

# KARAKTERISTIKE I UČINCI LOKALNIH ANESTETIKA U KLINIČKOJ PRAKSI

---

Čavlina, Danijel

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:914397>

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

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



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**  
**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Danijel Čavlina**

**KARAKTERISTIKE I UČINCI LOKALNIH ANESTETIKA U KLINIČKOJ PRAKSI**

**Diplomski rad**

**Rijeka, 2020.**

**UNIVERSITY OF RIJEKA**  
**MEDICAL FACULTY**  
**INTEGRATED UNDERGRADUATE AND GRADUATE**  
**UNIVERSITY STUDY OF MEDICINE**

**Danijel Čavlina**

**CHARACTERISTICS AND EFFECTS OF LOCAL ANESTHETICS IN CLINICAL  
PRACTICE**

**Graduate thesis**

**Rijeka, 2020.**

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži 33 stranice, 2 slike, 1 tablicu, 25 literaturna navoda.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Vlatki Sotošek na savjetima i pomoći pri pisanju diplomskog rada. Zahvaljujem se obitelji i prijateljima na podršci tijekom studiranja.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3.1. FIZIOLOGIJA ŽIVČANOG PODRAŽAJA .....	3
3. 2. MEHANIZAM DJELOVANJA LOKALNIH ANESTETIKA.....	5
3. 3. KEMIJSKA STRUKTURA LOKALNIH ANESTETIKA .....	6
3. 4. KARAKTERISTIKE LOKALNIH ANESTETIKA.....	7
3. 4. 1. Topljivost u lipidima .....	7
3. 4. 2. pKa vrijednost .....	8
3. 4. 3. Vežanje za proteine plazme .....	9
3. 4. 4. Molekularna masa .....	10
3. 5. FARMAKOKINETIKA LOKALNIH ANESTETIKA .....	10
3. 5. 1. Apsorpcija .....	10
3. 5. 2. Distribucija .....	11
3. 5. 3. Metabolizam i ekskrecija .....	12
3. 6. FARMAKODINAMIKA LOKALNIH ANESTETIKA .....	13
3. 7. DODATAK VAZOKONSTRIKTORA .....	14
3. 8. KLINIČKA PRIMJENA .....	15
3. 9. LOKALNI ANESTETICI ZA INFILTRACIJSKU ANESTEZIJU.....	15
3. 10. POVRŠINSKA ANESTEZIJA .....	17
3. 11. PRIMJENA LOKALNIH ANESTETIKA ZA PERIFERNE ŽIVČANE BLOKOVE.....	17
3. 12. NEUROAKSIJALNA ANESTEZIJA.....	18
3. 12. 1. LOKALNI ANESTETICI ZA SPINALNU ANESTEZIJU .....	18
3. 12. 2. LOKALNI ANESTETICI ZA EPIDURALNU ANESTEZIJU .....	20
3. 13. LOKALNI ANESTETICI ZA LIJEČENJE POSLIJEOPERACIJSKE BOLI .....	22
3. 14. SUSTAVNA PRIMJENA LOKALNIH ANESTETIKA .....	22
3. 15. NUSPOJAVE LOKALNIH ANESTETIKA .....	23
4. RASPRAVA.....	26
5. ZAKLJUČCI .....	27
6. SAŽETAK.....	28
7. SUMMARY .....	29
8. LITERATURA .....	30
9. ŽIVOTOPIS.....	33

## 1. UVOD

Lokalni anestetici su kemijske tvari čiji je osnovni mehanizam djelovanja blokada natrijevih voltažnih kanala, što dovodi do reverzibilnog bloka živčanog prijenosa impulsa. Lokalni anestetici se dijele u dvije grupe: aminoesterski i aminoamidni lokalni anestetici. Svaki od njih ima određena fizikalno-kemijska svojstva koja ih svrstavaju u jednu od te dvije skupine. Počeci razvoja lokalne anestezije vezani su uz uporabu kokaina u oftalmologiji (1884. godine). To je prvi aminoesterski lokalni anestetik upotrebljen u kliničkoj praksi. Kasnije, krajem 19. stoljeća široko je primjenjivan kao lokalna anestezija za različite medicinske zahvate. 1905. godine sintetiziran je prokain, prvi sintetski aminoesterski lokalni anestetik. Prekretnica u razvoju lokalne anestezije jest uvođenje lidokaina u uporabu, 1943. godine. To je prvi sintetizirani amidni anestetik, koji je imao manje nuspojava i postizao je bolju anesteziju. Daljnjim razvojem, postepeno se uvode novi amidni anestetici koji su imali različitu potentnost, početak i duljinu djelovanja. Danas je dostupan velik broj lokalnih anestetika sa sličnim kemijskim strukturama, ali različitim svojstvima što omogućava kliničaru odabir najpovoljnijeg lokalnog anestetika za određeni medicinski zahvat (1, 7).

## **2. SVRHA RADA**

Svrha diplomskog rada je bio objasniti mehanizam djelovanja lokalnih anestetika na fiziologiju živčanog podražaja te dati sustavni prikaz najvažnijih karakteristika lokalnih anestetika u kliničkoj praksi. Zatim, u ovome radu prikazani su najčešće korišteni lokalni anestetici u kirurgiji, površinskoj anesteziji, neuroaksijalnoj anesteziji te za periferne živčane blokove. Objasnjena je mogućnost korištenja lokalnih anestetika za liječenje poslijeoperacijske boli i sustavno liječenje ventrikularnih aritmija.

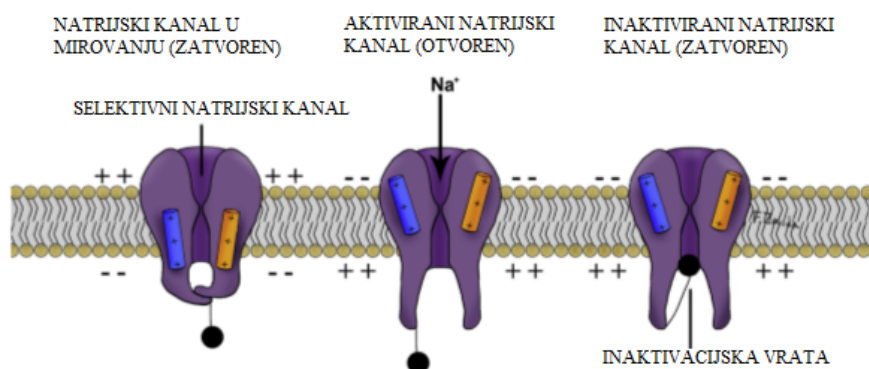


### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. FIZIOLOGIJA ŽIVČANOG PODRAŽAJA

Živčani impulsi se provode duž živčanih vlakana zahvaljujući prolasku natrijevih i kalijevih iona kroz živčanu membranu, dovodeći do brzog slijeda događaja koji se naziva akcijski potencijal. Da bi razumjeli fiziologiju živčanog podražaja važno je poznavati „difuzijski potencijal“ koji je uzrokovan razlikom koncentracija iona sa obje strane membrane. Izvanstanična tekućina sadrži veliku koncentraciju natrijevih iona, a malu količinu kalijevih iona. Obrnuto vrijedi za unutarstaničnu tekućinu u kojoj je viša koncentracija kalijevih iona, a manja natrijevih. Razlika između unutarstanične i izvanstanične koncentracije iona na selektivno propusnoj živčanoj membrani stvara membranski potencijal. Potencijal membrane živčanog vlakna u stanju mirovanja iznosi oko  $-90\text{mV}$ . Tada je relativno nepropusna za ione natrija (1, 2). Prilikom živčane stimulacije, promjene u propusnosti membrane dovode do otvaranja natrijevih voltažnih kanala, te dolazi do utoka natrija u stanicu niz njegov koncentracijski gradijent. Membranski potencijal se mijenja približavajući se nuli i postaje pozitivan od oko  $+35\text{mV}$ . Ovaj proces je poznat kao depolarizacija te traje nekoliko milisekunda i širi se duž zahvaćenog živčanog vlakna. Kalijevi voltažni kanali se također otvaraju, ali sa malim zakašnjenjem. To dovodi do toga da kalijevi ioni izlaze iz neurona, što dovodi potencijal živčane membrane ponovno na prvotnih  $-90\text{mV}$ . To je faza repolarizacije. Dakle, akcijski potencijal se sastoji od faze mirovanja (koja iznosi  $-90\text{mV}$ ), faze depolarizacije i faze repolarizacije (3). Za bolje razumijevanje faze depolarizacije i repolarizacije važno je poznavati karakteristike natrijskih i kalijevih kanala reguliranih naponom. Glavni čimbenik koji sudjeluje u depolarizaciji membrane živca je natrijski kanal. Taj kanal ima dvojna vrata: aktivacijska smještena na vanjskoj strani kanala te inaktivacijska

