

# Farmakokinetika i farmakodinamika intravenskih anestetika u djece

---

Vidović, Ines

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:184:131440>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



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

Ines Vidović

FARMAKOKINETIKA I FARMAKODINAMIKA INTRAVENSKIH ANESTETIKA U

DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

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

Ines Vidović

FARMAKOKINETIKA I FARMAKODINAMIKA INTRAVENSKIH ANESTETIKA U

DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

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

Diplomski rad ocjenjen je dana 12. lipnja 2023. godine na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju, hitnu i intenzivnu medicinu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Alan Šustić, dr. med.
2. doc. dr. sc. Janja Tarčuković, dr. med.
3. izv. prof. dr. sc. Kristina Pilipović, dr. med.

Rad sadrži 44 stranica, 0 slika i 40 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

*Zahvaljujem dragoj mentorici izv. prof. dr. sc. Vlatki Sotošek na ugodnoj suradnji pri izradi diplomskog rada, na uloženom trudu te njenoj ažurnosti i pristupačnosti.*

*Hvala svima koji su vjerovali u mene i podržali me u ovom dugom i teškom putu koji sam odabrala za sebe. Posebno zahvaljujem svojim roditeljima Ester i Mariju i sestri Silviji koji su stajali uz mene svih ovih dugih šest godina studija i nisu nikada sumnjali u mene, čak ni onda kada sam ja sumnjala sama u sebe. Hvala i svim dragim prijateljima koji su se od srca veselili mojim uspjesima. Uzbuđena sam i nervozna oko novog poglavlja koje uskoro počinje u mojem životu i puno mi znači što uz sebe imam nekolicinu dragih ljudi koji će nastaviti vjerovati u mene.*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. SVRHA RADA</b> .....	1
<b>3. SPECIFIČNOSTI PEDIJATRIJSKE FIZIOLOGIJE I FARMAKOLOGIJE</b> .....	2
<b>3.1. Farmakokinetika</b> .....	2
3.1.1. <i>Novorođenčad</i> .....	2
3.1.2. <i>Dojenčad i djeca</i> .....	4
<b>3.2. Farmakodinamika</b> .....	5
<b>4. OSNOVNI PRINCIPI DOZIRANJA LIJEKOVA U DJECE</b> .....	6
<b>4.1. Jednostavne formule</b> .....	6
<b>4.2. Alometrijski izračuni</b> .....	7
<b>4.3. Populacijski farmakokinetički modeli</b> .....	7
<b>4.4. Farmakokinetički modeli temeljeni na fiziologiji (PBPK modeli)</b> .....	8
<b>5. OSOBITOSTI POJEDINIH INTRAVENSKIH ANESTETIKA</b> .....	9
<b>5.1. Neopioidni intravenski anestetici</b> .....	9
5.1.1. <i>BENZODIAZEPINI</i> .....	10
5.1.1.1. Farmakodinamika .....	10
5.1.1.2. Farmakokinetika .....	12
5.1.2. <i>BARBITURATI</i> .....	12
5.1.2.1. Farmakodinamika .....	13
5.1.2.2. Farmakokinetika .....	14
5.1.2.3. Doziranje u djece .....	15
5.1.3. <i>PROPOFOL</i> .....	15
5.1.3.1. Farmakodinamika .....	16
5.1.3.2. Farmakokinetika .....	18
5.1.3.3. Doziranje u djece .....	19
5.1.4. <i>ETOMIDAT</i> .....	20
5.1.4.1. Farmakodinamika .....	20
5.1.4.2. Farmakokinetika .....	22
5.1.4.3. Doziranje u djece .....	22
5.1.5. <i>KETAMIN</i> .....	22
5.1.5.1. Farmakodinamika .....	23
5.1.5.2. Farmakokinetika .....	25

5.1.5.3. Doziranje i mjere opreza u djece .....	26
5.1.6. <i>DEKSMEDETOMIDIN</i> .....	26
5.1.6.1. Farmakodinamika .....	26
5.1.6.2. Farmakokinetika .....	27
<b>5.2. Opioidni anestetici</b> .....	27
5.2.1. <i>Farmakodinamika</i> .....	28
5.2.2. <i>Farmakokinetika</i> .....	30
5.2.3. <i>Nuspojave opioida</i> .....	30
5.2.4. <i>Osobitosti pojedinih opioida</i> .....	31
5.2.4.1. MORFIN.....	31
5.2.4.2. FENTANIL .....	32
5.2.4.3. SUFENTANIL .....	33
5.2.4.4. ALFENTANIL .....	33
5.2.4.5. REMIFENTANIL.....	34
<b>6. TOTALNA INTRAVENSKA ANESTEZIJA (TIVA) U PEDIJATRIJSKOJ ANESTEZIOLOGIJI</b> .....	35
<b>7. RASPRAVA</b> .....	36
<b>8. ZAKLJUČCI</b> .....	37
<b>9. SAŽETAK</b> .....	37
<b>10. SUMMARY</b> .....	38
<b>11. LITERATURA</b> .....	39
<b>12. ŽIVOTOPIS</b> .....	44

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ADME – apsorpcija, distribucija, metabolizam, ekskrecija

CYP450 – citokrom P450

GABA – gama-aminomaslačna kiselina, engl. *gamma-aminobutyric acid*

GABA<sub>A</sub> – GABA receptor tipa A

JIM – jedinica intenzivne medicine

NMDA – N-metil-D-aspartat

PBPK modeli – farmakokinetički modeli temeljeni na fiziologiji, engl. *physiologically based pharmacokinetic models*

PONV – postoperacijska mučnina i povraćanje, engl. *postoperative nausea and vomiting*

PrIS – sindrom infuzije propofola, engl. *propofol infusion syndrome*

SŽS – središnji živčani sustav

TIVA – totalna intravenska anestezija

UGT – uridil difosfat glukuronil transferaza

V<sub>d</sub> – volumen distribucije

V<sub>ss</sub> – volumen distribucije u stabilnom stanju, engl. *steady state*



## 1. UVOD

U svakodnevnom životu često se djecu percipira kao malene odrasle ljude. Ovo gledište iz mnogih razloga nije ispravno te bi trebalo raditi na osvješćivanju specifičnosti dječje dobi, kako u svakodnevnom životu, tako i u medicini. S medicinskog gledišta, djeca imaju mnoge fiziološke specifičnosti u odnosu na odraslu populaciju, koje se zbog neznanja i nedovoljne svijesti o njihovoj važnosti često zanemaruju. Posebno je zanimljiva primjena lijekova u dječjoj dobi jer se zbog specifičnosti dječjeg organizma ne može sa sigurnošću zaključiti je li lijek koji je testiran na odrasloj populaciji siguran i za primjenu u djece. Čak i ako se dokaže da je lijek siguran za primjenu u djece, uvijek je prisutno i doziranje lijeka u djece jer se pokušajima ekstrapolacije podataka dobivenih istraživanjima na odraslim osobama ponekad ne dobiju adekvatne doze lijekova. Najsigurnija procjena farmakokinetike i farmakodinamike lijekova u djece dobiva se istraživanjima na djeci, a ona su često vezana uz etičke dvojbe. Iz tih razloga, za mnogo lijekova i dalje postoji manjak znanja o njihovom točnom djelovanju u djece. Često se u djece lijekovi primjenjuju *off label*, što znači da se primjenjuju u neodobrenim dozama, oblicima, skupinama pacijenata, putevima primjene ili indikacijama.

Tema ovog diplomskog rada su farmakokinetika i farmakodinamika intravenskih anestetika u djece te će na temelju trenutno dostupne literature biti opisane specifičnosti primjene ove skupine lijekova u dječjoj dobi.

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovoga rada je prikazati specifičnosti farmakokinetike i farmakodinamike intravenskih anestetika u djece. Najprije će biti objašnjeni opći principi pedijatrijske fiziologije koji utječu na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova. Bit će prikazane i

osnove mogućih modela izračuna doziranja intravenskih anestetika u djece. Nakon toga slijedi pregled pojedinačnih intravenskih anestetika, uključujući i opioidne anestetike njihovih općih farmakodinamskih i farmakokinetičkih svojstava te specifičnosti pri njihovoj primjeni u dječjoj dobi. U završetku rada bit će raspravljena primjena totalne intravenske anestezije (TIVA) u djece.

### **3. SPECIFIČNOSTI PEDIJATRIJSKE FIZIOLOGIJE I FARMAKOLOGIJE**

Pri planiranju anesteziološkog protokola u djece važno je biti svjestan činjenice da djeca nisu maleni odrasli ljudi i da postoje mnoge specifičnosti pedijatrijske fiziologije koje mogu utjecati na odabir lijeka ili njegovo doziranje, uključujući i intravenske anestetike.

Djeca se od odraslih osoba razlikuju u svojoj veličini i sastavu tijela te anatomiji i fiziologiji organskih sustava. U pedijatrijskoj populaciji također je potrebno obratiti pažnju na dinamične procese rasta i razvoja organskih sustava, koje ne pokazuju uvijek linearnu progresiju. Poznavanjem pedijatrijske fiziologije i njenog utjecaja na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova treba uzeti u obzir sve parametre koji su važni za odabir lijeka (1). Pravilnim načinom primjene intravenskog anestetika postićemo njegov željeni učinak, a izbjegavamo toksičnost.

#### **3.1. Farmakokinetika**

##### *3.1.1. Novorođenčad*

Najvažniji čimbenici koji utječu na farmakokinetiku lijekova u novorođenčadi su veći volumen distribucije ( $V_d$ ), smanjeno vezivanje za proteine plazme, smanjene zalihe masti te nezrela bubrežna i jetrena funkcija (2).

