka.

4.1.2.2.4. INTERAKCIJE UZROKOVANE POREMEĆAJIMA RAVNOTEŽE ELEKTROLITA

Primjer interakcije uzrokovane poremećajem elektrolita je istovremena primjena ACE inhibitora i diuretika koji štede kalij što dovodi hiperkalemije odnosno poremećena je ravnoteža elektrolita.

4.2. LOKALNI ANESTETICI

4.2.1. MEHANIZAM DJELOVANJA

Lokalni anestetici blokiraju stvaranje i širenje akcijskog potencijala sprječavajući voltažno ovisni porast provodljivosti za natrijeve ione (Dale i sur., 2006.). Sve stanične membrane u tijelu imaju Na^+/K^+ crpku koja uz pomoć energije, nastale razgradnjom adenozin trifosfata, izbacuje tri natrijeva iona iz stanice u zamjenu za dva kalijeva iona koja ulaze u stanicu. Zbog toga dolazi do stvaranja kocentracijskog gradijenta koji favorizira prijenos kalijevih iona iz unutarstaničnog u izvanstanični prostor i prijenos natrijevih iona u suprotnom smjeru. Stanična membrana je propusnija za kalijeve ione tako da je neto pozitivni naboj unutar sranice manji i to je razlog zašto je transmembranski potencijal mirovanja negativan (Butterworth i sur., 2018.). Transmembranski potencijal mirovanja za živčane stanice iznosi između -90mV i -60mV (Katzung, 2018.). Neuroni imaju kapacitet stvaranja akcijskog potencijala kada su stimulirani kemijskim, mehaničkim ili električnim podražajem. Aktivacija natrijevih kanala uzrokuje vrlo kratkotrajnu promjenu u konformaciji kanala koja omogućuje ulazak natrijevih iona i stvaranje akcijskog potencijala što dovodi do depolarizacije i porasti potencijala do +35mV. Kao rezultat depolarizacije, natrijevi se kanali inaktiviraju, a kalijevi kanali otvore. Kalij tada izlazi iz stanice što dovodi do repolarizacije membrane i povratka natrijevih kanala u stanje mirovanja (Katzung, 2018.)

O naponu ovisni natrijevi kanali su s membranom povezani proteini koji se sastoje od velike α podjedinice kroz koju natrijevi ioni prolaze i jedne ili dviju manjih ß podjedinica (Butterworth i sur., 2018.). Natrijev kanal može postojati u tri funcionalna stanja: u mirovanju, otvoren i inaktiviran (Dale i sur., 2006.). Vezanjem lokalnog anestetika na specifičnu regiju α podjedinice, onemogućena je aktivacija kanala i ulazak natrijevih iona tijekom depolarizacije. Povećanjem koncentracije lokalnog anestetika, povećan je udio natrijevih kanala za koje je vezan lokalni anestetik te stoga ne mogu provoditi natrijeve ione zbog čega dolazi do porasta praga za ekscitaciju i provođenja impulsa te se smanjuje stopa porasta i magnituda akcijskog

potencijala, a brzina provođenja impulsa se usporava (Butterworth i sur., 2018.). Daljnjim blokiranjem sve većeg broja natrijskih kanala, sposobnost provođenja se na kraju gubi (Katzung, 2018). Lokalni anestetici imaju veći afinitet vezanja za natrijske kanale u otvorenom ili inaktivnom stanju nego stanju mirovanja (Butterworth i sur., 2018.). Obzirom da depolarizacija vodi do otvaranja ili inaktivacije natrijskog kanala, tijekom depolarizacije je favorizirano vezanje lokalnih anestetika na natrijske kanale. Prolaz niza akcijskih potencijala uzrokuje frekventnu depolarizaciju i povećanje udjela natrijskih kanala koji vežu na sebe lokalni anestetik. Taj fenomen poznat je pod nazivom ovisnost o uporabi (Butterworth i sur., 2018.).

Lokalni anestetici mnogo lakše blokiraju provodljivost u živčanim vlaknima manjeg promjera nego u onima većeg promjera. Budući da nociceptivne podražaje nose Aδ-vlakna i C-vlakna koja su najmanjeg promjera, osjet bola se blokira mnogo lakše nego drugi osjeti kao što su npr. dodir, propriocepcija i dr. (Dale i sur., 2006.). Na osjetljivost živčanih vlakana osim promjera utječe i mijelinizacija odnosno mijelinizirana vlakna su osjetljivija od onih nemijeliniziranih. Općenito, najprije dolazi do blokade autonomnih zatim senzornih i na kraju motornih perifernih živčanih vlakana (Butterworth i sur., 2018.).