na unutarnjoj strani. Prema tome natrijski kanal može biti otvoren, zatvoren ili inaktivan (Slika 1.) U stanju mirovanja aktivacijska vrata su zatvorena te je onemogućen utok iona natrija, a također je onemogućen i pristup djelovanju lokalnog anestetika. Napredovanjem akcijskog potencijala smanjuje se negativnost unutar stanice prema naponu između  $-70\text{mV}$  i  $-50\text{mV}$ , dovodeći do konformacijske promjene i njihovog naglog otvaranja. Na kraju dolazi do zatvaranja inaktivacijskih vrata sa unutrašnje strane, a time i do prestanka utoka natrija. Od tada se membranski potencijal vraća prema stanju mirovanja. Nadalje, važni su i kalijevi kanali regulirani naponom koji mogu biti u dva različita stanja. Za vrijeme mirovanja vrata su zatvorena. Mijenjanjem membranskog potencijala od  $-90\text{mV}$  prema nuli, dolazi do njihovog otvaranja i difuzije kalija prema van (1, 2). Aktivacijska vrata natrijevog voltažnog kanala se aktiviraju prva, ali se također i prva zatvaraju, rezultirajući kratkim periodom gdje su natrijevi kanali zatvoreni dok kalijevi ostaju otvoreni, što dovodi do smanjenog utoka natrija, a povećanog izlaska kalija, što ubrzava fazu repolarizacije. Ovi ionski kanali ovisni o naponu imaju kratak refrakcijski period inaktivnosti nakon njihovog zatvaranja, gdje ih ni jedan stimulans ne može reaktivirati, onemogućavajući suvišne akcijske potencijale (3). Na samom kraju akcijskog potencijala Na/K crpka ponovno dovodi do ionske ravnoteže kakva je bila na samom početku. Rezultat toga je elektronegativnost unutar stanice u rasponu od  $-70\text{mV}$  do  $-90\text{mV}$  (1, 2).



Slika1. Struktura i konfiguracija natrijevih voltažnih kanala (10).

### 3. 2. MEHANIZAM DJELOVANJA LOKALNIH ANESTETIKA

Lokalni anestetici blokiraju živčanu provodljivost vežući se reverzibilno za kompleks D4-S6 koji je dio alfa podjedinice natrijevog voltažnog kanala u živčanoj membrani. Taj kompleks se nalazi sa unutarnje strane natrijevog kanala, dakle unutar živčane stanice (4). Složena je molekula koja se sastoji od velike alfa podjedinice. Alfa podjedinica ima četiri homologne domene označene sa D1-D4, od kojih svaka ima šest zavijenih transmembranskih alfa segmenata označenih sa S1 – S6. Ona formira poru kanala i glavno je mjesto vezivanja lokalnog anestetika (5). Da bi lokalni anestetik stigao do mjesta djelovanja mora proći kroz lipoproteinski matriks. Lokalni anestetik je pripravljen u kiseloj otopini i kao takav je većinom u ioniziranoj formi koja ne može proći kroz živčanu membranu. Kada se aplicira u tkivo dolazi do pretvorbe u neutralnu neioniziranu formu koja je liposolubilna. Omjer količine lijeka koji će se pretvoriti u neutralni neionizirani oblik ovisi o pKa lokalnog anestetika i tkivnog pH. Kada se lokalni anestetik nađe unutar stanice, niski intracelularni pH dovest će lijek ponovno u ionizirani topljivi oblik, u kojem će blokirati receptorsko mjesto za natrijev kanal. Tada je utok natrija u stanicu smanjen, a razvoj akcijskog potencijala usporen. Ukoliko je dostatan broj voltažnih natrijevih kanala blokiran, prag akcijskog potencijala je nedostatan i zaustavljen je razvoj živčanog impulsa (4).

Afinitet lokalnog anestetika za natrijeve kanale ovisi o tome je li natrijev kanal u otvorenom, zatvorenom ili inaktivnom konformacijskom obliku. Općenito, afinitet je veći kada su natrijevi kanali otvoreni jer tada lijek može dospjeti u unutrašnjost kanala i inaktivirati ga. U stanju polarizacije živčane membrane, tj. u stanju mirovanja, natrijevi kanali su zatvoreni te je onemogućen ulazak natrijevim ionima kao i lokalnim anestheticima. Kada depolarizacija započne, kanali se otvaraju te dolazi do utoka natrija i početka vezivanja lokalnog anestetika za receptorsko mjesto. Inaktivni oblik natrijevog kanala postaje zastupljeniji te na taj način dolazi do inhibicije razvoja akcijskog potencijala duž zahvaćenog živčanog vlakna. Kada se

lokalni anestetik nađe unutar stanice, otvoreni i inaktivni oblici natrijevih kanala pružaju najpovoljniji pristup veznom mjestu za lokalni anestetik. To znači da stimulacija živčanih završetaka olakšava početak djelovanja lijeka. Stoga veća frekvencija podražaja živca pruža veću mogućnost ulaska anestetika u unutrašnjost kanala i njegovu inaktivaciju. Ovaj fenomen je nazvan blok ovisan o frekvenciji (6).

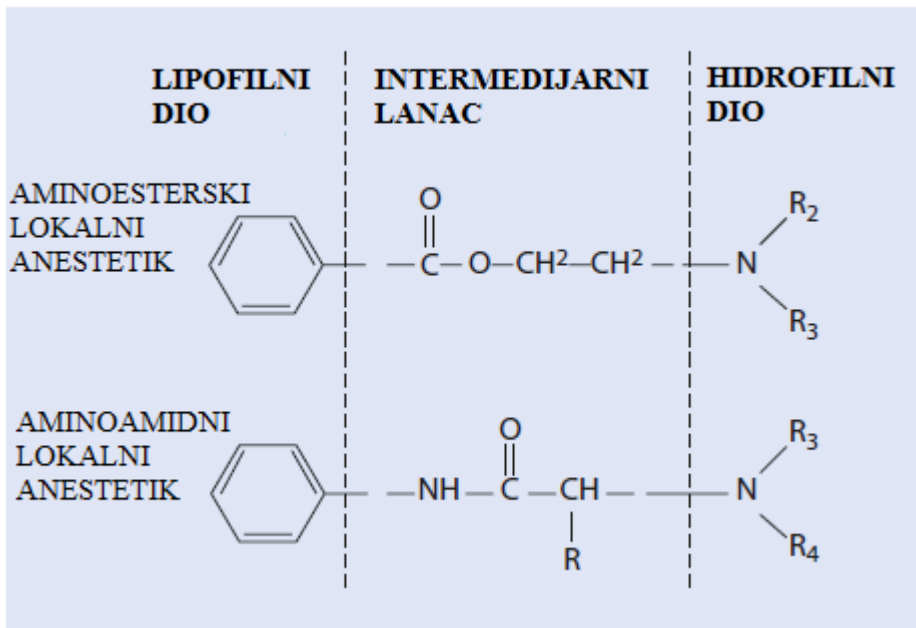
Osim toga postoje razlike između afiniteta za receptorsko mjesto pojedinog anestetika, npr. lidokain se veže i odvaja brzo od kanala, dok se bupivakain veže brzo, ali odvaja sporije. Klinički, te razlike u afinitetu nemaju veći značaj za neuralni blok, ali su važne kod kardiotoksičnosti, jedne od nuspojava lokalnih anestetika (4).

Stupanj živčanog bloka ovisi o promjeru vlakna. Deblja živčana vlakna (koja provode osjet dodira, pritiska i motorike) zahtijevaju veću koncentraciju lokalnog anestetika za postizanje bloka, u usporedbi sa tanjim mijeliniziranim vlaknima (koja prenose osjet boli). Kako živčani blok napreduje tako se redoslijedom gube osjetni podražaji za bol, temperaturu, dodir, duboki pritisak i konačno motorna funkcija (4, 7).

### 3. 3. KEMIJSKA STRUKTURA LOKALNIH ANESTETIKA

Sve molekule lokalnih anestetika u kliničkoj praksi imaju tri dijela: aromatski dio koji je lipofilan,aminski dio koji je hidrofilan i središnji lanac između tih dijelova koji može biti aminoesterski ili aminoamidni. Na osnovu te veze lokalni anestetici su grupirani u dvije skupine: aminoesteri i aminoamidi (Slika 2.).