**Distribucija.** Tijelo terminskog novorođenčeta sastoji se od otprilike 75% vode, a tijelo nedonošenog novorođenčeta sadrži čak i do 85% vode. U novorođenčadi je prisutan značajno veći udio sveukupne vode u tijelu nego u starije djece i odraslih (3,4). Hidrosolubilni lijekovi u novorođenčadi stoga imaju povećan Vd pa je u novorođenčadi potrebno primijeniti veću dozu po kilogramu tjelesne mase ako je lijek hidrosolubiln. Osim samog volumena distribucije, dodatni čimbenik koji utječe na distribuciju lijekova u novorođenčadi je smanjeno vezivanje lijekova za proteine plazme. Novorođenčad ima smanjenu koncentraciju proteina u plazmi, ali osim kvantitativnog manjka proteina u plazmi, postoje i kvalitativne razlike u sposobnosti proteina plazme da vezuju lijekove (2). Osim toga, lijekovi i neke molekule poput bilirubina i slobodnih masnih kiselina natječu se za vezna mjesta na proteinima plazme (5). Iz tih razloga povišena je koncentracija slobodnog lijeka u plazmi (tzv. slobodna frakcija), a to može rezultirati pojačanim ili čak toksičnim učinkom lijeka (1) Nasuprot tome, liposolubilni lijekovi u novorođenčadi imaju manji Vd u odnosu na stariju djecu i odrasle, iz razloga što je u novorođenčadi smanjen udio masnog tkiva (6). Shodno tome, učinak liposolubilnih lijekova poput tiopentala može biti produljen zbog sporije redistribucije u mišićno i masno tkivo (1).

**Metabolizam.** U intrauterinim uvjetima nema dovoljno egzogene stimulacije metabolizma jetrenih enzima, stoga u novorođenčadi jetreni enzimi još nisu u potpunosti funkcionalno zreli (1). Enzimi sustava citokroma P450 (CYP450) odgovorni su za prvu fazu metabolizma većine lijekova, dok su enzimi skupine uridil difosfat glukuronil transferaza (UGT) odgovorni za većinu reakcija druge faze metabolizma lijekova. Funkcionalna nezrelost jetrenih enzima postoji u enzimima obje faze metabolizma i stoga su u novorođenčadi obje faze metabolizma ksenobiotika usporene, sve dok ne dođe do funkcionalne zrelosti enzima. Različiti enzimi iz dvije

navedene skupine dostižu funkcionalnu zrelost u različito doba, a postoje i individualne razlike među djecom. Općenito, većina enzima dosegne enzimsku aktivnost približnu aktivnosti enzima u odrasle osobe u dobi od oko šest mjeseci (1, 7).

**Ekskrecija.** Dva su glavna puta eliminacije lijekova: putem urina i putem žuči. Većina se lijekova eliminira putem urina, što ovisi o bubrežnoj funkciji, a preostali lijekovi se uglavnom eliminiraju putem žuči, što ovisi o funkciji jetre. U novorođenčadi su funkcije oba organa još uvijek nezrele, stoga je novorođenčad predisponirana za povišene koncentracije lijekova usprkos normalnim primijenjenim dozama (2). Glomerularna filtracija u novorođenčadi iznosi samo 30-40% vrijednosti odraslih, a u nedonoščadi je još i niža. Vrijednosti glomerularne filtracije značajno se poboljšavaju tijekom prvog tjedna života i na kraju navršenog prvog tjedna glomerularna filtracija je veća za 50% u odnosu na vrijednost u prvom danu života. Na kraju trećeg tjedna života glomerularna filtracija iznosi 50-60% vrijednosti odraslih (4).

### *3.1.2. Dojenčad i djeca*

**Distribucija.** Kao što je prethodno navedeno, novorođenački organizam sastoji se od otprilike 75% vode (4). Tijekom djetetova rasta taj se udio smanjuje dok ne dostigne oko 60%, što odgovara udjelu vode u odraslih osoba. Taj se udio dostiže otprilike na izlasku djeteta iz dojenačke dobi, dakle s navršenom jednom godinom života. Smanjenje ukupne količine vode u tijelu događa se na račun izvanstanične tekućine. U novorođenačkoj dobi ekstracelularna tekućina čini 40% težine tijela, smanjuje se tijekom dojenačke dobi te u dobi između 18 do 24 mjeseci života napokon čini maseni udio od 19%, što odgovara udjelu u odrasle osobe (1, 4). Veći udio vode u organizmu znači veći volumen distribucije hidrosolubilnih lijekova i potrebu za povećanjem njihove doze. U dojenčadi je udio vode i dalje veći nego u starije djece, stoga dojenče zahtijeva

veću dozu hidrosolubilnog lijeka nego starije djeteta, ali manju nego novorođenče (3). Smanjeno vezivanje lijekova za proteine plazme je i dalje donekle prisutno u dojenčadi, ali s rastom djeteta postupno se sintetiziraju proteini plazme i na kraju dojenačke dobi djeteta ima koncentraciju ukupnih proteina plazme jednaku kao i odrasle osobe. Veličina kapaciteta vezanja lijekova za proteine plazme također potpuno sazrije u dobi od jedne godine života. Shodno tome, nakon dojenačke dobi više nije prisutan utjecaj smanjenog vezivanja lijekova za proteine plazme na distribuciju lijekova (8). Za razliku od hirosolubilnih lijekova, čiji se  $V_d$  smanjuje tijekom djetetova razvoja,  $V_d$  liposolubilnih lijekova se povećava zbog povećanja udjela masnog i mišićnog tkiva (3, 9).

**Metabolizam.** U dojenčadi i djece neki se jetreni enzimi i dalje razvijaju. Za dostizanje potpune zrelosti nekih sustava, primjerice konjugacijskih enzima za glukuronidaciju, može potrajati i do nekoliko godina (4, 8).

**Ekskrecija.** Glomerularna filtracija još uvijek nije potpuno sazrela završetkom novorođenačke dobi, stoga je ekskrecija lijekova koji se izlučuju putem urina i dalje sporija. U dobi od 6 do 12 mjeseci vrijednost glomerularne filtracije po jedinici tjelesne površine dostiže vrijednosti odrasle osobe, a u ranom djetinjstvu čak i prelazi vrijednosti odraslih (4, 8). Osim procesom glomerularne filtracije, neki se lijekovi izlučuju procesom tubularne sekrecije, a to su poglavito konjugirani lijekovi. Tubularna sekrecija doseže vrijednosti odraslih u dobi djeteta od otprilike sedam mjeseci (8).

### **3.2. Farmakodinamika**

Odgovor djetetova organizma na određeni lijek uvjetovan je zrelošću ciljnog receptora, mehanizama prijenosa signala s receptora na druge glasnike i sposobnosti tkiva ili organa da odgovori na signal. Tijekom rasta i razvoja djeteta dolazi do postupnog

sazrijevanja svih ovih funkcija. Ovi farmakodinamski čimbenici ne utječu samo na terapijski učinak lijeka, već i na potencijalne neželjene učinke (1).

Razvojne promjene utječu na interakciju lijeka i receptora, i to: brojem, vrstom, afinitetom i raspoloživošću poveznica. Iz navedenih razloga, očekivani učinak nekog lijeka može biti promijenjen, pogotovo u novorođenačkoj dobi (8).

#### **4. OSNOVNI PRINCIPI DOZIRANJA LIJEKOVA U DJECE**

Točno doziranje lijeka u djece povezano je s veličinom djeteta (tjelesna masa i površina), osjetljivošću na lijek i putem primjene. Doziranje lijekova treba pokušati što više individualno prilagoditi djetetu jer je svaka jedinka farmakokinetički model za sebe (8).

##### **4.1. Jednostavne formule**

Tradicionalno se pedijatrijske doze lijekova računaju jednostavnim formulama prema omjeru odabrane varijable koja opisuje veličinu djeteta (npr. tjelesna masa) i prosječne vrijednosti te varijable u odraslih. U upotrebi su formule u kojima se doza računa prema tjelesnoj masi (Clarckovo pravilo), prema dobi (Youngovo pravilo) ili prema površini tijela. Formula za izračun doze prema Clarkovom pravilu je:  $\text{doza (dijete)} = \text{doza (odrasli)} \times \text{masa (djeteta)} / 70 \text{ kg}$ . Clarkovo pravilo smatra se nešto preciznijim od Youngovog pravila (4).

Ipak, kada postoji složenost u apsorpciji i distribuciji lijekova, ova pravila ne mogu predvidjeti točnu izloženost djeteta lijeku. U ovakvim izračunima nisu uzete u obzir brze promjene u zrelosti organa, protoku krvi, kompoziciji tijela, eliminaciji lijekova i transportnim mehanizmima u dječjoj dobi, a posebno u novorođenčadi. Ovakvi su izračuni normalizirani prema prosječnim mjerama odrasle osobe i mogu biti prikladni

za izračun doze kod starije djece i adolescenata, ali postaju značajno neprecizniji u novorođenčadi i dojenčadi (10).

#### **4.2. Alometrijski izračuni**

Neki se stručnjaci snažno zalažu za primjenu alometrije, koja označava proučavanje odnos veličine organizma i njegovih različitih anatomskih i fizioloških aspekata (11). Alometrija također računa prilagodbu doze prema tjelesnoj masi, ali se u ovom slučaju doza ne računa prema linearnoj funkciji (3).