4.2.2. FARMAKOKINETIKA

4.2.2.1. APSORPCIJA

Apsorpcija lokalnog anestetika nakon topikalne primjene ovisi najviše o mjestu primjene. Većina mukoznih membrana predstavlja minimalnu barijeru za penetraciju lokalnog anestetika tako da je apsorpcija brza (Butterworth i sur., 2018.). Međutim, kada se lokalni anestetik nanosi na intaktnu kožu, potrebna je veća koncentracija lokalnog anestetika koji je topljiv u mastima da bi se postigla apsorpcija i djelovanje lokalnog anestetika. Za tu svrhu je razvijena eutektička mjesa lokalnih anestetika u obliku kreme (EMLA) koja sadrži prilokain i lidokain u obliku emulzije.

Sistemska apsorpcija lokalnog anestetika ovisi o mjestu primjene, dozi koja se primjenjuje, dodatku vazokonstriktora i fizikalno-kemijskim svojstvima samog lijeka. Apsorpcija i koncentracija lokalnog anestetika u krvi bit će veća kada je prokrvljenost mjesta primjene veća dok prisutnost masnog tkiva na mjestu primjene usporava apsorpciju jer lijek ima tendenciju

zadržavanja u masnom tkivu. Dodatak vazokonstiktora uz lokalni anestetik smanjuje sistemsku apsorpciju lokalnog anestetika i na taj način smanjuje mogućnost nepoželjnih učinaka.

4.2.2.2. DISTRIBUCIJA

Prokrvljeniji organi (mozak, pluća, jetra, bubrezi i srce) odgovorni su za prvotno uklanjanje lokalnog anestetika iz krvi jer se on najprije distribuira u navedene organe, a nakon toga i u ostala tkiva (Butterworth i sur., 2018.). Mišići su zbog velike ukupne mase, najveći rezervoari lokalnih anestetika, a molekule lokalnih anestetika vežu se i na proteine plazme zbog svoje lipofilnosti.

4.2.2.3. METABOLIZAM I IZLUČIVANJE

Biotransformacija i izluživanje lokalnih anestetika ovisi o kemijskoj strukturi pojedinog lokalnog anestetika, a vrlo mala količina nemetaboliziranog lijeka izlučuje se bubrezima (Butterworth i sur., 2018.). Amidi se razgrađuju u jetri, a esteri u plazmi u vodotopljivije metabolite koji se onda izlučuju urinom (Katzung, 2018.). U hidrolizi esterskog tipa sudjeluju enzimi pseudokolinesteraze, a iznimka je kokain koji se primarno hidrolizira u jetri. Amidni lokalni anestetici prolaze proces N-dealkilacije i hidoksilacije uz mikrosomalni enzim P450 u jetri. Izlučivanje nastalih vodotopljivih metabolita ovisi o renalnoj funkciji (Butterworth i sur., 2018.).

4.2.3. TOKSIČNOST LOKALNIH ANESTETIKA

Toksične reakcije lokalnih anestetika uključuju alergijske reakcije te sistemske toksične reakcije. Alergijske reakcije na lokalne anestetike su rijetke i najčešće su krivo svrstane u alergijske reakcije. Esterski lokalni anestetici prokain, kloroprokain i tetrakain su češće uzrokuju alergijske reakcije jer su derivati p-aminobenzojeve kiseline koja je inače poznati alergen i oslobađa se hidrolizom navedenih lijekova. Međutim, alergijske reakcije su moguće i kod nekih amidnih lokalnih anestetika koji sadrže metilparabene i sulfite kao konzervanse (Nešković, 2014.).

Rizik od toksičnih reakcija proporcionalan je koncentraciji lokalnog anestetika u krvi i općenito S enantiomeri pokazuju manju toksičnost od R enantiomera (Brunton i sur, 2011.). Sistemska toksičnost je najčešće posljedica nenamjernog intravaskularnog apliciranja lokalnog anestetika kod izvođenja bloka ili apsorpcijom s mjesta aplikacije (Katzung, 2018.). Simptomi toksičnosti lokalnih anestetika obuhvaćaju promjene u funkciji središnjeg živčanog sustava i kardiovaskularnog sustava (Ažman i sur., 2011.). Porastom razine lokalnih anestetika u krvotoku simptomi središnjeg živčanog sustava postaju sve jasniji i obično se razvijaju u dvije faze: faza stimulacije i faza depresije. Simptomi toksičnosti mogu se pojaviti odmah nakon intravaskularne primjene ili nakon 30 – 45 minuta kod sustavne apsorpcije lokalnog anestetika. Tijekom faze stimulacije podražen je limbički sustav (corpus amygdaloideum) (Peršec i sur., 2019.). Simptomi su promjene u osjetilima, utrnulost jezika, metalni okus u ustima, dezorijentacija,vrtoglavica, grčevi u mišićima, konvulzije, a kasnije dolazi do gubitka svijesti, kome i respiratornog aresta (El-Boghdadly i sur., 2018.; Saito,2017.). Lokalni anestetici djeluju i na kardiovaskularni sustav odnosno na miokard smanjujući njegovu kontraktilnost (Brunton i sur., 2011.). Dolazi do aritmija, depresije ventrikularne kontraktilnosti i hipotenzije što zajedno može uzrokovati srčani i respiratorni arest (Butterworth i sur., 2018.; Saito i sur., 2017.).