Razlozi za tu podjelu jesu alergijski potencijal aminoestera i nestabilnost njihove veze u otopini. U aminoestere spadaju kokain, prokain, 2 - klorprokain, tetrakain. U aminoamidnu skupinu spadaju: lidokain, prilokain, mepivakain, bupivakain, etidokain, dibukain, ropivakain i levobupivakain (8)



Slika 2. Kemijska struktura aminoesterskih i aminoamidnih lokalnih anestetika (11).

### 3. 4. KARAKTERISTIKE LOKALNIH ANESTETIKA

Najvažnije karakteristike lokalnih anestetika su njihova topljivost u lipidima, pKa, vezanje za proteine plazme i molekularna masa (1). Glavne karakteristike prikazane su tablici 1.

#### 3. 4. 1. Topljivost u lipidima

Topljivost u lipidima je važno svojstvo koje određuje sposobnost lokalnog anestetika da procesom difuzije prođe kroz lipidima bogatu živčanu membranu i zauzme ciljane receptore unutar stanice (4). Svaki dio molekule lokalnog anestetika ima svoju ulogu u njegovoj građi. Aromatski prsten poboljšava liposolubilnost spoja. Veća liposolubilnost pospješuje bolju difuziju lijeka kroz membranu. To svojstvo povezano je sa (potencijalom) potentnošću lijeka, jer veći udio lokalnog anestetika može dospjeti u neuron. Npr. bupivakain je više liposolubiln od lidokaina, pa je više i potentniji. Kao takav pripravljen je u obliku 0,5%

koncentrirane otopine, radije nego u 2% otopini. Drugi dio molekule, terminalni amin može postojati u terciarnoj formi (ima 3 veze), to je liposolubilni dio ili kao kvarterna forma (ima 4 veze) koja je hidrofilna jer je pozitivno nabijena. Terminalni amin igra ulogu kao „on-off prekidač“ dopuštajući lokalnom anestetiku da bude liposolubilna ili hidrofilna. Tercijarna i kvarterna forma igra ključnu ulogu u slijedu događaja koji dovode do kondukcijskog bloka živca. Da bi baza lokalnog anestetika bila stabilna u otopini pripravljena je obliku hidrokloridne soli. Kao takva molekula je u kvarternom – hidrofilnom obliku u trenutku injiciranja odnosno apliciranja lijeka. U tom obliku ne može proći kroz membranu neurona. Stoga vrijeme nastupa djelovanja lokalne anestezije određeno je udjelom molekula koje su konvertirane u terciarnu, liposolubilnu formu koja prolazi membranu živca. Taj proces se događa pri fiziološkom pH od 7,4 (8).

U kliničkoj praksi lokalni anestetici sa većom topljivosti u lipidima zahtijevaju manje koncentriranu otopinu lijeka da bi ostvarili isti učinak. Npr. bupivakain 0,25-0,5 % u usporedbi sa prilokainom 1-4 % (4).

Lokalni anestetici imaju različiti potencijal djelovanja, u rasponu koncentracija od 0,5 do 4%. To je rezultat različite topljivosti u lipidima. Ovo svojstvo je određeno aromatskim prstenom i substituentima koji su dodani na terciarni amin. Osim toga veća topljivost u lipidima znači brži nastup djelovanja lijeka (9).

### 3. 4. 2. pKa vrijednost

Lokalni anestetici su slabe baze koje imaju konstantu disocijacije tj. pKa u rasponu od 7,5 do 8,9 (6). Konstanta disocijacije je vrijednost pri kojoj se jednaka količina lijeka nalazi u ioniziranoj (hidrofilnoj) i neioniziranoj (liposolubilnoj) formi pri određenom pH. Za baze, kao što su lokalni anestetici, veći pKa znači da se veći udio ionizirane frakcije nalazi u otopini pri

fiziološkom pH. Omjer između ionizirane i neionizirane frakcije je određen Henderson – Hasselbalchovom jednadžbom:  $\log [A^-]/[AH] = pK_a - pH$ , gdje je  $[A^-]$  ionizirana forma, a  $[AH]$  neionizirana forma. Količina lijeka koja će difuzijom proći kroz živčanu ovojnicu i membranu određena je udjelom neionizirane forme. Stoga, što je konstanta disocijacije bliža vrijednosti pH, bolji je učinak lijeka. Npr. lidokain koji ima  $pK_a = 7,8$  ima brži početak djelovanja u usporedbi sa bupivakainom ( $pK_a=8,1$ ), jer pri fiziološkom pH organizma veća proporcija lidokaina postoji u neioniziranoj formi. Tkivo zahvaćeno upalom i infekcijom je kiseli medij koji ima niži pH, pa je teže postići anesteziološki učinak. Osim toga, pH tkiva može biti promijenjen dodatkom adjuvansa, npr. dodatkom bikarbonata može se postići brži nastup epiduralne anestezije (10).  $pK_a$  svih lokalnih anestetika je iznad 7,4 (fiziološki pH), pa je veći udio molekula u ioniziranoj formi kada se apliciraju u tkivo (8).

### 3. 4. 3. Vezanje za proteine plazme

Lokalni anestetici vežu se u plazmi za alfa1 kiseli glikoprotein i albumine te za proteine u tkivima. Alfa1 kiseli glikoprotein ima visoki afinitet za vezivanje lijeka, volumno ih je manje. Albumini imaju nizak afinitet, ali se nalaze u puno većoj količini u plazmi. Afinitet vezivanja pokazuje korelaciju sa trajanjem aktivnosti lijeka. Lokalni anestetik koji se jače veže za alfa1 kiseli glikoprotein ima duže trajanje aktivnosti, a manju bioraspoloživost. Stupanj vezivanja lokalnih anestetika za proteine plazme, određuje udio slobodne frakcije lijeka koja je dostupna da se veže za ciljane receptore i ostvari učinak. Drugi faktori, također imaju značajan utjecaj kao što je potentnost lijeka, doza, dodatak vazokonstriktora, prokrvljenosti tkiva i brzina metabolizma tkiva. Vezanje za proteine plazme može varirati, povećano je kod traume, velikih operacija, kronične upale, tumora i uremije. Suprotno, smanjeno je u trudnoći, kod novorođenčadi i kod korištenja kontraceptiva. Hipoksija, hiperkapnija i acidemija također

smanjuju vezanje lijeka, povećavajući rizik od toksičnosti. Osim toga, slučajna intravenska primjena dovodi do brzog zasićenja veznih mjesta na proteinima plazme, rezultirajući visokom koncentracijom slobodne frakcije lijeka u cirkulaciji. To dovodi do sustavne kardiovaskularne i neuralne toksičnosti (6, 10, 4).

#### 3. 4. 4. Molekularna masa

Molekularna masa lokalnih anestetika se kreće u rasponu od 220 do 288 daltona i izravno je povezana sa sposobnošću difuzije lijeka kroz tkivo. Što je manja molekularna masa, to je brža difuzija lokalnog anestetika kroz membranu živčane stanice (6).

Tablica1. Karakteristike lokalnih anestetika (11).

Lokalni anestetik	Topljivost u lipidima	Vezanje za proteine plazme	pKa (neionizirana forma pri pH 7,4)	Molekularna masa	Potentnost lijeka	Početak djelovanja	Duljina djelovanja
Klorprokain	0,14	0	8,7 (5%)	271	Niska	Jako brz	Kratka
Prokain	0,02	6	8,9 (3%)	236	Niska	Brz	Kratka
Lidokain	2,9	64	7,7 (35%)	234	Umjerena	Brz	Umjerena
Mepivakain	0,8	78	7,6 (39%)	246	Umjerena	Umjeren	Umjerena
Bupivakain	8,2	96	8,1 (15%)	288	Visoka	Spor	Duga
Ropivakain	8,0	92-94	8,1 (15%)	274	Visoka	Spor	Duga

### 3. 5. FARMAKOKINETIKA LOKALNIH ANESTETIKA

#### 3. 5. 1. Apsorpcija

Apsorpcija lokalnih anestetika ovisi o mjestu injiciranja, brzine injiciranja, dodatka vazokonstriktora, te o dozi i volumenu. Koncentracija lokalnog anestetika u plazmi je najviša



kod intrapleuralnog bloka, zatim kod interkostalnog, epiduralne anestezije, bloka brahijalnog pleksusa, subkutane infiltracije, a najmanja kod ishijadičnog i femoralnog bloka (10).