Primjer alometrijskog izračuna je izračun klirensa u djeteta koristeći se sljedećom formulom: klirens u djeteta = klirens u odrasle osobe x (tjelesna masa djeteta/tjelesna masa odrasle osobe)<sup>0,75</sup>. Iz navedene formule vidljivo je da formula sadrži eksponent 0,75 za koji je izračunato da najbolje odražava ovisnost klirensa o tjelesnoj masi djeteta jer taj odnos nije linearan. Klirens se koristi kao temelj izračuna doze održavanja lijekova (12).

Iako alometrija uzima u obzir da se farmakokinetika u djece ne mijenja linearno, ona također pripada tradicionalnijim načinima računanja pedijatrijskih doza lijekova. Alometrijski izračuni pogotovo nisu precizni u djece mlađe od dvije godine zbog funkcionalne nezrelosti njihovih organizama (12).

#### **4.3. Populacijski farmakokinetički modeli**

Tradicionalne kliničke studije farmakokinetike u djece temeljile su se na relativno malom broju bolesnika kojima su se uzimali brojni uzorci krvi. Takav pristup bio je zahtjevan, dugotrajan i neugodan za pedijatrijske bolesnike i njihove roditelje. Populacijski pristup i razvoj populacijskih farmakokinetičkih modela predstavljaju noviji pristup koji ublažuje neke nedostatke kliničkih studija (7).

Populacijski pristup idealan je za proučavanje pedijatrijske populacije jer omogućuje proučavanje velike heterogene populacije uzimanjem samo nekoliko uzoraka po bolesniku, i to u fleksibilno vrijeme. Farmakokinetički parametri i njihove varijabilnosti izračunati su za sve bolesnike istovremeno. Nadalje, može se napraviti analiza kovarijabli kako bi se mogli identificirati demografski čimbenici koji objašnjavaju varijabilnost farmakokinetike, primjerice tjelesna masa ili dob (7).

#### **4.4. Farmakokinetički modeli temeljeni na fiziologiji (PBPK modeli)**

Farmakokinetički modeli temeljeni na fiziologiji (PBPK modeli, od engl. *physiologically based pharmacokinetic models*) predstavljaju obećavajući alternativni pristup doziranju lijekova u djece (7). Oni na temelju postojećih podataka dobivenih od odrasle populacije predviđaju farmakokinetiku u djece uzevši u obzir razvojnu fiziologiju djeteta (9). PBPK modeli mogu okvirno predvidjeti farmakokinetiku egzogenih tvari u organizmu. Oni mogu reflektirati sve glavne farmakokinetičke procese: apsorpciju, distribuciju, metabolizam i ekskreciju (ADME) (13). Pomoću PBPK modela mogu se integrirati funkcije većine organa koji su povezani s ADME procesima, primjerice: srce, pluća, mozak, želudac, slezena, gušterača, crijeva, jetra, bubreg, masno tkivo, mišićno tkivo, koštano tkivo te koža. Ova su tkiva povezana arterijama i venama od kojih je svaka obilježena određenim protokom krvi, volumenom, tkivnim particijskim koeficijentom te propusnošću (14). PBPK model široko se primjenjuje kao alat za donošenje odluka, optimizaciju kliničkih studija i analizu podataka od strane akademskih ustanova, farmaceutskih industrija i regulatornih agencija za razvoj lijekova u pedijatriji i terapiju djece (15).



## 5. OSOBITOSTI POJEDINIH INTRAVENSKIH ANESTETIKA

### 5.1. Neopioidni intravenski anestetici

U najvažnije neopioidne intravenske anestetike ubrajamo benzodiazepine, barbiturate, propofol, etomidat, ketamin i deksmedetomidin.

Većina neopioidnih intravenskih anestetika svoj učinak ostvaruje djelovanjem na receptore za neurotransmitor gama-aminomaslačnu kiselinu (GABA, od engl. *gamma-aminobutyric acid*), koji je najvažniji inhibicijski neurotransmitor u središnjem živčanom sustavu (SŽS) (16). Svi neopioidni intravenski anestetici navedeni u ovom radu, osim ketamina i deksmedetomidina, djeluju preko GABA<sub>A</sub> receptora. Postsinaptički GABA receptor tipa A (GABA<sub>A</sub>) najvažnije je mjesto djelovanja anestetika. GABA<sub>A</sub> receptori su pentameri koji u središtu sadrže ionski kanal za tranfer iona klora kroz postsinaptičku membranu. Otvaranje kloridnih kanala aktivirano je vezivanjem liganda za receptor (17). Aktivacija GABA<sub>A</sub> receptora na postsinaptičkoj membrani dovodi do povećanog prolaska iona klora u neuron čime postsinaptička membrana postaje hiperpolarizirana te dolazi do inhibicije postsinaptičkog neurona (16).

Ketamin je intravenski anestetik koji ima drugačiji mehanizam djelovanja. On svoj učinak ne ostvaruje preko GABA-e, već antagonizmom na NMDA (N-metil-D-aspartat) receptor (16). NMDA receptor je jedan od vrsta receptora za glutamat, najvažniji ekscitacijski neurotransmitor u mozgu (18).

Deksmedetomidin također ima poseban mehanizam djelovanja: on djeluje kao agonist presinaptičkih alfa-2 adrenergičkih receptora i na taj način koči otpuštanje noradrenalina iz presinaptičkog završetka (19).

### 5.1.1. BENZODIAZEPINI

Lijekovi benzodiazepinske skupine koji se koriste u anesteziologiji su midazolam, diazepam i lorazepam. Osim njih, u anesteziologiji je važan i njihov antagonist flumazenil kojim se liječi predoziranje benzodiazepinima (16).

**Midazolam** je kratkodjelujući benzodiazepin koji se u anesteziologiji koristi najčešće za premedikaciju ili za anksiolizu, sedaciju i amneziju pri dijagnostičkim, terapijskim ili endoskopskim postupcima (16). Rjeđe se koristi u indukciji anestezije ili u kombinaciji lijekova za održavanje opće anestezije (19). Midazolam ima i antikonvulzivni učinak pa se može koristiti u liječenju epileptičkog napadaja ili epileptičkog statusa. Osim intravenski, može se primjenjivati i oralno, intranazalno, bukalno i intramuskularno (20).

**Diazepam i lorazepam** se u anesteziologiji koriste rjeđe pa njihove specifičnosti neće biti detaljno opisivane. **Flumazenil** je antidot kojim se liječi predoziranje benzodiazepinima. Djeluje kao kompeticijski antagonist benzodiazepina jer se s njima natječe za vezno mjesto na GABA<sub>A</sub> receptoru (21).

#### 5.1.1.1. Farmakodinamika

**Središnji živčani sustav.** Mehanizam djelovanja benzodiazepina je vezivanje za posebno vezno mjesto na GABA<sub>A</sub> receptorima. Vezivanjem za receptor ostvaruju učinak kao pozitivni alosterički modifikatori receptora na način da povećavaju učestalost otvaranja kloridnih kanala (19, 20) i time izazivaju depresiju SŽS-a koja može dovesti do hipnoze, sedacije, anksiolize, anterogradne amnezije i antikonvulzivnog učinka. Za nastanak anksiolize potrebno je da lijek zauzme vezna mjesta na 20% receptora, pri zasićenju receptora od 30 do 50% nastupaju amnezija i sedacija, a ako je zauzeto 60% receptora nastupa hipnoza (16). Benzodiazepini

posjeduju i miorelaksacijski učinak koji se potencijalno može objasniti dodatnim mehanizmom djelovanja na glicinskim receptorima (20).

Midazolamu je potrebno dulje vremena nego propofolu i tiopentalu za postizanje stalne koncentracije na mjestu djelovanja pa ima nešto sporiji nastup djelovanja. Sedacijski učinak midazolama počinje i u djece i u odraslih nakon 3 do 5 minuta po intravenskoj injekciji, a maksimalni učinak doseže se za 15-30 minuta. Istraživanja u djece pokazala su da se amnestički učinak uspješno ostvaruje u oko 85% pedijatrijskih bolesnika.

Benzodiazepini smanjuju potrošnju kisika u mozgu i moždani protok, ali u nešto manjoj mjeri u odnosu barbiturate i propofol. Iako njihov neuroprotektivni učinak nije dokazan, benzodiazepini su potencijalni antikonvulzivi koji se primjenjuju u liječenju epileptičkog statusa, konvulzija vezanih uz odvikavanje od alkohola i grčeva izazvanih sustavnom primjenom lokalnih anestetika (19). Međutim, u novorođenčadi benzodiazepini mogu proizvesti više ekscitacijski nego inhibicijski učinak u SŽS-u i izazvati paradoksalne konvulzije. Razlog tome je nezrelost GABA receptora u novorođenčadi (20).

**Kardiovaskularni sustav.** Benzodiazepini primijenjeni u indukciji anestezije uzrokuju sniženje arterijskog tlaka zbog smanjenja perifernog vaskularnog otpora. Taj je učinak izraženiji kod midazolama nego kod diazepama (19). Rizik od hipotenzije se također povećava pri prebrzoj intravenskoj primjeni, kada uz hipotenziju može nastati i kompenzatorna tahikardija (20).

**Respiracijski sustav.** Ako su primijenjeni samostalno, benzodiazepini uzrokuju minimalnu respiracijsku depresiju ovisnu o dozi (19). Pri korištenju benzodiazepina u premedikaciji njihov utjecaj na disanje nije znan u zdravih ljudi (16). Korištenje u kombinaciji s fentanilom ili drugim depresorima SŽS-a povećava rizik od respiracijske depresije (20).