Koncentracija lidokaina u plazmi (μg/mL)	Klinička slika
1 – 5	analgezija
5 – 10	osjećaj praznine u glavi, šum u ušima, trnjenje jezika
10 – 15	konvulzije, gubitak svijesti
15 – 25	koma, respiracijski arest
25	depresija miokarda

Slika 3: Ovisnost kliničke slike o dozi lidokaina (Carev i sur., 2016.)

4.2.4. PREGLED LOKALNIH ANESTETIKA

4.2.4.1. ARTIKAIN

Artikain pripada u skupinu amidinih lokalnih anestetika. Koristi se za lokalnu i lokoregionalnu anesteziju kod stomatoloških zahvata. Djelovanje lijeka nastupa nakon 1 do 6 minuta i traje oko 60 minuta. U kemijskoj strukturi sadrži tiofenski prsten umjesto benzenskog što dopinosi njegovoj lipofilnosti i olakšava penetraciju u tkiva. Osim toga, ima i dodatnu estersku skupinu koja je supstrat za plazma esteraze i smanjuje duljinu djelovanja anestezije zbog čega artikain dolazi u kombinaciji s adrenalinom kako bi se produljilo vrijeme djelovanja (Brunton i sur., 2011.; www.halmed.hr).

4.2.4.2. BENZOKAIN

Benzokain pripada u skupinu esterskih lokalnih anestetika, a zbog velike lipofilnosti upotrebljava se samo topikalno. Često je i sastojak pastila za grlo. Mali dio lijeka koji se apsorbira, brzo hidroliziraju plazma esteraze ili se hidrolizira u jetri. Moguća nuspojava lijeka je methemoglobinemija (Katzung, 2018. ; www.halmed.hr).

4.2.4.3. BUPIVAKAIN/LEVOBUPIVAKAIN

Bupivakain i Levobupivakain su amidni dugodjelujući lokalni anestetici. Levobupivakain je S enantiomer bupivakaina i manje je kardiotoksičan od racemične smjese odnosno bupivakaina. Koristi se kod većih zahvata (epiduralno, intratekalno i perineuralno), kod manjih zahvata (infiltracijska anestezija) i u liječenju boli. Nakon epiduralne primjene djelovanje nastupa kroz 10 do 15 minuta, a može trajati i do 9 sati (Katzung, 2018.; www.halmed.hr)

4.2.4.4. KLOROPROKAIN

Kloroprokain je klorirani derivat prokaina, prvog sintetskog lokalnog anestetika. Pripada u skupinu esterskih lokalnih anestetika. Lijek se koristi za spinalnu anesteziju kod odraslih osoba

kada vrijeme trajanja planiranog kirurškog zahvata ne prelazi 40 minuta te tijekom poroda. Početak djelovanja kod spinalne primjene je brz, a lijek djeluje do 100 minuta (Brunton i sur., 2011; Katzung 2018.; www.halmed.hr).

4.2.4.5. LIDOKAIN

Lidokain je prototipni amidni lokalni anestetik (Brunton i sur., 2011.). Djelovanje započinje 30 do 60 sekundi nakon primjene, a ovisno o načinu primjene, traje između 30 minuta i 3 sata. Djelovanje lidokaina može se produljiti dodatkom vazokonstriktora. Lidokain se osim za lokalnu i regionalnu anesteziju, koristi i kao antiaritmik kod teške simptomatske ventrikularne tahikardije i tahiartimije (www.halmed.hr).

4.2.4.6. ROPIVAKAIN

Ropivakain pripada u skupinu amidnih lokalnih anestetika. Molekula ropivakaina sadrži kiralni centar i predstavlja S enantiomer koji je odabran jer je manje toksičan od R enantiomera (Brunton i sur., 2011.). Ropivakain je indiciran za kiruršku anesteziju (epiduralna, površinska, blokada velikih živaca) te za uklanjanje poslijeoperacijske ili porođajne boli. Djelovanje ropivakaina nakon epiduralne primjene započinje nakon 10 do 12 minuta, a trajanje učinka je do 5 sati (www.halmed.hr).