Apsorpcija, također ovisi o prokrvljenosti tkiva pa tako kada se anestetik aplicira u tkivo koje ima bolju perfuziju, veća je brzina i stupanj apsorpcije. Klinički značaj je u tome da ista doza lijeka u jednom području može biti toksična, dok u drugom ne izaziva nikakve nuspojave. Maksimalna koncentracija u krvi lokalnog anestetika, također ovisi o ukupnoj dozi lijeka koja je primjenjena (1).

Adrenalin smanjuje brzinu vaskularne apsorpcije lijeka sa različitih mjesta apsorpcije, te također i njihov potencijal da izazovu nuspojave. Na primjer, primjena 5 mikrograma/mL adrenalina (1:200 000) značajno smanjuje ukupnu koncentraciju lidokaina i mepivakaina u krvi, bez obzira na mjesto injekcije. Na vršne koncentracije bupivakaina i etidokaina u plazmi, dodatak vazokonstriktora ima minimalan utjecaj u epiduralnom prostoru. Međutim, adrenalin značajno smanjuje apsorpciju kada se ovi lijekovi koriste za periferni blok brahijalnog spleta. Osim toga, razlike u brzini apsorpcije ovise i karakteristikama pojedinih anestetika (1).

### 3. 5. 2. Distribucija

Ukupna koncentracija lokalnog anestetika u plazmi određena je brzinom apsorpcije iz mjesta primjene, redistribucijom lokalnog anestetika i njegovim kasnijim metabolizmom i eliminacijom. Distribucija lijeka u organizmu ovisi o stupnju liposolubilnosti samog anestetika, prokrvljenosti okolnog tkiva, te o afinitetu vezanja za proteine plazme. Iz mjesta primjene lokalni anestetik odlazi u vensku cirkulaciju, te dalje prema plućima. Pluća igraju zaštitnu ulogu jer zadržavaju veći dio apsorbiranog lijeka prije ulaska u sustavnu cirkulaciju, te na taj način smanjuju potencijalnu toksičnost. U Inicijalnoj, brznoj fazi distribucije anestetici

dolaze u dobro prokrvljena tkiva, kao što su mozak, pluća, jetra, bubrezi i srce. Nakon toga slijedi druga, sporija faza distribucije gdje dopijevaju u manje prokrvljena tkiva kao što su mišići . Dakle, dobro prokrvljena tkiva pokazuju visoke koncentracije lokalnog anestetika u odnosu na manje prokrvljena tkiva. Mišićni sustav osigurava najveći rezervoar lijeka zbog njihove velike ukupne mase. Ostali faktori koji utječu na raspodjelu lokalnog anestetika u organizmu vezani su uz pacijenta, njegovu dob, kardiovaskularni status i funkciju jetre (1, 7, 11).

### 3. 5. 3. Metabolizam i ekskrecija

Aminoesterski i aminoamidni lokalni anestetici imaju različit metabolički put i potencijal da izazovu alergijsku reakciju (11).

Aminoesteri se metaboliziraju u plazmi uz pomoć enzima pseudokolinesteraze do paraaminobenzojeve kiseline koja je njihov glavni metabolit. Ona ima sklonost da kod nekih bolesnika izazove alergijsku reakciju. Aminoesteri se hidroliziraju u plazmi brzo, a njihovi vodotopljivi metaboliti se izlučuju urinom (11). Različiti lijekovi unutar aminoesterske skupine imaju različiti poluvijek života u plazmi, npr. manje od jedne minute iznosi za klorprokain, ili 8 minuta za tetrakain. Kokain se za razliku od drugih estera hidrolizira putem jetre, a izlučuje također bubrežima (10).

Aminoamidni lokalni anestetici se metaboliziraju u jetri djelovanjem mikrosomalnih enzima. Aminoamidi imaju složeniji i sporiji metabolički put koji uključuje aromatsku hidroksilaciju, amidnu hidrolizu i N-dealkilaciju. Prilokain ima najbrži metabolički put, lidokain i mepivakain srednje brz, dok najsporiji metabolički put ima etidokain, bupivakain i ropivakain. Smanjena jetrena funkcija (ciroza jetre) ili smanjen protok krvi kroz jetru (npr. kongestivno srčano zatajivanje) dovesti će do sporijeg metabolizma, a s tim i do moguće

pojave znakova toksičnosti kod tih bolesnika. Aminoamidi imaju vrlo nizak potencijal da izazovu alergijske reakcije. Metaboliti aminoamida se izlučuju putem bubrega, a vrlo mala količina nepromijenjenog lijeka se izlučuje putem urina. Prilokain se jednim dijelom izlučuje putem pluća (11). Poluvijek života lokalnih anestetika ovisi i o pacijentovoj dobi i zdravlju. (7).

### 3. 6. FARMAKODINAMIKA LOKALNIH ANESTETIKA

Potentnost, brzina početka djelovanja lijeka i duljina djelovanja lokalnih anestetika ovisi o njihovim fizikalno-kemijskim karakteristikama. In vivo, ove karakteristike su također određene mjestom injiciranja lijeka, koncentracijom i volumenom lokalnih anestetika i svojstvima samog tkiva kao što je pH i prokrvljenost. Potentnost i brzina početka djelovanja lijeka određena je stupnjem liposolubilnosti lokalnih anestetika. Veća liposolubilnost znači i veću potentnost i brži nastup djelovanja anestezije. Početak djelovanja anestezije određen je i mjestom injiciranja lokalnih anestetika. Kod subkutane primjene ili površinske infiltracije tkiva početak djelovanja je unutar nekoliko minuta. Početak djelovanja također je brz kod intratekalne primjene odnosno spinalne anestezije, jer se lijek aplicira blizu živčanih korijena i leđne moždine. Nasuprot tomu, kod blokade brahijalnog plexusa početak djelovanja je produžen (oko 20-30 min.), jer lijek mora proći određenu udaljenost da bi stigao do spleta. Primjenom ultrazvuka omogućen je bliže mjesto apliciranja lokalnog anestetika i time ubrzan početak djelovanja. Duljina djelovanja lokalnih anestetika je različita za svakog od njih. Klorprokain i prokain spadaju u kratkodjelujuće lokalne anestetike. Lidokain, mepivakain, prilokain imaju srednje dug nastup djelovanja, dok bupivakain, ropivakain, levobupivakain, tetrakain i etidokain spadaju u anestetike produljenog djelovanja. Mjesto injiciranja i ovdje igra ulogu u smislu duljine djelovanja, npr. bupivakain primijenjen kod spinalne anestezije

djeluje oko 2,5 sata, dok primijenjen kod blokade brahijalnog pleksusa rezultira djelovanjem između 5 i 15 sati. Duljinu djelovanja lokalnih anestetika moguće je produžiti dodatkom vazokonstriktora (12).

### 3. 7. DODATAK VAZOKONSTRIKTORA

Dodatak vazokonstriktora, najčešće adrenalina otopini lokalnih anestetika uzrokuje vazokonstrikciju krvnih žila na mjestu primjene. Rezultat toga je smanjeni udio vaskularne apsorpcije lokalnih anestetika u sustavnu cirkulaciju, te povećana dostupnost lijeka živčanoj membrani na mjestu primjene. Na taj način poboljšan je anestezijski učinak, produljeno djelovanje lokalnih anestetika i smanjena mogućnost razvoja sustavnih nuspojava. Učinci vazokonstriktora se najviše ističu kod kratkodjelujućih lokalnih anestetika. Dodatak adrenalina otopini lidokaina produžuje trajanje anestezije za najmanje 50%, dok dodatak otopini bupivakaina ima minimalan učinak. Bupivakain ima produženu duljinu djelovanja zahvaljujući tome jer se jako veže za proteine plazme (11). Doza adrenalina je 5 mikrog/mL ili 1:200 000 (1mg u 200 mL), s tim da ukupna doza ne prelazi 1 miligram adrenalina. Adrenalin izostaje kao dodatak otopini lokalnog anestetika pri operacijama na mjestima završnih krvnih žila (vršak nosa, uška, prsti ruku i nogu), zbog ishemije i nekroze (7).

Dodatak natrijevog bikarbonata (alkalizacija lokalnih anestetika) otopini lokalnih anestetika povećava pH otopine, a time i neioniziranu formu lokalnih anestetika. Rezultat toga je ubrzan početak djelovanja lijeka te duljina i trajanje anestezije. Bikarbonati smanjuju i bol na mjestu injiciranja lijeka (11). Preporučene doze su 1 mL 8,4% natrijevog bikarbonata na 10 mL lokalnog anestetika (12).