#### 5.1.1.2. Farmakokinetika

**Distribucija.** Midazolam je relativno liposolubiln pri fiziološkom pH i stoga prolazi kroz krvno-moždanu barijeru (22). Čini se da se volumen distribucije u djece ne razlikuje značajno u odnosu na odraslu populaciju. Vezivanje za proteine plazme također je jednako kao u odraslih: 97% lijeka vezuje se za proteine plazme (16). Midazolam je benzodiazepin s najvećim klirensom, ali njegov je klirens znatno smanjen u novorođenčadi u odnosu na stariju djecu (22).

**Metabolizam i ekskrecija.** Benzodiazepini se u prvoj fazi metabolizma u jetri metaboliziraju mikrosomalnom oksidacijom putem sustava CYP450 i zatim se njihovi metaboliti u drugoj fazi metabolizma konjugiraju i time pretvaraju u hidrosolubilne tvari koje se izlučuju urinom (16, 19). Neki benzodiazepini, uključujući midazolam i diazepam, imaju aktivne metabolite (19). Najvažniji aktivni metabolit midazolama je 1-hidroksimetilmidazolam (20). Promjene u protoku kroz jetru imaju utjecaj na klirens midazolama, ali ne i važniji utjecaj na njegovo vrijeme polueliminacije. Novorođenčad ima snižen klirens midazolama i stoga je u toj skupini djece potreban oprez pri doziranju. U kombinaciji s opioidima može uzrokovati tešku hipotenziju i respiratornu depresiju (16).

#### 5.1.2. BARBITURATI

Od lijekova iz skupine barbiturata u anesteziologiji su najznačajniji tiopental i metoheksital, međutim upotrebu oba lijeka uglavnom je zamijenio propofol. Tiopental se najčešće koristi za kratkotrajnu anesteziju u kratkim zahvatima, za indukciju anestezije prije primjene ostalih anestetika, a može se koristiti i kao antikonvulziv (16, 19). Ne posjeduje značajni analgetski i miorelaksacijski učinak, dapače pri malim dozama čak i smanjuje prag boli. Metoheksital se pri indukciji anestezije u nesuradljive djece može primijeniti rektalno (19).

#### 5.1.2.1. Farmakodinamika

**Središnji živčani sustav.** Barbiturati djeluju na iste receptore kao i benzodiazepini - GABA<sub>A</sub> receptore, ali vezuju se na vezno mjesto različito od veznog mjesta za benzodiazepine. Vezivanjem na svoje vezno mjesto dovode do smanjene disocijacije GABA receptora i produljuju vrijeme otvorenosti kloridnih kanala. Odlikuju se brzim i kratkotrajnim učinkom. U novorođenčadi je farmakodinamika tiopental promijenjena zbog osjetljivijeg odgovora receptora na lijek, što je jedno od objašnjenja smanjene potrebe za tiopentalom u novorođenčadi (16). U SŽS-u inhibicijski učinak barbiturata može varirati u rasponu od sedacije do opće anestezije kada ih se primijeni kao intravensku injekciju (19). Ne posjeduju analgetički učinak i stoga im je potrebno dodati analgetik (16). Barbiturati su potentni vazokonstriktori u mozgu i dovode do predvidljivog smanjenja protoka krvi kroz mozak, moždanog metabolizma i intrakranijalnog tlaka (19). Njihov utjecaj na smanjenje sustavnog arterijskog tlaka manji je nego na smanjenje intrakranijalnog tlaka, stoga imaju povoljan učinak na moždanu perfuziju. Barbiturati u većim dozama imaju antikonvulzivno djelovanje, a u manjim dozama aktiviraju EEG aktivnost (16). Metoheksital je izuzetak po pitanju antikonvulzivnog djelovanja jer on može aktivirati epileptičko žarište (19). Barbiturati ne djeluju izravno na neuromuskularnu spojnicu, ali suprimiraju reflekse kralježnične moždine i stoga smanjuju tonus skeletnih mišića (16).

**Kardiovaskularni sustav.** Barbiturati uzrokuju pad krvnog tlaka zbog učinka na perifernu vazodilataciju. Hipotenzivni učinak u barbiturata obično je manji nego u propofola. Osim vazodilatacijskog učinka, posjeduju i izravan negativni inotropni učinak na srce i uzrokuju inhibiciju baroreceptora. Inhibicija baroreceptora manje je izražena nego kod propofola i zato pri primjeni barbiturata kompenzatorno povećanje

frekvencije srca može ograničiti sniženje krvnog tlaka i učiniti ga privremenim (19). Učinak kardiovaskularne depresije ovisi o primijenjenoj dozi, ali i brzini injiciranja. U zdrave dojenčadi i djece uvodna doza tiopentala izaziva smanjenje arterijskog krvnog tlaka od 14 do 23% zbog depresije srčane akcije i 50%-tnog smanjenja vaskularnog otpora. Zbog učinaka tiopentala na kardiovaskularni sustav potrebno ga je izbjegavati u novorođenčadi s prirođenom srčanom greškom (16).

**Respiracijski sustav.** Barbiturati uzrokuju respiracijsku depresiju ovisnu o dozi i smanjuju odgovor respiracijskog centra na hiperkarbiju (16). Uobičajene indukcijske doze tiopentala i metoheksitala dovode do privremene apneje, što će biti izraženije ukoliko su primijenjeni zajedno s drugim depresorima disanja. Manje učinkovito od propofola suzbijaju laringealni refleks i refleks kašlja pa su stoga inferiorni u odnosu na propofol kad je riječ o postavljanju bolesnika na strojnu ventilaciju u odsutnosti blokatora neuromuskularne spojnice (19). Povećavaju tonus bronhalnih mišića pa mogu izazvati bronhospazam u astmatičara i stoga se u njih ne preporučuje primjena barbiturata (16).

#### *5.1.2.2. Farmakokinetika*

**Distribucija.** Tiopental je vrlo liposolubiln i ima visoku neioniziranu frakciju i zato ima brz nastup učinka. U novorođenčadi je povećan Vd tiopentala, a vezivanje na proteine plazme smanjeno u odnosu na stariju djecu i na odraslu populaciju (16). Trajanje indukcije, odnosno vrijeme oporavka, je određeno redistribucijom, a ne metabolizmom ili eliminacijom, te je brzo pri primjeni manjih doza (22). Poluvijek eliminacije gotovo je tri puta dulji u novorođenčadi nego u starije djece, ali učinak indukcijske doze u njih nije znatno produljen zbog ovisnosti oporavka prvenstveno o redistribuciji (16). Ponovljene intravenske doze dovode do produljene anestezije zato što se masno tkivo

ponaša kao rezervoar lijeka: akumulira lijek u koncentracijama čak 6 do 12 puta većim nego u plazmi i zatim sporo otpušta lijek u cirkulaciju (19).

**Metabolizam i ekskrecija.** Tiopental se metabolizira u jetri na hidrosolubilne derivate koji se izlučuju putem bubrega. Metabolizira se znatno sporije od metoheksitala i propofola, ali mu to ne produljuje vrijeme oporavka jer ono, kako je prethodno navedeno, prvenstveno ovisi o redistribuciji (16). Pentobarbital je najvažniji aktivni metabolit tiopentala (19).

#### *5.1.2.3. Doziranje u djece*

Novorođenčad pokazuje povećanu osjetljivost na učinak barbiturata zbog smanjenog vezivanja za proteine plazme, duljeg vremena poluživota i smanjenog klirensa, ali i osjetljivijeg odgovora receptora. Zbog svih tih razloga, novorođenčadi su potrebne manje doze tiopentala (16, 22). Nasuprot tome, u dojenčadi i djece su potrebne veće doze zbog produljenog je poluvijeka eliminacije, povećanog plazmatskog klirensa (22) i povišenog srčanog izbačaja (16).

#### *5.1.3. PROPOFOL*

Propofol je intravenski agens koji se u djece često koristi za indukciju i održavanje anestezije, te za proceduralnu sedaciju i sedaciju u jedinicama intenzivne medicine (23). Osim toga, propofol ima i veliku ulogu u totalnoj intravenskoj anesteziji (TIVA). S obzirom na njegove brojne prednosti, propofol je danas zamijenio tiopental kao sredstvo za indukciju anestezije u djece (16).

### 5.1.3.1. Farmakodinamika

**Središnji živčani sustav.** Propofol djeluje na GABA<sub>A</sub> receptore sličnim mehanizmom kao barbiturati, odnosno produljuje vrijeme otvorenosti kloridnih kanala (16), a još dodatno utječe i na presinaptičke mehanizme GABA-ergične transmisije. Osim primarnog mehanizma djelovanja putem GABA<sub>A</sub> receptora dokazani su i drugi mehanizmi djelovanja propofola u središnjem živčanom sustavu. Dokazano je da propofol selektivno blokira otpuštanje acetilkolina u bazokortikalnom i septohipokampalnom putu koji su pod toničkom inervacijom GABA-e. Propofol također inhibira ekscitacijske NMDA receptore i ovisno o koncentraciji aktivira glicinske receptore (23). Za anesteziološku praksu važno je znati da propofol djeluje kao hipnotik bez analgetskog učinka (19), a često uzrokuje i osjećaj zadovoljstva i euforije (16). Propofol uzrokuje značajnu vazokonstrikciju u mozgu koja je izravno proporcionalna primijenjenoj dozi. Zbog vazokonstrikcije dolazi do smanjenja u cerebralnom protoku krvi, smanjenja metaboličkih potreba za kisikom te do smanjenja moždanog edema. Pokazuje i antikonvulzivna svojstva te učinak na smanjenje intraokularnog tlaka (22).