4.2.5. NAJČEŠĆE INTERAKCIJE S LOKALNIM ANESTETICIMA

4.2.5.1. INTERAKCIJA IZMEĐU RAZLIČITIH LOKALNIH ANESTETIKA

Toksičnost lokalnih anestetika je aditivna. Ponekad se lokalni anestetici mogu kombinirati i na tržištu postoje fiksne kombinacije npr. prilokain i lidokain, no postoje i komercijalni pripravci lokalnih anestetika i vazokonstriktora poput lidokaina i adrenalina, te artikaina i adrenalina, ali se ukupna preporučena doza ne smije prekoračiti (www.halmed.hr ; Hersh i Moore, 2008.). Kombinirana primjena lokalnih anestetika povećava rizik od razvoja toksičnih učinaka koji se

manifestiraju ekscitacijom središnjeg živčanog sustava, konvulzijama, depresijom disanja i srčanim arestom (Hersh i Moore, 2008.).

4.2.5.2. INTERAKCIJA LOKALNIH ANESTETIKA I BENZODIAZEPINA

Lokalni anestetici i benzodiazepini (diazepam, alprazolam, bromazepam, lorazepam, oksazepam) stupaju u umjerene interakcije. Obje skupina lijekova djeluju tako što uzrokuju depresiju središnjeg živčanog sustava što povećava rizik od depresije disanja (www.drugs. com).

4.2.5.3. INTERKCIJA ESTERSKIH LOKALNIH ANESTETIKA SA SULFONAMIDIMA

Esterski lokalni anestetici (benzokain, kloroprokain) se hidroliziraju do p-aminobenzojeve kiseline. Sulfonamidi (sulfametoksazol) djeluju na način da inhibiraju sintezu p-aminobenzojeve kiseline koja bakterijama služi za sintezu tetrahidrofolne kiseline i na taj način djeluju antibakterijski. Istodobna primjena može smanjiti antimikrobni učinak sulfonamida. Takva interakcija je umjerena (www.drug.com ; Moore, 1999. ; www.halmed.hr).

4.2.5.4. INTERAKCIJA AMIDNIH LOKALNIH ANESTETIKA S PROPRANOLOLOM

Interakcija kod istovremene primjene lidokaina i propranolola je umjerena, a prema vrsti spada u farmakokinetičke interakcije. Propranolol je β-adrenergični blokator koji reducira hepatički protok i biotransformaciju amidnih lokalnih anestetika u jetri što dovodi do smanjenja plazma klirensa i produljuje vrijeme polueliminacije amidnih lokalnih anestetika. Stoga u bolesnika koji uzimaju te lijekove treba primijeniti polovinu uobičajene doze (www.drugs.com ; www.halmed.hr ; Hersh i Moore, 2008.).

4.3. VAZOKONSTRIKTORI

4.3.1. MEHANIZAM DJELOVANJA

Vazokonstriktori pripadaju u skupinu agonista adrenergičkih receptora. Ti lijekovi svoj učinak ostvaraju djelujući na adrenergičke receptore koji su ime dobili po adrenalinu (epinefrinu). Adrenergički receptori spregnuti su s G proteinom koji ima gvanozin trifosfat (GTP) kao kofaktor. Adrenergičke receptore možemo podijeliti na α i ß adrenergičke receptore koji se onda dodatno dijele na α_1 i α_2, odnosno $ß_1$,$ß_2$ i $ß_3$ receptore (Butterworth i sur., 2018.). Agonisti adrenergičkih receptora općenito se mogu podijeliti na one koji direktno djeluju na jednu ili više vrsta adrenoreceptora, one koji djeluju indirektno i miješane. Direktno djelujući agonisti mogu biti selektivni i djelovati samo na jednu vrstu receptora, a primjer su fenilefrin koji djeluje samo na α1 i terbutalin koji djeluje samo na ß2 receptore. Neselektivni agonisti istovremeno djeluju na više vrsta receptora, a primjer su adrenalin i noradrenalin. Indirektni agonisti djeluju na način da povećavaju raspoloživost adrenalina ili noradrenalina koji dalje djeluju na adrenoreceptore i primjer takvog lijeka je entakapon. Efedrin je primjer lijeka koji u isto vrijeme djeluje direktno i indirektno na adrenoreceptore (Burton i sur., 2011.). U organizmu su različiti podtipovi adrenoreceptora različito zastupljeni, a pojedini agonisti djeluju na različite receptore što je preduvjet za različite kliničke učinke.