### 3. 8. KLINIČKA PRIMJENA

Lokalni anestetici se koriste za blokadu prijenosa živčanih impulsa, te dovode do senzoričkog i motoričkog izostanka odgovora jednog dijela tijela. Lokalni anestetici se koriste za površinsku anesteziju, infiltracijsku anesteziju i regionalnu anesteziju. Regionalnu anesteziju dijelimo na centralnu neuroaksijalnu anesteziju u koju spada spinalna i epiduralna anestezija, te na periferne živčane blokove koje dijelimo na blokove živčanih spletova i blok pojedinog živca. Moguća je i sustavna primjena lidokaina (12).

### 3. 9. LOKALNI ANESTETICI ZA INFILTRACIJSKU ANESTEZIJU

Lokalni anestetici imaju široku primjenu za infiltracijsku anesteziju. Početak djelovanja nakon intradermalne i subkutane primjene nastupa gotovo odmah za većinu lokalnih anestetika. Duljina djelovanja lokalne anestezije različita je za svaki pojedini anestetik (1).

Koža se sastoji od površnog epidermisa i dermisa, te subkutanog tkiva. Direktna infiltracija lokalnog anestetika u subkutani sloj dovodi do blokade prijenosa živčanog impulsa sa živčanih završetaka. Lokalni anestetik je moguće aplicirati u intradermalni sloj, ali taj postupak je mnogo bolniji (13).

Lidokain, bupivakain, mepivakain i prokain su najčešće korišteni lokalni anestetici za subkutanu primjenu. Zbog alergijskih reakcija i moguće toksičnosti, aminoesterski lokalni anestetici imaju ograničenu primjenu, osim u slučaju kada imamo pacijente osjetljive na aminoamidne lokalne anestetike (13).

Najčešće korišteni lokalni anestetik iz aminoamidne skupine za infiltracijsku anesteziju je lidokain. Primjenjuje se kao 0,5–1% otopina (10 mg/mL). Veće koncentracije od 1% ne produljuju trajanje analgezije, nego povećavaju rizik od nuspojava. Dodatak natrijevog bikarbonata otopini lidokaina s adrenalinom smanjuje bol na mjestu primjene i povećava

anestetski učinak. Maksimalna doza lidokaina bez dodatka adrenalina je 300 mg (10 mL 1% lidokaina) ili 0,4 mL/kg 1% lidokaina, dok maksimalna doza sa adrenalinom iznosi 500 mg ili 7 mg/kg (0,7 mL/kg 1% lidokaina). Aminoamidni lokalni anestetici se metaboliziraju u jetri i izlučuju putem bubrega. U slučaju jetrene ili bubrežne bolesti ukupna doza bi trebala biti u pola manja (13, 14).

Bupivakain, amidni anestetik, potentniji je i ima dužu duljinu djelovanja od lidokaina, mepivakaina i prokaina. To ostvaruje zahvaljujući tome jer se većim afinitetom veže za natrijeve kanale. U starijih osoba sa komorbiditetima potrebno ga je primjenjivati s oprezom. Bupivakain je lijek izbora za duže zahvate te kod bolesnika kojima je kontraindicirana primjena adrenalina. Upotrebljava se kod poslijeoperacijskih stanja kada je potrebna produžena kontrola boli. Koristi se kao 0,25% ili 0,5% otopina. Preporučuje se korištenje nižih koncentracija kod budnih pacijenata, jer infiltracijska primjena 0,5 % bupivakaina je bolna (13, 14).

Mepivakain spada također u aminoamidne lokalne anestetike. Mnogo manje se koristi u kliničkoj praksi. Kontraindiciran je u trudnoći. Koristi se kao 1% otopina (10 mg/mL) (13).

Prokain spada u skupinu aminoesterskih lokalnih anestetika. Povremeno se koristi u infiltracijskoj anesteziji kada postoji alergijska reakcija na aminoamidne lokalne anestetike. Pripravljen je kao 0,5 – 1 % otopina (13).

Primjena lokalnih anestetika za infiltracijsku anesteziju ima široku primjenu. Koristi se za kirurške zahvate na koži, kod biopsija kože, obradu rane, drenažu apscesa itd. Izbor određenog lokalnog anestetika ovisi o tome koliko će trajati zahvat, da li je pacijent osjetljiv na katekolamine ili određeni anestetik (15).

### 3. 10. POVRŠINSKA ANESTEZIJA

Lokalne anestetike moguće je primijeniti površinski na koži i mukoznim membranama. Površinski anestetici na koži primjenjuju se prvenstveno kod djece prije bolnih zahvata kao što su vađenje krvi, postavljanje intravenskih kanila, davanje intramuskularnih injekcija, saniranje ozljeda itd. (16). Lokalni anestetici se mogu primijeniti na mukoznim membranama gornjih dišnih puteva i dušnika prije provedbe invazivnih postupaka. U anesteziji, topikalna primjena se koristi za laringoskopiju i intubaciju budnih pacijenata. Lokalne anestetike za topikalnu anesteziju moguće je primijeniti u obliku masti, gela, spreja ili direktne primjene. Najčešće korišteni lokalni anestetici su lidokain i benzokain (12).

### 3. 11. PRIMJENA LOKALNIH ANESTETIKA ZA PERIFERNE ŽIVČANE BLOKOVE

Periferni živčani blokovi predstavljaju jednu od metoda regionalne anestezije. Koriste se za izvođenje različitih zahvata u kirurgiji, zatim za poslijeoperacijsku analgeziju te za liječenje akutne i kronične boli (1). Periferni živčani blokove dijelimo na blokove živčanih spletova (npr. blok brahijalnog plexusa) i blokove pojedinog živca (npr. blok ulnarnog ili radijalnog živca) (1). Zatim, moguće je izvesti pojedinačni živčani blok („single shot“ block) koji se odnosi na jednokratnu primjenu lokalnog anestetika u blizinu živca ili živčanog spleta, te kontinuirani živčani blok koji podrazumijeva postavljanje katetera u njihovu neposrednu blizinu. Kontinuiranim živčanim blokom se postiže produljena anestezija i analgezija određenog dijela tijela (17).

Izbor lokalnog anestetika za periferni živčani blok ovisi o individualnoj potrebi bolesnika i željenom trajanju učinka bloka. Za izvođenje perifernog živčanog bloka najčešće se koriste kratkodjelujući lidokain i mepivakain, te lokalni anestetici sa dužim trajanjem učinka bupivakain, levobupivakain i ropivakain (17).

### 3. 12. NEUROAKSIJALNA ANESTEZIJA

#### 3. 12. 1. LOKALNI ANESTETICI ZA SPINALNU ANESTEZIJU

Spinalna ili subarahnoidalna anestezija je postupak kojim se lokalni anestetik unosi u subarahnoidalni prostor spinalnog kanala na mjestu koje je niže od završetka leđne moždine. Igla ili kateter se uvodi kroz duru mater u cerebrospinalni likvor između lumbalnih kralježaka (L2/L3; L3/4; ili L4/L5). Indikacije za primjenu spinalnog bloka obuhvaćaju operacije u području donjeg dijela abdomena, perineuma zatim za zahvate u zdjelici, kukovima i na donjim ekstremitetima. Osim toga, koristi se za operacije leđne moždine (18).

Izbor lokalnog anestetika za subarahnoidalnu anesteziju ovisi o željenoj razini spinalnog bloka i duljini trajanja anestezije. Najvažniji čimbenici koji utječu na to su: doza i baričnost (gustoća) otopine lokalnog anestetika, te položaj bolesnika. Baričnost je pojam koji se odnosi na omjer gustoće otopine lokalnih anestetika i gustoće cerebrospinalne tekućine. S obzirom na to, otopine lokalnih anestetika mogu biti izobarične, hiperbarične i hipobarične. Otopine lokalnih anestetika koje imaju istu gustoću kao i cerebrospinalni likvor su izobarične. Otopine veće gustoće od likvora su hiperbarične, dok one koje imaju manju gustoću su hipobarične. Važnost gustoće otopine lokalnih anestetika je u tome što određuje distribuciju lijeka u subarahnoidalnom prostoru, a tim omogućuje željenu razinu spinalnog bloka. Hiperbarične otopine imaju tendenciju da padaju na niže razine u subarahnoidalnom prostoru zbog sile teže, dok hipobarične idu na više razine. Iz ovoga zaključujemo da je kod primjene hiperbaričnih i hipobaričnih otopina važan položaj bolesnika tijekom i nakon izvođenja spinalne anestezije. Izobarične otopine lokalnih anestetika ostaju na mjestu primjene. Gustoća otopine lokalnog anestetika i položaj bolesnika povećavaju osjetljivost i trajanje spinalnog bloka na mjestu izvođenja kirurškog zahvata. Na primjer, za postizanje sakralnog bloka hiperbaričnom otopinom važno je da bolesnik u sjedećem položaju 20 do 30 minuta nakon izvođenja bloka.