**Kardiovaskularni sustav.** Propofol ima brojne učinke na kardiovaskularni sustav, a najvažniji je njegov učinak na smanjenje arterijskog tlaka jer je propofol intravenski anestetik s najizraženijim hipotenzivnim učinkom (19). Pad tlaka uglavnom nastaje zbog vazodilatacije koja je izražena i u arterijskom i u venskom sustavu, ali moguće je da propofol ima i direktan depresijski učinak na miokard. Osim toga, propofol inhibira baroreceptorske reflekse. Učinci propofola na kardiovaskularni sustav ovisni su o koncentraciji lijeka i stoga su izraženiji pri indukciji nego pri održavanju anestezije. Pri postojanju predisponirajućih čimbenika poput hipovolemije ili srčanih bolesti navedeni učinci mogu biti izraženiji, kao i pri istovremenoj upotrebi drugih lijekova s



hipotenzivnim učinkom, primjerice benzodiazepini, opiodi, barbiturati i antihipertenzivi (16, 19). U novorođenčadi je posebno izražen učinak na pad arterijskog tlaka i stoga se u novorođenčadi propofol treba primjenjivati s oprezom, u manjim dozama s titracijom prema kliničkom odgovoru (24).

**Respiracijski sustav.** Propofol je potentan depresor respiracijskog sustava i obično uzrokuje apneju nakon primjene indukcijske doze (19, 22). Incidencija i trajanje apneje ovise o dozi, brzini injekcije i o primjeni premedikacije (23). Čak i kad se koristi u subanestetičkim dozama u svrhu svjesne sedacije, propofol suprimira nagon za disanjem i umanjuje normalan odgovor respiracijskog centra na hiperkarbiju. Nadalje, izaziva depresiju refleksa gornjih dišnih puteva i zato omogućuje intubaciju, endoskopiju ili postavljanje laringealne maske bez potrebe za primjenom blokatora neuromuskularne spojnice (22). Ne utječe na mehaniku dišnih puteva u bolesnika s astmom i zato je u takvih bolesnika bolji izbor nego etomidat ili tiopental. Ipak, opisana je pojava bronhospazma kod osjetljivih bolesnika (23).

**Antiemetički učinak.** Jedna od važnosti propofola u pedijatrijskoj anesteziologiji je njegov antiemetički učinak. Poslijeoperacijska mučnina i povraćanje (PONV, engl. *postoperative nausea and vomiting*) česta je pojava u djece, s procijenjenom incidencijom od 33,2 čak do 82%. Incidencija pokazuje tako veliku varijabilnost jer ona ovisi o vrsti i trajanju zahvata, odabranim anestheticima i ostalim čimbenicima. U djece starije od tri godine incidencija PONV-a je veća. Korištenje propofola u totalnoj intravenskoj anesteziji (TIVA) smanjuje učestalost PONV-a i do 25% (25).

**Antipruritični učinak.** Antipruritični učinak je također jedan od povoljnih usputnih učinaka propofola koji može biti koristan kod bolesnika kojima su primijenjeni opiodi jer je pruritus jedna od nuspojava opioda (23).

**Nuspojave.** Osim hipotenzije i respiracijske depresije, postoji još nekoliko nuspojava propofola. Jedna od njih je bol na mjestu primjene koju je moguće smanjiti primjenom u široke vene, sporijom primjenom ili primjenom lidokaina neposredno prije propofola ili zajedno s propofolom. Propofol u lipidnoj komponenti s kraćim lancima triglicerida dodatno smanjuje bolnost primjene (16). Rijetka, ali opasna nuspojava je sindrom infuzije propofola (PrIS, od engl. *propofol infusion syndrome*), koji je najčešće opisivani u kritično bolesnih pacijenata u jedinici intenzivne medicine (JIL) i pri primjeni doza većih od 4-5 mg/kg/h, a povezan je s njihovom povećanom smrtnošću (22). Uzrok ovog sindroma je nepoznat, a povezuje se s poremećajem oksidacije masnih kiselina (16). PrIS je obilježen rhabdomiolizom, lipemijom, metaboličkom acidozom, hemodinamskom nestabilnošću, hepatomegalijom i multiorganskim zatajenjem. Iz tog se razloga propofol ne preporučuje za dugotrajnu sedaciju u JIM-u, a u nekim državama je za tu svrhu i zabranjen (16, 22).

#### 5.1.3.2. Farmakokinetika

**Distribucija.** Farmakokinetika propofola najčešće se opisuje koristeći model tri odjeljka (23): veliki središnji odjeljak i dva periferna odjeljka od kojih razlikujemo brzi i spori (plići i dublji). Ti odjeljci imaju različite faze konstante distribucije. Lijek se injicira u središnji odjeljak i već se počne eliminirati iz njega, ali istovremeno i prolazi u periferne odjeljke na reverzibilan način. U modelu tri odjeljka postoje tri volumena:  $V_1$ ,  $V_2$  i  $V_3$  čiji zbroj odgovara volumenu distribucije u stabilnom stanju ( $V_{ss}$ ) (16). Propofol je visoko liposolubiln i zato pokazuje brz učinak, a zbog njegove brze preraspodjele iz središnjeg živčanog sustava na periferiju taj je učinak kratak i traje između 2 i 8 minuta. Periferno masno tkivo služi kao rezervoar, stoga preraspodjela lijeka iz

masnog tkiva u centralni odjeljak može kod pretile ili teško bolesne djece trajati znatno dulje (23).

**Metabolizam i ekskrecija.** Propofol se metabolizira pretežno glukuronidacijom, i nešto manje hidroksilacijom. Za glukuronidaciju je odgovoran enzim uridin glukuroniltransferaza UGT1A9 u jetri i renalnim kortikalnim mikrosomima. Ne zna se mnogo o varijacijama u aktivnosti tog enzima ovisno o dobi. Za hidroksilaciju su uglavnom odgovorni enzimi CYP2B6 i CYP2C9 koji pripadaju sustavu citokroma P450. Trenutno dostupni podatci pokazuju da dojenčad mlađa od 10 mjeseci ima tek 10% aktivnosti tih enzima u odnosu na odrasle, a u dobi od 1,3 godine njihova aktivnost iznosi 50% one u odrasle osobe. No, također, postoje velike individualne razlike u aktivnosti ovih enzima i klirensu propofola neovisno o dobi (23). Klirens propofola veći je od protoka kroz jetru, što upućuje na postojanje ekstrahepatičnog načina eliminacije lijeka. Metaboliti propofola izlučuju se urinom (16).

#### *5.1.3.3. Doziranje u djece*

Dojenčad i mala djeca trebaju veću dozu propofola i za indukciju i za održavanje anestezije zbog većeg volumena distribucije, kraćeg poluvijeka eliminacije i bržeg klirensa u odnosu na odrasle (22). Novorođenčad je osjetljivija na djelovanje propofola i u toj dobi treba s oprezom razmotriti njegovu primjenu, a ukoliko se na nju odluči, potrebne su manje doze i titracija prema kliničkom odgovoru (24).

Postoji nekoliko mogućih alometrijskih izračuna doze propofola u djece. Pretilost je postala rastući problem u svim populacijama, pa tako i u dječjoj, stoga je vrlo važno pitanje na koji način definirati veličinu bolesnika. Postoji više vrijednosti kojima to možemo definirati: ukupna tjelesna, idealna tjelesna masa i nemasna tjelesna masa (11). Čini se da je za određivanje induksijske doza najbolji parametar nemasna tjelesna

masa jer o njoj najviše ovisi srčani izbačaj. Za izračun doze održavanja bolja mjera je ukupna tjelesna masa jer najbolje korelira s klirensom (23).

Kada se propofol primjenjuje u sklopu totalne intravenske infuzije (TIVA), koriste se TCI (eng. *target controlled infusion*) pumpe koje prema željenoj koncentraciji lijeka mogu odrediti brzinu infuzije koristeći se različitim farmakokinetičkim modelima (23).

#### 5.1.4. ETOMIDAT

Etomidat je intravenski anestetik s čijom primjenom postoji bogato kliničko iskustvo u odraslih, ali je u pedijatrijskih bolesnika to iskustvo donekle ograničeno (26), a pogotovo je nedovoljno istražena njegova primjena u djece mlađe od 10 godina (22). Djeluje kao sedacijsko hipnotičko sredstvo bez analgetskog učinka (16). Primjenjuje se najčešće u indukciji anestezije, a može se koristiti i u svrhu duboke sedacije (22).

##### 5.1.4.1. Farmakodinamika

**Središnji živčani sustav.** Etomidat svoj klinički učinak također ostvaruje potenciranjem funkcije GABA<sub>A</sub> receptora na način da produžuje vrijeme trajanja otvorenosti kloridnih kanala. Djeluje kao sedacijsko hipnotičko sredstvo bez analgetskog učinka. Nastup djelovanja se očituje unutar jedne minute, a trajanje učinka iznosi 4 do 15 minuta (16). Moguće je da ima i dizinhibicijske učinke na dijelove živčanog sustava koji kontroliraju ekstrapiramidnu motornu aktivnost i to je potencijalno objašnjenje za visoku incidenciju mioklonusa pri indukciji anestezije etomidatom (22). Smanjuje potrošnju kisika u moždanom tkivu, dovodi do vazokonstrukcije u mozgu i posljedično smanjuje intrakranijalni tlak. Ti su učinci slični učincima tiopentala u komparativnim dozama (19). Cerebralni perfuzijski tlak ostaje održan jer etomidat ima minimalne kardiovaskularne učinke. PONV je češća nuspojava pri primjeni etomidata

u usporedbi s propofolom ili barbituratima (22). Primjena u kombinaciji s opioidima dodatno povisuje rizik od PONV-a (16).