Tako su α_1 receptori smješteni u glatkim mišićima (krvne žile, gastrointestinalni i genitourinarni trakt, pluća i oči) tako da aktivacijom tih receptora dolazi do konstrikcije sfinktera u probavnom i mokraćnom sustavu, kontrakcije uterusa, vazokonstrikcije, bronhokonstrikcije i midrijaze (Butterworth i sur., 2018.). α_2 adrenoreceptori su smješteni na krvnim žilama i njihovom aktivacijom dolazi do vazokonstrikcije ako su α_2 agonisti aplicirani lokalni intravenskom injekcijom, ali kada se daju sistemski, snizuju krvni tlak (Katzung, 2018.).

Najvažniji $ß_1$ adrenoreceptori smješteni su na postsinaptičkim membranama u srcu te se njihovom aktivacijom ubrzavaju otkucaji srca, provođenje i kontraktilnost (Butterworth i sur., 2018.). $ß_2$ receptori su postsinaptički adrenoreceptori smješteni u glatkim mišićima, žlijezdama i ventrikularnim miocitima. Njihovom stimulacijom dolazi do relaksacije glatkog mišićja uključujući vazodilataciju, bronhodilataciju te relaksaciju probavno i genitourinarnog sustava, a osim navedenog stimulira se otpuštanje inzulina, glukoneogeneza, lipoliza i razgradnja glikogena. $ß_3$ adrenoreceptori mogu se naći u žučnom mjehuru i adipoznom tkivu mozga te se

pretpostavlja da imaju ulogu u lipolizi, termogenezi i opuštanju mjehura (Butterworth i sur., 2018.).

4.3.2. PREGLED VAZOKONSTRIKTORA

4.3.2.1. ADRENALIN (EPINEFRIN)

Adrenalin (epinefrin) je endogeni katekolamin koji se sintetizira u srži nadbubrežne žlijezde i transportira putem krvi do udaljenih mjesta djelovanja (Butterworth i sur., 2018.; Katzung, 2018.). Agonist je α i ß adrenoreceptora te vrlo potentan vazokonstriktor. Adrenalin povećava snagu kontrakcije i frekvenciju rada srca što dovodi do povećanja minutnog volumena i povećanja sistoličkog krvnog tlaka. To je posljedica djelovanja pretežno na $ß_1$ adrenoreceptore. Adrenalin stimulira i $ß_2$ adrenoreceptore smještene u krvnim žilama skeletnih mišića uzrokujući vazodilataciju (Katzung, 2018.). Svojstvo adrenalina da uzrokuje vazokonstrikciju omogućuje korištenje adrenalina u kombinaciji s lokalnim anestetikom. Lokalni anestetik uzrokuje vazokonstrikciju i povećava koncentraciju lokalnog anestetika na mjestu djelovanja te smanjuje brzinu apsorpciju lokalnog anestetika te produljuje trajanje učinka anestezije i analgezije. Osim toga, dodatak vazokonstriktora smanjuje potrebnu dozu lokalnog anestetika i rizik od sistemske toksičnosti (Katzung, 2018.). Adrenalin se koriti u koncentraciji 1:100 000 ili 1:200 000 dok ukupna količina dodanog vazokonstriktora ne smije prijeći maksimalne ukupnu dozu od 4 µg/kg tjelesne težine zbog rizika od ishemije i oštećenja tkiva (Carev i sur., 2016.). Dodatak adrenalina uz lokalni anestetik ne koristi se kod pacijenata koji u anamnezi imaju hipertenziju, tireotoksikozu, dijabetes ili srčanu bolest. Adrenalin se osim navedenog ne koristi ni prilikom kirurških zahvata na prstima ruku i nogu zbog opasnosti od razvoja ishemije (Carev i sur., 2016.).

4.3.3. NAJČEŠĆE INTERAKCIJE S ADRENALINOM

4.3.3.1. INTERAKCIJA ADRENALINA I NESELEKTIVNIH BETA BLOKATORA

Neselektivni ß blokatori kao što je na primjer propranolol stupaju u interakciju s adrenalinom. Takva interakcija je značajna, a prema vrsti je to farmakodinamička interakcija u kojoj je prisutno antagonističko djelovanje dva lijeka. Propranolol blokira učinak vazodilatacije adrenalina preko $ß_2$ adrenergičkih receptora, ali učinak vazokonstrikcije preko α_1 receptora ostaje uzrokujući hipertenziju i bradikardiju (Hersh i Moore, 2015.). U rijetkim slučajevim može doći do srčanog aresta i infarkta. Interakcija nije zabilježena sa kardioselektivnim ß blokatorima (www.drugs.com).