Kod položaja bolesnika, gdje je mjesto kirurškog zahvata iznad razine primjenjenog lokalnog anestetika, važna je primjena hipobarične otopine. Hipobarična otopina „plovi“ iznad mjesta primjene dovodeći do bloka na mjestu kirurškog zahvata. Hiperbarične otopine se dobivaju dodavanjem dekstroze otopini lokalnog anestetika, dok hipobarične se dobivaju razrjeđenjem lokalnih anestetika destiliranom vodom (18). Hiperbarične otopine pokazuju brži početak djelovanja anestezije, bolju učinkovitost i trajanje bloka, te brži oporavak (19).

Najčešće primjenjivani lokalni anestetici za spinalni blok su: bupivakain, lidokain, tetrakain, ropivakain i 2-kloroprokain (18).

Bupivakain, kao dugodjelujući amidni lokalni anestetik, lijek je izbora u spinalnoj anesteziji za zahvate u urologiji, ginekologiji, kod poroda carskim rezom i operacija na donjim ekstremitetima. Doze bupivakaina koje se primjenjuju su u rasponu od 6 do 15 mg. Duljina trajanja spinalnog bloka sa bupivakainom je 1,5 do 2,5 sata. Komercijalni pripravak dostupan je kao hiperbarična otopina 0,75% bupivakaina u 8,25% dekstrozi, te kao hipobarična 0,5% otopina (18).

Tetrakain se u kliničkoj praksi sve rjeđe koristi. Zamijenjen je sa bupivakainom. Spada u grupu dugodjelujućim aminoesterskih lokalnih anestetika (18).

Lidokain je kratkodjelujući amidni lokalni anestetik koji se u spinalnoj anesteziji koristi samo za kirurške zahvate kraće od jedan sat. Njegova primjena u subarahnoidalnom prostoru povezana je s visokom incidencijom prolaznih neuroloških nuspojava u usporedbi sa bupivakainom i prilokainom. Doza koja se primjenjuje je u rasponu od 40-100 mg, trajanje anestezije je 45-75 minuta. Dostupan je kao pripravak hiperbarične 5% otopine u 7,5% dekstrozi te kao hipobarična 2% otopina (18, 20).

Mepivakain je sličan lidokainu u smislu pojave nuspojava. Duljina djelovanja anestezije je nešto dulja nego kod lidokaina. Doza koja se primjenjuje je 50-70mg. Dostupan je kao hipobarična otopina 1%, 1,5% i 2% koncentracije mepivakaina (18).

Ropivakain, aminoamidni lokalni anestetik koji ima manju potentnost u odnosu na bupivakain (za oko 40%), pa postiže manji učinak za izazivanje motornog i osjetnog bloka u usporedbi s bupivakainom (18, 21).

Prilokain, također aminoamidni anestetik koji ima brzi početak djelovanja i umjereno trajanje učinka. Zamjena je lidokainu i mepivakainu, jer pokazuje manju incidenciju prolaznih neuroloških simptoma. Koristi se u dozi od 30-60 mg, trajanje učinka je jedan sat te postoji kao hiperbarična 2% otopina (18).

Osim dekstroze koja se dodaje otopini lokalnih anestetika, moguće je dodati određene lijekove kako bi se poboljšala učinkovitost i trajanje spinalne anestezije. Tu spadaju opiodi – morfij, fentanil i sufentanil. Dodatak alfa adrenergičnih agonista, kao što je adrenalin i klonidin lokalnim anestheticima povećava osjetljivost osjetnog i motornog bloka i produljuje trajanje spinalne anestezije (18).

### 3. 12. 2. LOKALNI ANESTETICI ZA EPIDURALNU ANESTEZIJU

Epiduralna anestezija predstavlja postupak kojim se lokalni anestetik aplicira u epiduralni prostor, kako bi došlo do blokiranja prijenosa živčanog impulsa na korijenovima spinalnih živaca koji se pružaju tim prostorom. Indikacije za izvođenje epiduralne anestezije su kirurški zahvati u području toraksa, abdomena, zdjelice i donjih ekstremiteta. Epiduralna anestezija također se izvodi u kombinaciji sa općom anestezijom u torakalnoj, abdominalnoj kirurgiji te za zahvate u području zdjelice. Kontinuirana epiduralna anestezija ima značaj kada je

potrebna poslijeoperacijska analgezija nakon tih zahvata. Lokalni anestetici i adjuvansi se unose kroz kateter koji se postavlja u epiduralni prostor (22).

Najvažniji čimbenici koji utječu na širenje epiduralnog bloka i intenzitet osjetnog i motoričkog bloka su volumen, ukupna doza i koncentracija lokalnog anestetika, kao i njegove fizikalno-kemijske osobine (22).

Najčešće korišteni lokalni anestetici za epiduralnu anesteziju su lidokain, bupivakain, ropivakain, levobupivakain i ponekad 2-kloroprokain (22).

Bupivakain postoji kao pripravak u koncentracijskim otopinama 0,25, 0,5 i 0,75%. Ima brzi početak djelovanja i dug učinak anestezije (dva do četiri sata). Levobupivakain ima iste karakteristike kao i bupivakain uz manju pojavu kardiotoxicnosti. Ropivakain je manje potentan od bupivakaina kada se koristi za epiduralni blok. Uzrokuje slabiji motorički blok, ali jednak osjetni blok (22).

Lidokain primijenjen za epiduralnu anesteziju nije povezan s pojavom neuroloških nuspojava, kao što je to slučaj kod primjene u spinalnoj anesteziji. Postoji kao 1, 1,5 i 2% otopina. Ima brzi početak djelovanja; trajanje epiduralne anestezije je u rasponu od 90 do 120 minuta. Dodatkom adrenalina taj se učinak produžava za 30 do 45 minuta. Za poslijeoperacijsku analgeziju koriste se otopine lidokaina sa manjom koncentracijom, obično 1%-tni lidokain (22).

2-kloroprokain je aminoesterski lokalni anestetik koji ima brzi početak djelovanja i kratki učinak, što mu omogućuje primjenu za epiduralnu anesteziju kada je potreban hitan kirurški zahvat, najčešće u opstetriciji kod hitnog carskog reza. Pojava sustavne toksičnosti se rijetko javlja, zbog brze razgradnje u plazmi. Postoji kao 2 i 3%-tna otopina (22).

### 3. 13. LOKALNI ANESTETICI ZA LIJEČENJE POSLIJEOPERACIJSKE BOLI

Nakon kirurških zahvata moguće je provesti epiduralnu analgeziju kao metodu liječenja poslijeoperacijske boli. Epiduralna analgezija podrazumijeva unošenje lokalnih anestetika i opioida uporabom epiduralnog katetera u epiduralni prostor. Koncentracije lokalnih anestetika su za epiduralnu analgeziju su niže u odnosu na one koje se koriste za epiduralnu anesteziju. Kontrola poslijeoperacijske boli smanjuje morbiditet, razvoj kardiovaskularnih, pulmoloških i gastrointestinalnih komplikacija i poboljšava krajnji ishod bolesnika. Primjena lokalnih anestetika u epiduralni prostor nakon kirurškog zahvata dovodi do aferentnog i eferentnog bloka u prijenosu signala preko leđne moždine, smanjujući na taj način stresni odgovor organizma. Najčešće se koristi kombinacija lokalnih anestetika i opioida. Primjena lokalnih anestetika povezana je s većim rizikom od nastanka hipotenzije i manje učinkovite analgezije. Najčešće korišteni lokani anestetici za liječenje poslijeoperacijske boli su bupivakain, ropivakain i levobupivakain. U nižim koncentracijama dovode uglavnom do osjetne blokade, sa minimalnom motoričkom blokadom što ih čini idealnim odabirom. Veće koncentracije bupivakaina (0,1% do 0,125%) se obično koriste kao poslijeoperacijska analgezija nakon kirurških zahvata u području toraksa, dok se niže koncentracije (0,0625%) koriste za lumbalnu epiduralnu analgeziju zbog mogućeg razvoja motoričkog bloka tijekom primjene lumbalne analgezije (23).