**Kardiovaskularni sustav.** Etomidat u standardnim pedijatrijskim dozama ne izaziva hemodinamsku nestabilnost i to je jedna od glavnih prednosti etomidata u odnosu na intravenske anestetike poput propofola i barbiturata (16). Ako je primijenjen samostalno, etomidat ne pokazuje učinke na tonus simpatikusa i funkciju miokarda (22). Iz navedenih razloga etomidat je pogodan lijek za indukciju anestezije u djece sa smanjenom funkcijom miokarda, kongenitalnim srčanim greškama ili hipovolemijom (26).

**Respiracijski sustav.** Etomidat ima manji učinak na ventilaciju od barbiturata ili benzodiazepina. Čak ni u indukcijskoj dozi obično ne izaziva apneju, osim ako je primijenjen u kombinaciji s opioidima (22). Ne uzrokuje oslobađanje histamina i stoga je pogodan za primjenu u bolesnika s reaktivnim dišnim putovima i sklonih alergijskim reakcijama (16).

**Nuspojave.** Ozbiljna nuspojava koju etomidat može izazvati je adrenokortikalna supresija koja obično traje nekoliko sati (16). Naime, etomidat blokira enzim 11beta-hidroksilazu, enzim neophodan za konverziju kolesterola u kortizol (19). Ovaj učinak povećava smrtnost kritičnih bolesnika u JIM-u (22), a poseban je oprez potreban u bolesnika sa sepsom, krvarenjem ili hiperkolesterolemijom (16). Međutim, nijedno istraživanje nije dokazalo ove učinke pri primjeni etomidata u bolusnoj dozi (19). Primjena u kontinuiranoj infuziji ili ponovljene doze povećavaju rizik od adrenokortikalne supresije. Opisano je djelovanje etomidata na smanjenje funkcije trombocita, što može dovesti do produljenog krvarenja (16).

#### 5.1.4.2. Farmakokinetika

**Distribucija.** Farmakokinetika etomidata opisuje se modelom dvaju odjeljaka (22). U modelu dvaju odjeljaka lijek nakon primjene najprije ulazi u fazu distribucije koja je obilježena pomakom lijeka iz plazme u tkiva i zbog toga dolazi do brzog pada koncentracije lijeka. Već tada počinje i faza eliminacije, ali ona na početku manje doprinosi sniženju koncentracije lijeka u plazmi. Tek nakon završene distribucije do izražaja dolazi učinak eliminacije i tada dolazi do sporijeg pada koncentracije lijeka u plazmi (16). Etomidat je dobro topljiv u mastima i ima visoku neioniziranu frakciju lijeka pri fiziološkom pH, stoga vrlo brzo ostvaruje svoj učinak, bez obzira na njegovu veliku sklonost vezivanju za proteine plazme (22, 26). Etomidat se vrlo brzo redistribuira i stoga je vrijeme oporavka također kratko, 5-10 minuta (26).

**Metabolizam i ekskrecija.** Etomidat se metabolizira u inaktivne metabolite mikrosomalnim enzimima jetre i esterazama u plazmi i ti se metaboliti zatim izlučuju putem urina (22).

#### 5.1.4.3. Doziranje u djece

Recentniji podatci o farmakokinetici etomidata ukazuju na brži klirens i povećani volumen središnjeg odjeljka u djece. Te su razlike u parametrima izraženije što je dijete mlađe i zato mlađa djeca trebaju dobiti veću bolusnu dozu etomidata nego starija djeca (26). Primjena etomidata u djece još nije dovoljno istražena, pogotovo u djece mlađe od 10 godina.

#### 5.1.5. KETAMIN

Ketamin je lijek koji se rabi kao intravenski anestetik ili analgetik. U djece se najčešće primjenjuje za sedaciju pri kraćim zahvatima, a može se koristiti i za indukciju

anestezije, rijetko za održavanje anestezije, a važnu primjenu ima i u liječenju boli (27). Primjenjuje se i u regionalnoj anesteziji kada je potrebna dodatna analgezija (19). Osim intravenski, ketamin se može administrirati i intramuskularno, subkutano, inhalatorno, oralno, intrarektalno i epiduralno (19, 27).

#### 5.1.5.1. Farmakodinamika

**Središnji živčani sustav.** Ketamin je lijek s jedinstvenim farmakološkim profilom. Ima specifičan učinak da funkcionalno “disocira” senzorne impulse od limbičkog korteksa koji je odgovoran za svijest o osjetnom podražaju. Klinički se njegovo djelovanje očituje kao fenomen disocijativne anestezije, što znači da se čini da je bolesnik pri svijesti (npr. otvara oči, guta), ali ne može procesuirati osjetne podražaje niti odgovoriti na njih. Ketamin posjeduje i dodatne učinke na endogene analgetske puteve (27). Od nevolatilnih anestetika, ketamin je najbliže “kompletnom” anestetiku jer izaziva analgeziju, amneziju i gubitak svijesti. Njegov je glavni učinak inhibicija N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora (22). Taj je mehanizam najvećim dijelom odgovoran za fenomen disocijativne anestezije, no postoje i drugi mehanizmi djelovanja ketamina. Zahvaljujući djelovanju na opioidne receptore, ketamin ostvaruje brzu i učinkovitu analgeziju, dok je djelovanje na monoaminergičke, kolinergičke, nikotinske i muskarinske receptore odgovorno za hipnotičke i psihoaktivne učinke (27).

Najveći razlog zbog kojeg je primjena ketamina donekle kontroverzna je njegov psihoaktivni učinak (27). Čak i u subanestetičkim dozama može izazvati delirij, halucinacije i uznemirujuće snove, ali u kliničkoj se praksi to rjeđe događa jer je bolesniku obično prethodno daje midazolam u svrhu sedacije i amnezije. Psihoaktivni učinci su inače rjeđi kod djece i kod kombinacije s propofolom u sklopu TIVA-e (22). Ranije je postojala zabrinutost oko djelovanja ketamina na povišenje intrakranijalnog

tlaka te je u starijoj literaturi navedeno da je primjena ketamina kontraindicirana u djece s povišenim intrakranijalnim tlakom (16). Međutim, novija istraživanja (28, 29) opovrgavaju dotadašnje dogme oko štetnog djelovanja ketamina na povišenje intrakranijalnog tlaka te dokazuju da su mogući učinci ketamina na povišenje intrakranijalnog tlaka predvidljivi i preventabilni ukoliko se kontroliranom ventilacijom održava normokapnija (19, 22, 27). Kombiniranjem ketamina s benzodiazepinima se također može spriječiti moguće povišenje intrakranijalnog tlaka. Ketamin povećava subkortikalnu električnu aktivnost te može izazvati mioklonus (22). Pojačana salivacija je još jedna česta nuspojava ketamina pa se u djece preporučuje uz ketamin dodati antisijalogoge (16).

**Kardiovaskularni sustav.** Ketamin zbog svojeg simpatomimetičkog djelovanja povisuje frekvenciju srca, srčani izbačaj i krvni tlak (27), a ti su učinci pogotovo izraženi kod brzih bolusnih injekcija (22). Upravo je jedna od velikih važnosti ketamina činjenica da je on jedini intravenski anestetik koji povećava krvni tlak bez da ugrožava srčani izbačaj. Zbog njegovih učinaka na kardiovaskularni sustav ketamin je dobar anestetik izbora u djece s hipovolemijom ili urođenom srčanom greškom s desno-lijevim šantom (27). Ipak, kada je primijenjen u visokim dozama, ketamin djeluje kao depresor miokarda (22).

**Respiracijski sustav.** Osim što održava hemodinamsku stabilnost, ketamin održava i refleks disanja. Racemični ketamin je potentan bronhodilatator, što ga čini pogodnim za indukciju anestezije u pacijenata s bronhialnom astmom. Refleksi gornjih dišnih puteva uglavnom ostaju održani, ali može se dogoditi djelomična opstrukcija dišnog puta (22). U novorođenačkoj dobi potreban je oprez pri primjeni ketamina jer je povećan rizik od nastanka apneje (16). Neki autori navode i da je ketamin



kontraindiciran u djece mlađe od 3 mjeseca zbog mogućnosti izazivanja laringospazma (27).

#### 5.1.5.2. Farmakokinetika

**Distribucija.** Farmakokinetika ketamina obično se opisuje modelom dvaju odjeljaka. Zbog toga što je topljiv i u vodi i u lipidima, ketamin se može primijeniti na mnoge načine: intavenski, intramuskularno, subkutano, inhalacijski, oralno, intrarektalno i epiduralno (27). Ketamin je jedini neopioidni intravenski anestetik koji se neznatno vezuje za proteine plazme (19), tek u udjelu od 20 do 50%. Zbog niskog afiniteta vezivanja za proteine plazme i zbog visoke liposolubilnosti ketamin ima vrlo velik Vd. Volumen distribucije u stabilnom stanju smanjuje se s dobi djeteta. Brzo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i ima brz početak djelovanja (27). Učinak jedne bolus doze prestaje redistribucijom u druga tkiva (19, 27).