4.3.3.2. INTERAKCIJA ADRENALINA I ANTIDEPRESIVA

Triciklički antidepresivi stupaju u farmakodinamičke interakcije s adrenalinom na način da povećavaju učinak adrenalina što dovodi do simptoma kao što su hipertenzija, tremor, glavobolja, palpitacije, bol u prsima i aritmija (drugs.com ; Golden i sur., 2017.). Triciklički antidepresivi kod nas u upotrebi su amitriptilin i maprotilin (www.halmed.hr). Interakcija je značajna i treba izbjegavati primjenu istovremenu primjenu lijekova. Osim tricikličkih antidepresiva postoji interakcija i sa još jednom skupinom antidepresiva-Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI) reduciraju razgradnju oslobođenog noradrenalina i povećavaju njegovu količinu na receptorima. U tu skupinu lijekova pripada moklobemid. Ako se uz takvu terapiju primjeni egzogeni simpatomimetik i u malim količinama može dovesti do jakog porasta krvnog tlaka (www.drugs.com; Hersh i sur., 2017.).

4.3.3.3. INTERAKCIJA ADRENALINA I FENOTIAZINA

Fenotiazini i mnogi drugi neuroleptici mogu inhibirati ili promijeniti učinak adrenalina. Kod bolesnika pod terapijom antipsihoticima klorpromazinom ili tioridazinom koji uz dopaminergične receptore blokiraju i α adrenergične receptore, može doći do hipotenzije. Takva interakcija pripada u farmakodinamičke interakcije(www.drugs.com ; www.halmed.hr).

4.3.3.4. OSTALE INTERAKCIJE S ADRENALINOM

Halogenirani opći anestetici (halotan,sevofluran, izofluran), kardiotonici kao što je na primjer digoksin ili digitoksin i lijekovi za supstituciju hormona štitnjače koji senzibiliziraju miokard na aritmogeno djelovanje simpatomimetika mogu dovesti do srčanih aritmija ako se uz njih primjeni lokalni anestetik sa simpatomimetikom (Chitre, 2010.; Halužan i Kuna, 2007.). Kokain je simpatomimetik. On potiče oslobađanje noradrenalina i inhibira njegov povratak u završetke adrenergičnih živaca. Ako se uzme u većoj količini mogu nastati tahikardija i hipertenzija te povećana potreba za kisikom zbog pojačanog srčanog rada. Ovisnici o kokainu su pod velikim rizikom od nastanka kardiovaskularnih komplikacija, a taj rizik se znatno povećava slučajnom primjenom lokalnog anestetika s vazokonstriktorom, dok je droga još aktivna. Primjena adrenalina moguća je kad prođe barem 24 sata od posljednje konzumacije kokaina (Halužan i Kuna, 2007., Hersh i Moore, 2008.).

5. ZAKLJUČCI

Lokalna, odnosno regionalna anestezija je često korištena tehnika tijekom različitih kirurških zahvata.

Anestetici se osim za postizanje anestezije koriste i u otklanjanju postoperacijske boli što ih svrstava u dosta često korištene lijekove.

Adrenalin se kao vazokonstriktor često daje u kombinaciji s lokalnim anestetikom kako bi produljio vrijeme djelovanja lokalnog anestetika i omogućio korištenje manje doze lokalnog anestetika što izravno smanjuje rizik od toksičnih učinaka.

Lokalni anestetici i adrenalin mogu stupati u interakcije s drugim lijekovima i na taj način smanjiti ili povećati farmakološki učinak lokalnog anestetika /adrenalina ili drugog lijeka. U oba slučaja može doći do razvoja neželjenih učinaka. Neželjeni učinci mogu se izbjeći poznavanjem mogućih interakcija i postupanjem u skladu s time.

Prilikom istovremene primjene kombinacije lokalnih anestetika ne smije se prijeći maksimalna ukupna doza.

Potreban je dodatan oprez i prilagodba doze prilikom primjene lokalnog anestetika kod pacijenata koji su na terapiji benzodiazepinima.

Istovremenu primjenu esterskih lokalnih anestetika i sulfonamida trebalo bi izbjegavati.

Kod pacijenata na terapiji propranololom potrebno je prepoloviti dozu lidokaina i adrenalina.

Primjenu adrenalina uz lokalni anestetik treba izbjegavati kod pacijenata na terapiji tricikličkim antidepresivima, inhibitorima monoaminooksidaze, fenotiazinima, kardiotonicima, lijekovima za supstituciju hormona štitnjače te uz istovremenu primjenu halogeniranih općim anesteticima.