### 3. 14. SUSTAVNA PRIMJENA LOKALNIH ANESTETIKA

Lidokain primijenjen intravenski, koristi se za liječenje ventrikularnih aritmija koje se mogu pojaviti u akutnoj fazi nakon ishemije ili infarkta miokarda. Koristi se kao alternativa amiodaronu nakon pojave rekurentne ili refrakcijske ventrikularne tahikardije ili ventrikularne fibrilacije (24). Spada u klasu Ib antiaritmika, koji blokiraju natrijeve voltažne kanale i time

utok natrija, ali za razliku od drugih antiaritmika djeluju selektivno na kardiomiocite zahvaćene ishemijom. Rezultat toga jest blokiranje ili usporavanje električne provodljivosti na mjestima gdje postoji ektopični izvor stvaranja impulsa u ventrikulu, sprječavajući nastanak ventrikularnih aritmija. U preporučenim dozama ima minimalan utjecaj na atrij te na sinus atrijski i atrioventrikularni čvor srca (25). Elektrofiziološki učinak u ventrikulu je smanjivanje trajanja akcijskog potencijala, refrakternog perioda i pojave ranih i kasnih naknadnih depolarizacija. Zbog toga se indiciran za liječenje ventrikularne tahikardije, fibrilacije i pojave prijevremenih ventrikularnih kontrakcija. Svoj učinak osim kod ishemije miokarda ostvaruje i kod pojave hipokalijemije i acidoze, tako što usporava depolarizaciju i živčanu provodljivost. Kontraindiciran je kod bolesnika sa teškom disfunkcijom SA čvora ili kod pojave atrioventrikularnog bloka (24).

Primjenjuje se u bolusu intravenski u dozi od 75 mg do 100 mg (1,5 mg/kg). Ukoliko postoji refraktorna ventrikularna fibrilacija ili ventrikularna tahikardija bez pulsa primjenjuje se u bolusu svakih 5 do 10 minuta u dozi od 0,5 ili 0,75 mg/kg. Ukupna kumulativna doza ne smije biti veća od 3 mg/kg. Nakon uspostavljanja cirkulacije može se primjenjivati u kontinuiranoj infuziji (1-4 mg/minuti) tijekom 24-48 sati (24).

Primijenjen sustavno može izazvati nuspojave u središnjem živčanom sustavu, kardiovaskularnom i gastrointestinalnom sustavu (24).

### 3. 15. NUSPOJAVE LOKALNIH ANESTETIKA

Alergijske reakcije na lokalne anestetike iznose manje od 1% i posredovane su nastankom IgE protutijela. Krajnji produkt aminoesterskih lokalnih anestetika je paraaminobenzojeva kiselina koja ima potencijal da izazove alergijsku reakciju. Alergije na aminoamidne lokalne anestetike su rijetke (11).

Sustavna toksičnost lokalnih anestetika uzrokovana je prekomjernim povećanjem koncentracije lijeka u plazmi. Najčešći razlozi koji dovode do toga je nenamjerno intravaskularno davanje lijeka za vrijeme izvođenja zahvata, npr. tijekom perifernog živčanog bloka. Razina lokalnog anestetika u plazmi koja dovodi do sustavne toksičnosti određena je udjelom slobodne frakcije lijeka, zatim ovisi ukupnoj dozi, apsorpciji te metabolizmu i eliminaciji pojedinog lokalnog anestetika. Najprije se javljaju simptomi u središnjem živčanom sustavu, a zatim simptomi zahvaćenosti kardiovaskularnog sustava (11).

Simptomi zahvaćenosti središnjeg živčanog javljaju se u dvije faze: prva gdje se javljaju ekscitacijski simptomi, zatim simptomi depresije središnjeg živčanog sustava. Pojava ekscitacijskih simptoma rezultat je blokiranja inhibitornih kortikalnih puteva u mozgu. Tu spadaju trnci jezika, vrtoglavica, tinitus, nemir, konvulzije. Daljnjim pogoršanjem stanja javljaju se simptomi depresije središnjeg živčanog sustava, nesvjestica, koma i na kraju je moguć zastoj disanja (11).

Koncentracije lokalnih anestetika u plazmi koji dovode do nuspojava ovise o svakom pojedinom anestetiku pa tako za lidokain, mepivakain i prilokain iznose 5-10  $\mu\text{mL}$ , dok za bupivakain iznosi 4,5-5,5  $\mu\text{mL}$  (11).

Kardiovaskularni simptomi toksičnosti se obično javljaju kasnije i potrebne su 2-4 puta veće doze od onih koje uzrokuju simptome središnjeg živčanog sustava. Izuzetak je bupivakain koji izaziva simptome u manjim koncentracijama. Incidencija pojave kardiovaskularnih simptoma veća je kod trudnica, zatim u stanjima hipoksije i acidoze kada je veći udio nevezane frakcije lijeka u plazmi (11). Simptomi vezani uz kardiovaskularni sustav nastaju zbog direktnog djelovanja lijeka na srce, periferne krvne žile i zbog blokiranja simpatičke i parasimpatičke aktivnosti (1). Javljaju se simptomi hipotenzije, bradikardije, zatim promjene na EKG-u u obliku produljenog PR-interval, širokih QRS-kompleksa i moguća je pojava

ventrikularnih aritmija. Lidokain i bupivakain blokiraju natrijeve kanale u srcu, s tim da je bupivakain više liposolubiln i odvaja se sporije u odnosu na lidokain, pa je više kardiotoksičan. Levobupivakain u odnosu na bupivakain ima manju incidenciju izazivanja ventrikularnih aritmija (11).

Prevenција sustavne toksičnosti lokalnih anestetika uključuje primjenu najmanjih klinički učinkovitih doza, aspiraciju prije apliciranja lijeka, te postepena primjena u volumenima 3-5 mL (11). Liječenje uključuje primjenu oksigenacije, ventilacije i davanje tekućine. Grčeve liječimo primjenom diazepama i barbiturata. Kardiovaskularnu toksičnost se liječi davanjem 0,9% NaCl, alfa i beta agonista, te primjenom atropina i antiaritmika. Moguća je primjena 20% lipidne emulzije koja uklanja lipofilne molekule lokalnog anestetika iz plazme (7).

#### 4. RASPRAVA

Odabir lokalnog anestetika ovisi o mnogim faktorima, prije svega o fizikalno-kemijskim svojstvima pojedinog anestetika, kao što su liposolubilnost, pKa, vezanje za proteine plazme i molekularna masa. Nadalje, potrebno je uzeti u obzir mjesto primjene anestetika, početak djelovanja i željeno trajanje anestezije, te na kraju pacijentovu dob i fizikalni status.

Zatim, važna je indikacija za koju se određeni lokalni anestetik koristi. Imaju široku primjenu u kliničkoj praksi: za površinsku i infiltracijsku anesteziju, periferne živčane blokove, neuroaksijalnu anesteziju, za poslijeoperacijsku analgeziju i sustavnu primjenu.

Površinska anestezija traži anestetik koji ima sposobnost da brzo prolazi kroz kožu i sluznice, s tim da je ograničeno daljnje širenje od mjesta primjene. Odabir lokalnog anestetika za infiltracijsku anesteziju, periferni živčani blok i neuroaksijalnu anesteziju bazira se na potrebnom trajanju anestezije. Trajanje anestezije moguće je produžiti dodatkom vazokonstriktora, adrenalina. Osim toga, adrenalin smanjuje mogućnost sustavne apsorpcije i mogućeg razvoja nuspojava. Početak djelovanja može se ubrzati alkalizacijom otopine lokalnog anestetika, dodatkom natrijevog bikarbonata, što povećava omjer neionizirane frakcije lijeka.

U kliničkoj praksi najčešće se koriste aminoamidni lokani anestetici, jer pokazuju manji alergijski potencijal i stabilniji su u otopini, za razliku od aminoestera. Na tržištu postoji velik broj lokalnih anestetika sa različitim karakteristikama i učincima, što pruža kliničaru odabir najpovoljnijeg lokalnog anestetika za određeni medicinski zahvat.