**Metabolizam i ekskrecija.** Ketamin se metabolizira u jetri preko jetrenih mikrosomalnih enzima. Metabolizmom u jetri nastaje aktivni metabolit norketamin koji posjeduje između jedne trećine i jedne petine aktivnosti ketamina (19, 27). Poput ketamina, i norketamin posjeduje anestetička i psihoaktivna svojstva. U dojenčadi i starije djece enzimi odgovorni za metabolizam ketamina imaju pojačanu aktivnost u odnosu na odraslu populaciju (27). Ketamin i norketamin se u jetri pretvaraju u hidrosolubilne produkte i lako se izlučuju urinom (19, 27). Klirens ketamina smanjen je u dojenčadi mlađe od 3 mjeseca, zatim raste s dobi i dostiže vrijednosti odraslih u dobi između 3 i 12 mjeseci. Generalno je poluvijek eliminacije ketamina je u djece nešto kraći i iznosi oko 100 minuta, za razliku od 2 sata u odraslih (27).

### 5.1.5.3. Doziranje i mjere opreza u djece

Moguće je da je novorođenčadi i dojenčadi potrebna veća doza ketamina nego u odraslih, ali te su razlike, ako su prisutne, vrlo male te se farmakokinetičke vrijednosti u djece ne razlikuju značajno u odnosu na odraslu populaciju (22). U djece mlađe od 3 mjeseca života ne preporuča se uporaba ketamina zbog rizika apneje i laringospazma. Važno je uzeti u obzir da ketamin pokazuje potencijal za razvoj tolerancije zbog toga što ima svojstvo autoindukcije enzima odgovornih za njegov metabolizam (27).

### 5.1.6. DEKSMEDETOMIDIN

Deksmedetomidin je razvijen kao anestetik u veterinarskoj medicini. U Europskoj Uniji odobren je za primjenu u odraslih ljudi, a u djece se primjenjuje *off label* (30). Najčešće se koristi u proceduralnoj sedaciji ili sedaciji u JIM-u. U djece se može primjenjivati i nazalnim ili oralnim putem u svrhu premedikacije.

#### 5.1.6.1. Farmakodinamika

**Središnji živčani sustav.** Deksmedetomidin je vrlo selektivan alfa-2 adrenergički agonist (19) s anksiolitičkim, sedacijskim i analgetičkim učinkom (22). Hipnotički učinak vjerojatno nastaje zbog stimulacije alfa-2 adrenergičkih receptora u jezgri *locus coeruleus*, a analgetički učinak zbog djelovanja na razini leđne moždine. Sedacijski učinak deksmedetomidina razlikuje se od sedativnog učinka ostalih intravenskih anestetika jer aktivira endogeni put za spavanje pa učinak više nalikuje fiziološkom spavanju. Vjerojatno smanjuje protok krvi kroz mozak, ali bez učinka na intrakranijalni tlak ili na potrošnju kisika u mozgu (19).

**Kardiovaskularni sustav.** Učinak deksmedetomidina na kardiovaskularni sustav ovisan je o dozi. Pri primjeni srednje efektivne doze dolazi do blagog smanjenja

frekvencije srca i blagog pada krvnoga tlaka (19, 30). Veća bolusna doza može dovesti do tranzitornog porasta krvnoga tlaka i jakog smanjenja frekvencije srca (19). Takav učinak bolusa se češće događa u dojenčadi nego u starije djece. Inače, u djece se normalno očekuje pad srčane frekvencije za do 30%.

**Respiracijski sustav.** Deksmetomidin uzrokuje minimalno smanjenje respiracijskog volumena, ali ne uzrokuje supresiju fiziološkog odgovora na hiperkarbiju i stoga se frekvencija disanja kompenzacijski povećava (31).

#### *5.1.6.2. Farmakokinetika*

**Distribucija.** Deksmetomidin je vrlo lipofilna molekula s velikim volumenom distribucije i u odraslih i u djece. U djece starije od godinu dana  $V_d$  je sličan kao u odraslih. Smatra se da farmakokinetiku deksmedetomidina najbolje opisuje model dvaju odjeljaka (30). Ima visoki afinitet vezivanja za proteine plazme: 94% lijeka vezano je za albumin ili alfa-kiseli glikoprotein. Brzo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i ima vrlo brzu redistribuciju, stoga ima brz i kratak učinak (31).

**Metabolizam i ekskrecija.** Metabolizira se u jetri preko sustava CYP450 i glukuronidacijom. Gotovo se u cijelosti izlučuje putem urina (22). Klirens lijeka je u novorođenčadi i dojenčadi smanjen zbog nezrelosti eliminacijskih puteva, a nakon dojenačke dobi postaje sličan vrijednostima odraslih (30). Poluvijek eliminacije deksmedetomidina je relativno kratak, ali u nekim kontekstima može biti produljen (19, 30).

## **5.2. Opioidni anestetici**

Intravenski opioidi često se koriste u svrhu analgezije i dodatne sedacije. Mogu se koristiti kao premedikacija u bolesnika s kroničnom boli, u indukciji anestezije, u

održavanju anestezije, kao i za smanjenje postoperacijske boli (32, 33). Opioidi se u anesteziologiji najčešće primjenjuju intravenski u injekcijama ili u kontinuiranoj infuziji (32).

### *5.2.1. Farmakodinamika*

**Središnji živčani sustav.** Opioidi svoje učinke ostvaruju djelovanjem na različite vrste opioidnih receptora (32). Tri su glavne skupine opioidnih receptora:  $\mu$  (mi),  $\kappa$  (kapa) i  $\delta$  (delta) (34). Opioidni receptori pripadaju skupini receptora povezanih s G proteinima i ti receptori nakon njihove aktivacije izazivaju razne daljnje učinke, od kojih je najvažniji učinak povećanje provodnje ionskog kanala za kalij, što izaziva hiperpolarizaciju i smanjenje podražljivosti neurona. Ti inhibicijski signali interferiraju s prijenosom nociceptivnih podražaja s periferije prema moždanoj kori (32). Aktivacija  $\mu$  receptora u periakveduktalnoj sivoj tvari i želatinoznoj tvari kralježnične moždine dovodi do analgezije, euforije, respiracijske depresije, mučnine i povraćanja, smanjenog motiliteta probavnih organa, tolerancije i ovisnosti. Stimulacija  $\kappa$  receptora izaziva supraspinalnu i spinalnu analgeziju, disforiju i halucinacije te respiracijsku depresiju slabiju nego pri stimulaciji  $\mu$  receptora. Vezivanjem opioida za  $\delta$  receptore dolazi do analgezije te modulacije hormona i oslobađanja neurotransmitera (35).

Opioidi minimalno utječu na moždani krvotok, osim ako uslijed depresije disanja dođe do porasta parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida i posljedične vazodilatacije u mozgu. Tada dolazi do povećanja moždanog protoka krvi i povišenja intrakranijalnog tlaka (33). Stimulacijom kemoreceptorske zone u produljenoj moždini uzrokuju mučninu i povraćanje i zanimljivo je da su ove nuspojave češće pri primjeni manjih, odnosno sedacijskih doza nego pri primjeni većih, odnosno anestetičkih doza. Ponavljanom primjenom opioida može doći do razvoja tolerancije, ovisnosti ili opioidom inducirane

hiperalgezije. Čak ni u višim dozama, opioidi ne proizvode adekvatan amnestički učinak (34).

**Kardiovaskularni sustav.** Opioidi uzrokuju bradikardiju, vazodilataciju i smanjuju simpatičke reflekse, što zajednički može dovesti do pada krvnog tlaka (33). Kada su primijenjeni samostalno ne smanjuju srčanu kontraktilnost, ali u kombinaciji s ostalim anestetima smanjuju srčani izbačaj. Ukoliko dubina anestezije nije adekvatna, može doći do intraoperativne hipertenzije koja se liječi dodatkom drugih anestetika (34).

**Respiracijski sustav.** Opioidi inhibiraju respiracijski centar u moždanom deblu i uzrokuju respiracijsku depresiju koja je ovisna o dozi i može ju se djelomično prevladati vanjskim podražajima. Respiracijska depresija obilježena je smanjenjem frekvencije disanja i supresijom odgovora na hiperkarbiju. Primjenom opioida podiže se prag apneje koji označava najveći parcijalni tlak ugljikovog dioksida pri kojem bolesnik ostaje apnoičan. Respiracijski arrest uzrokovan opioidima liječi se naloksonom. Opioidi imaju antitusički učinak, što nije uvijek prednost jer može doći do nakupljanja sekreta i začepjenja dišnih puteva. Opioidi dobro topljivi u lipidima, primjerice fentanil i njegovi derivati, mogu uzrokovati ukočenost mišića trupa i tako smanjiti pomicanje prsnog koša i ometati ventilaciju (33).

**Gastrointestinalni sustav.** Opioidi smanjuju motilitet probavnog sustava i mogu izazvati spazam Oddijevog sfinktera, što može dovesti do bilijarnih kolika. Može uzrokovati i spazam žučnih puteva, koji se može liječiti naloksonom ili glukagonom. Konstipacija je nuspojava opioida na koju obično ne dolazi do tolerancije u bolesnika koji duže uzimaju opioide (34).

**Endokrini sustav.** Neki opioidi potencijalno smanjuju neuroendokrini stresni odgovor na operaciju, koji je obilježen otpuštanjem katekolamina, antidiuretskog hormona i

kortizola. Međutim, nije sigurno dokazana klinička dobrobit ovog učinka jer postoji i mnogo nedostataka primjene prevelikih doza opioida (34).