Kod ovisnika o kokainu, primjena adrenalina moguća je kada prođe 24 sata od posljednje konzumacije kokaina.

6. LITERATURA

Ažman J, Horvat M, Frkovic V. Toksičnost lokalnih anestetika. *AAC,* 2011, 8, 33-36.

Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York, Mc Graw-Hill, 2011, str 277-334, 565-582.

Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan & Mikhail`s Clinical Anesthesiology. New York, Mc Graw-Hill, 2018, str 438-471.

Carev M, Jukić M, Karanović N, Lojpur M. Anesteziologija i intenzivna medicina za studente medicine, dentalne medicine i zdravstvene studije. Split, Sveučilište u Splitu Medicinski fakultet, 2016, str. 29-42.

Chitre AP. Manual of Local Anesthesia in Dentistry, 2nd Edition. Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd. 2010.

Clorotekal 10 mg/ml otopina za injekciju, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Ampres-10-mg-ml-SPC.pdf , pristupljeno 22.07.2020.

Dale MM, Moore PK, Rang HP, Ritter JM. Farmakologija. Zagreb, Golden marketing-Tehnička knjiga, 2006, str. 612-618.

Dawoud BES, Roberts A, Yates M. Drug interaction in general dental practice – considerations for the dental practitioner. *BDJ*, 2014., 216, 15-23

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

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

French J, Sharp LM. Local anaesthetics. *Ann R Coll Surg Engl*, 2012, 94, 76-80.

Golden LR, Hersh EV, Saraghi M. Anesthetic conidderations for patients on antidepressant therapy-part I. *Anesth Prog,* 2017,64, 253-261.

Halužan K., Kuna T. Kontraindikacije za primjenu vazokonstriktora u lokalnim anesteticima. *Sonda,* 2007., VIII (14/15), 90-92.

Hersh EV, Moore PA. Three serious Drug Interactions that Every Dentist Should Know About. *Compendium*, 36,6, 739-744

Hersh EV, Moore PA. Adverse drug interactions in dentistry. *Periodontology 2000*, 2008,46, 109-142.

Hodson K, Whittlesea C. Clinical pharmacy and therapeutics. Elsevier, 2018, str. 53-65.

Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology, New York, Mc Graw-Hill, 2018,

Levobupivakain Kabi 5 mg/ml otopina za injekciju/infuziju, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-18-02-232.pdf, pristupljeno 22.07.2020.

Lidokainklorid B. Braun 20 mg/ml otopina za injekciju/infuziju, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-17-02-536.pdf , pristupljeno 22.07.2020.

Moore PA. Adverse drug interactions in dental practice: Interactions associated with local anesthetics, sedatives and anxiolytics. Part IV of a series. *JADA*, 1999, 130, 541-548.

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

Peršec J i sur. Anesteziologija u dentalnoj medicini. Medicinska naklada Zagreb, 2019.

Preston CL. Stockley's Drug Interactions. London, Pharmaceutical Press, 2016, str. 1

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

Septanest 40 mg/ml + 0,005 mg/ml otopina za injekciju, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Sazetak-opisa-svojstava-lijeka_35.pdf , pristupljeno 22.07.2020.

Septolete plus 10mg/2 mg u 1 ml sprej za usnu sluznicu, otopina, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-02-02.pdf , pristupljeno 22.07.2010.

Ropivacaine Molteni 7,5 mg/ml otopina za injekciju, sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-15-02-402.pdf , pristupljeno 22.07.2020.

Župčić M. Sinergistički učinak lokalnih anestetika na hemodinamske promjene tijekom primjene paravertebralnoga bloka. *Repozitorij Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,*2016, 2-21.

7. SAŽETAK / SUMMARY

SAŽETAK

Anestezija je postupak izazivanja neosjetljivosti. Dijeli se na opću i lokalnu (regionalnu) anesteziju. Lokalni anestetici su lijekovi koji se koriste za lokalnu anesteziju. Lokalni anestetici se mogu kombinirati s adrenalinom koji je agonist adrenergičkih receptora te uzrokujući vazokonstrikciju produljuje vrijeme trajanja lokalne anestezije i omogućava primjenu manje doze lokalnog anestetika. Lokalni anestetici i adrenalin mogu stupiti u interakcije s ostalim lijekovima. Interakcijom se smatra svaka promjena djelovanja lijeka uzrokovana drugim lijekom. Interakcije se dijele na farmakodinamičke i farmakokinetičke. Poznavanje interakcija lokalnih anestetika s često propisivanim lijekovima nužno je kako bi se spriječio mogući toksični učinak ili izostanak djelovanja lijeka. Lokalni anestetici stupaju u interakcije s drugim lokalnim anesteticima, benzodiazepinima, sulfonamidima i propranololom. Propranolol, triciklički antidepresivi, inhibitori monoaminooksidaze, fenotiazini, halogenirani opći anestetici, kardiotonici, lijekovi za supstituciju hormona štitnjače i kokain mogu stupiti u interakcije prilikom istovremene primjene s adrenalinom.