## 5. ZAKLJUČCI

Lokalni anestetici su grupa lijekova koja ima sposobnost reverzibilne blokade natrijskog voltažnog kanala, sprječavajući na taj način stvaranje akcijskog potencijala na membrani živca i prijenosa živčanog signala. Zbog toga, imaju široku primjenu u kliničkoj praksi. Poznavanje farmakologije lokalnih anestetika je ključno za njihovu sigurno korištenje i odabir za specifičnu indikaciju. Farmakodinamika lokalnih anestetika određena je fizikalno-kemijskim karakteristikama lijeka, kao i mjestom primjene. Potentnost lokalnog anestetika povezana je sa liposolubilnošću. Početak djelovanja i trajanje učinkovitosti anestezije određeno je samim karakteristikama lijeka, koncentracijom otopine i mjestom apliciranja. Općenito, početak djelovanja je brži što je veća liposolubilnost i što je veći udio neionizirane frakcije lijeka. Široki spektar farmakodinamiskih učinaka i različitih karakteristika lokalnih anestetika ima utjecaj na odabir određenog anestetika u različitim kliničkim situacijama.

## 6. SAŽETAK

Lokalni anestetici su kemijske tvari čije je mehanizam djelovanja reverzibilna blokada natrijevih voltažnih kanala, što dovodi do bloka živčanog prijenosa impulsa. Vezno mjesto na koje djeluju nalazi se sa unutarnje strane živčane membrane, te da bi tamo dospjeli moraju proći kroz lipoproteinski matriks što im omogućavaju njihove glavne karakteristike: liposolubilnost, konstanta disocijacije i mala molekularna masa.

Lokalne anestetike dijelimo u dvije grupe: aminostere u koje spadaju kokain, prokain, 2-klorprokain, tetrakain, te aminoamide koje čine lidokain, prilokain, mepivakain, bupivakain, etidokain, ropivakain i levobupivakain. Glavni razlozi za podjelu jesu nestabilnost kemijske veze aminoestera, njihov alergijski potencijal i razlike u metabolizmu. Zbog toga se aminoesteri sve rjeđe upotrebljavaju u kliničkoj praksi, te su zamijenjeni aminoamidima.

Nadalje, u ovome radu prikazan je sustavni prikaz najvažnijih lokalnih anestetika u kliničkoj praksi. Imaju široku primjenu u kirurgiji za infiltracijsku anesteziju, zatim za površinsku, spinalnu i epiduralnu anesteziju, te za periferne živčane blokove. Koriste se za liječenje poslijeoperacijske boli, što ubrzava oporavak bolesnika i smanjuje stresni odgovor organizma. Lidokain je moguće primijeniti sustavno za liječenje ventrikularnih aritmija nakon ishemije miokarda. Nuspojave uključuju alergijske reakcije koje su rijetke, te sustavnu toksičnost koja nastaje kod nenamjernog davanja lijeka intramuskularno. Odabir lokalnog anestetika ovisi o kliničkoj situaciji u kojoj se pacijent nalazi, potrebnoj brzini nastupa anestezije i trajanju anestezije, te fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka.

Ključne riječi: analgezija, anestezija, lokalni anestetici,

## 7. SUMMARY

Local anesthetics are chemical substances, whose mechanism of action is based on reversible blockage of sodium voltage channels, lead to the inhibition neural impulse transduction. In order to access their binding site, localized on the inner side of the nerve cell membrane, they need to cross lipoprotein matrix, which is enabled by their liposolubility, constant of dissociation and low molecular mass.

Local anesthetics can be divided into two groups: aminoesters, such as cocaine, procaine, 2-chloroprocaine, tetracaine, and aminoamides, such as lidocaine, prilocaine, mepivacaine, bupivacaine, etidocaine, ropivacaine and levobupivacaine.

The main distinctions between the groups are the instability of the aminoesteric chemical bond, their allergic potential and metabolic differences. This explains why the aminoesters are more rarely used in the clinical practice and are substituted by aminoamides.

Furthermore, this review includes a systematic overview of the most important local anesthetics in clinical practice. They are broadly used in surgery for infiltration anesthesia, topical, spinal and epidural, as such as peripheral nerve blocks. They are also used for postoperative analgesia which improves patient recovery and decreases systemic stress response. Systemic administration of lidocaine for ventricular arrhythmia treatment following myocardial ischemia. Adverse effects are the following: allergic reaction (rarely) and systemic toxicity due to accidental intravascular administration.

The choice of local anesthetics depends on the clinical state of the individual, onset velocity of anesthesia needed, anesthetic duration and physical-chemical properties of the medication.

Keywords: analgesia, anesthesia, local anesthetics

## 8. LITERATURA

1. Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. Miller's Anesthesia. 8. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015, str. 1028-52.
2. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12. izd. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011, str. 57-68.
3. Ashley K, Lui F. Physiology, Nerve. Treasure Island: Stat Pearls Publishing; 2020, str. 1-6.
4. McLure HA, Rubin AP. Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anestesiol* 2005; 71: 59-74.
5. Fozzard H, Lee P, Lipkind G. Mechanism of local anesthetic drug action on voltage-gated sodium channels. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 2671-86.
6. Aronson JK. Local anesthetics. *Side Eff Drugs Annu* 1994; 18: 141-9.
7. Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. *Klinička anesteziologija*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013, 148-61.
8. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog* 2006; 53: 98-109.
9. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog* 2012; 59: 90-102.
10. Taylor A, McLeod G. Basic pharmacology of local anaesthetics. *BJA Educ* 2020; 20: 34-41.
11. Farag E, Argalious M, Tetzlaff JE, Sharma D. *Basic sciences in anesthesia*. Cham: Springer Nature; 2017, str. 161-76.

12. Butterworth JF, Lahaye L. Clinical use of local anesthetics. U: UpToDate, Maniker R ed. UpToDate [Internet]. Waltham: UpToDate; 2012 [citirano 26.04.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-local-anesthetics-in-anesthesia/>
13. Hsu DC. Subcutaneous infiltration of local anesthetics. U: UpToDate, Stack AM, Walls RM, Miller SJ ed. UpToDate [Internet]. Waltham: UpToDate; 2018 [citirano 27.04.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/subcutaneous-infiltration-of-local-anesthetics/>
14. Ahlstrom KK, Frodel JL. Local anesthetics for facial plastic procedures. Otolaryng Clin N Am 2002; 35: 29-53.
15. Smith DW, Peterson MR, Deberard SC. Local anesthesia: Topical application, local infiltration, and field block. J Postgrad Med 1999; 106: 58-66.
16. Hsu DC. Clinical use of topical anesthetics in children. U: UpToDate, Stack AM ed. UpToDate [Internet]. Waltham: UpToDate; 2020 [citirano 28.04.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-topical-anesthetics-in-children/>
17. Jeng CL, Rosenblatt MA. Overview of peripheral nerve blocks. U: UpToDate, Maniker R ed. UpToDate [Internet]. Waltham: UpToDate; 2013 [citirano 28.04.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-peripheral-nerve-blocks/>
18. DeLeon AM, Wong CA. Spinal anesthesia: Technique. U: UpToDate, Maniker R ed. UpToDate [Internet]. Waltham: UpToDate; 2020 [citirano 29.04.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/spinal-anesthesia-technique/>
19. Fettes PDW, Hocking G, Peterson MK, Luck JF, Wildsmith JAW. Comparison of plain and hyperbaric solutions of ropivacaine for spinal anaesthesia. Br J Anaesth 2005; 94: 107-11.

20. Zaric D, Pace NL. Transient neurologic symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD003006.
21. McDonald SB, Liu SS, Kopacz DJ, Stephenson CA. Hyperbaric spinal ropivacaine: a comparison to bupivacaine in volunteers. *Anesthesiology* 1999; 90: 971-7.
22. Ituk U, Wong CA. Epidural and combined spinal-epidural anesthesia: Techniques. U: UpToDate, Maniker R ed. UpToDate [Internet]. Waltham: UpToDate; 2019 [citirano 04.05.2020.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/epidural-and-combined-spinal-epidural-anesthesia-techniques/>
23. Richman JM, Wu CL. Epidural analgesia for postoperative pain. *Anesthesiol Clin North America* 2005; 23: 125-40.
24. Fogoros RN. *Antiarrhythmic Drugs: A Practical Guide*. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2008, 63-7.
25. Ganzberg S, Kramer KJ. The use of local anesthetic agents in medicine. *Dent Clin North Am* 2010; 54: 601-10.

## **9. ŽIVOTOPIS**

Danijel Čavlina rođen je 6. veljače 1996. godine u Novoj Biloj. Osnovnu školu i Opću gimnaziju završio je u Busovači 2014. godine. Akademske 2014/2015. godine upisuje integrirani prediplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Služi se engleskim i njemačkim jezikom.