SUMMARY

Anesthesia is a procedure which leads to a state of insensitivity. It is divided to general and local (regional) anesthesia. Local anesthetics are medicines used for local anesthesia. Local anesthetics can be combinated with epinephrine which is agonist of adrenergic receptors and it causes vasoconstriction which leads to longer duration of local anesthesia and enables usage of local anesthetic in lower concentration. Local anesthetics and epinephrin can cause interactions with other medications. An interaction is considered to be any change in the action of a drug caused by another drug. Interactions are divided into pharmacodynamic and pharmacokinetic. Knowledge of the interactions of local anesthetics with commonly prescribed drugs is necessary to prevent a possible toxic effect or lack of action of the drug.

Local anesthetics interact with other local anesthetics, benzodiazepines, sulfonamides, and propranolol. Propranolol, tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, phenothiazines, halogenated general anesthetics, cardiotonics, thyroid hormone replacement drugs, and cocaine may interact if used concomitantly with epinephrine.

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

INTERAKCIJE LOKALNIH ANESTETIKA S NAJČEŠĆE PROPISIVANOM TERAPIJOM

Matea Šoštarić

SAŽETAK

Anestezija je postupak izazivanja neosjetljivosti. Dijeli se na opću i lokalnu (regionalnu) anesteziju. Lokalni anestetici su lijekovi koji se koriste za lokalnu anesteziju. Lokalni anestetici se mogu kombinirati s adrenalinom koji je agonist adrenergičkih receptora te uzrokujući vazokonstrikciju produljuje vrijeme trajanja lokalne anestezije i omogućava primjenu manje doze lokalnog anestetika. Lokalni anestetici i adrenalin mogu stupiti u interakcije s ostalim lijekovima. Interakcijom se smatra svaka promjena djelovanja lijeka uzrokovana drugim lijekom. Interakcije se dijele na farmakodinamičke i farmakokinetičke. Poznavanje interakcija lokalnih anestetika s često propisivanim lijekovima nužno je kako bi se spriječio mogući toksični učinak ili izostanak djelovanja lijeka. Lokalni anestetici stupaju u interakcije s drugim lokalnim anesteticima, benzodiazepinima, sulfonamidima i propranololom. Propranolol, triciklički antidepresivi, inhibitori monoaminooksidaze, fenotiazini, halogenirani opći anestetici, kardiotonici, lijekovi za supstituciju hormona štitnjače i kokain mogu stupiti u interakcije prilikom istovremene primjene s adrenalinom.

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

Rad sadrži: 38 stranica, 3 slika, 0 tablica i 28 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: anestezija, interakcije lijekova, vazokonstriktori, 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: rujan 2020.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

INTERACTIONS OF LOCAL ANESTHETICS WITH MOST COMMONLY PRESCRIBED THERAPY

Matea Šoštarić

SUMMARY

Anesthesia is a procedure which leads to a state of insensitivity. It is divided to general and local (regional) anesthesia. Local anesthetics are medicines used for local anesthesia. Local anesthetics can be combinated with epinephrine which is agonist of adrenergic receptors and it causes vasoconstriction which leads to longer duration of local anesthesia and enables usage of local anesthetic in lower concentration. Local anesthetics and epinephrin can cause interactions with other medications. An interaction is considered to be any change in the action of a drug caused by another drug. Interactions are divided into pharmacodynamic and pharmacokinetic. Knowledge of the interactions of local anesthetics with commonly prescribed drugs is necessary to prevent a possible toxic effect or lack of action of the drug.

Local anesthetics interact with other local anesthetics, benzodiazepines, sulfonamides, and propranolol. Propranolol, tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, phenothiazines, halogenated general anesthetics, cardiotonics, thyroid hormone replacement drugs, and cocaine may interact if used concomitantly with epinephrine.

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

Thesis includes: 38 pages, 3 figures, 0 table and 28 references. Original is in Croatian language.

Keywords: anaesthesia, interactions, vasoconstrictors, pharmacodynamics and pharmacokinetics of anesthetics

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

Co-mentor: **Jasminka Peršec, PhD.** *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: Septembar 2020.