### 5.2.2. Farmakokinetika

**Distribucija.** Opioidi imaju međusobno različite afinitete vezivanja za proteine plazme i različita svojstva liposolubilnosti, ali opioidi generalno brzo napuštaju krvni odjeljak i talože se u dobro prokrvljenim tkivima. U mišićnom i masnom tkivu lijek se može nakupljati i ova tkiva mogu predstavljati rezervoar lijeka (33, 34, 35).

**Metabolizam i ekskrecija.** S izuzetkom remifentanila koji se metabolizira tkivnim esterazama, opioidi se primarno metaboliziraju u jetri. Neki se metaboliziraju preko CYP450 sustava, neki konjugacijom, a neki na oba načina (34). Klirens opioida ovisi o protoku kroz jetru. Novorođenčad i dojenčad metaboliziraju opioide sporije i ponavljane doze u njih mogu voditi u akumulaciju lijeka i respiracijsku depresiju (35). Starija djeca imaju relativno veću brzinu biotransformacije i eliminacije zahvaljujući velikom protoku kroz jetru. Metaboliti opoida izlučuju se uglavnom putem bubrega, ali neki se opioidi djelomično izlučuju i putem žuči (33, 34).

### 5.2.3. Nuspojave opioida

Najčešće nuspojave opioida su egzacerbacija hipotenzije, respiracijska depresija, bradikardija, somnolencija, urinarna retencija i konstipacija. Ostale nuspojave uključuju povišen intrakranijalni tlak zbog hiperkapnije, rigiditet, produljeni oporavak, delirij, PONV, pruritus, ileus te potencijal za razvoj tolerancije i ovisnosti ili opioidom inducirane hiperalgezije. Smanjenje rizika za nastanak nuspojava može se postići smanjenjem doze, *opioid sparingom* i novijim pristupima multimodalne analgezije (32). Mala su djeca osjetljivija na opioidom induciranu respiracijsku depresiju, za što postoje

i farmakokinetički i farmakodinamski razlozi. Najvažniji farmakokinetički razlozi su povećani prelazak u središnji živčani sustav i smanjeni kapacitet za eliminaciju opioida, dok farmakodinamski razlozi uključuju promijenjenu selektivnost opioidnih receptora zbog njihove nezrelosti, kao i veću relativnu proporciju i afinitet opioidnih receptora (35).

#### *5.2.4. Osobitosti pojedinih opioida*

##### *5.2.4.1. MORFIN*

**Farmakodinamika.** Morfin je čisti opioidni agonist koji svoje učinke ostvaruje aktivacijom opioidnih  $\mu$  receptora, ali djeluje i kao agonist  $\kappa$  receptora (35, 36). Odlikuje se analgetičkim, sedacijskim i antitusičkim učinkom. Osim toga, može uzrokovati i euforiju ili disforiju, pospanost ili omamljenost. Deprimira respiracijski centar, djeluje na refleks kašljanja, djeluje anksiolitički, smanjuje apetit, suzuje zjenice i povećava tonus glatkih mišića gastrointestinalnog i urinarnog sustava (35).

**Farmakokinetika.** Morfin je slabo topljiv u lipidima, stoga sporo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru, odnosno ima spor nastup učinka (34). Nizak udio lijeka vezuje se za proteine plazme, u odraslih oko 35%, a u novorođenčadi još manje, svega oko 20% (34, 36). Novorođenčad i dojenčad ima veći volumen distribucije morfina i to doprinosi produljenom poluvijeku eliminacije. Morfin se uglavnom metabolizira u jetri, reakcijama glukuronidacije i oksidacije. Nastaju dva glavna metabolita: morfin-3-glukuronid i morfin-6-glukuronid. Prvi je neaktivan, a drugi (morfin-6-glukuronid) je aktivan i čak je dvostruko potentniji od morfina (35). Put glukuronidacije nezreo je u novorođenčadi i sazrijeva između drugog tjedna i šestog mjeseca života (37). Činjenica da novorođenčad zahtijeva veću dozu morfina vjerojatno se može objasniti sporijim metabolizmom morfina u aktivni metabolit (36). Kod starije djece biotransformacija

postaje brža zbog povećanog protoka kroz jetru (34). U dojenčadi mlađe od 6 mjeseci potrebno je smanjiti dozu morfina zbog smanjenog klirensa plazme i produljenog poluvijeka eliminacije. Između navršenih 6 mjeseci do 2,5 godine života vrijednosti klirensa morfina dosežu odrasle vrijednosti (35). Metaboliti morfina izlučuju se putem bubrega (37).

#### 5.2.4.2. FENTANIL

**Farmakodinamika.** Fentanil je opioidni agonist  $\mu$  receptora s vrlo izraženim analgetičkim, sedacijskim i antitusičkim djelovanjem. Može se rabiti kao analgetik i anestetik (35). Čini se da su i fentanil i njegovi derivati sigurni u djece sa srčanim bolestima. Moguća nuspojava fentanila i njegovih derivata je rigiditet stijenke prsnog koša, pogotovo u novorođenčadi (38).

**Farmakokinetika.** Fentanil je visoko liposolubiln, čak 600 puta više od morfina pa djeluje jače, brže i kraće nego morfin (35). Zbog visoke liposolubilnosti fentanila, može se dogoditi da značajne količine lijeka budu zadržane u plućima i nakon toga vraćene u cirkulaciju. Fentanil ima visok afinitet vezivanja za proteine plazme (34). Nakon doze od 1 do 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  učinak lijeka određen je redistribucijom i trajanjem djelovanja. Ponovljene doze ili kontinuirana infuzija izazivaju progresivnu saturaciju perifernih odjeljaka, zato pri takvoj primjeni dolazi do produljenog djelovanja lijeka (35). Fentanil se metabolizira se preko CYP450 sustava u jetri (38). Pri primjeni manjih doza liposolubilnih opioda kao što su fentanil i njegov derivat sufentanil na smanjenje koncentracije lijeka u plazmi utječe samo redistribucija, a metabolizam lijeka dolazi do izražaja u smanjenju koncentracije lijeka tek kod većih doza (34). Klirens i volumen distribucije fentanila veći su u novorođenčadi i dojenčadi, vjerojatno zbog povećanog protoka kroz jetru i smanjenog vezivanja za proteine plazme (35, 38). Klirens fentanila



najveći je u dobi od 6 mjeseci do 6 godina jer je metabolizam u jetri povećan, a jetreni enzimi su već sazreli (38). Fentanil, kao i njegovi derivati sufentanil i alfentanil, ima neaktivne metabolite koji se izlučuju putem bubrega (34).

#### *3.3.2.4.3. SUFENTANIL*

**Farmakodinamika.** Sufentanil je derivat fentanila koji je najjači opioid uopće dostupan za kliničku uporabu. Ima antitusički učinak te vrlo jako analgetičko i sedacijsko djelovanje. Njegov je učinak brži i kratkotrajniji u odnosu na fentanil, te čak 3 do 10 puta jači. Također je agonist  $\mu$  receptora. Koristi se u indukciji i održavanju anestezije te kao analgetička komponenta u analgosedaciji. Ima vrlo veliku terapijsku širinu, čak 100 puta veću od fentanila (35).

**Farmakokinetika.** Sufentanil je vrlo liposolubiln, u sličnoj mjeri kao fentanil, a afinitet vezivanja za proteine plazme još je viši nego kod fentanila (34). U novorođenčadi je vezivanje za proteine plazme smanjeno i udio slobodne frakcije lijeka iznosi 20 %. U dojenačkoj se dobi slobodna frakcija lijeka smanjuje na 12%, a u djece iznosi 8%, kao i u odraslih (35, 38). Volumen distribucije najveći je u novorođenčadi i zatim se smanjuje (38). U novorođenčadi je klirens sufentanila smanjen, a u dojenčadi i djece je zbog povećanog protoka kroz jetru klirens sufentanila dvostruko veći nego u adolescenata i odraslih. Dojenčadi i djeci je stoga potrebna viša doza održavanja (35, 38).

#### *5.2.4.4. ALFENTANIL*

**Farmakodinamika.** Alfentanil je derivat fentanila koji posjeduje otprilike sedminu njegove jakosti. U odnosu na fentanil ima brži nastup djelovanja i kraći učinak. Čisti je

agonist opioidnih receptora. Koristi se u intravenskoj anesteziji i postupcima uravnotežene anestezije za kratke zahvate (35).

**Farmakokinetika.** Alfentanil je manje liposolubilan od fentanila i sufentanila. Usprkos tome, ima brži i kraći učinak u odnosu na ta dva lijeka zato što ima visoku neioniziranu frakciju pri fiziološkom pH i mali volumen distribucije pa je veća količina lijeka dostupna za vezivanje na receptore u mozgu (34). Ima visoki afinitet vezivanja za proteine plazme. Taj je afinitet u novorođenčadi smanjen, a u dojenčadi i djece se ne razlikuje značajno u odnosu na odrasle (38). U djece od 4 do 8 godina volumen distribucije alfentanila je manji nego u odraslih (35). Metabolizira se u jetri preko CYP450 sustava i nastaju inaktivni metaboliti koji se izlučuju uglavnom putem bubrega (34). U novorođenčadi je smanjen klirens alfentanila i stoga je produljeno vrijeme polueliminacije (38). U dojenčadi vrijeme polueliminacije varira te su zabilježene vrijednosti u rasponu od 6 do 10 sati. S navršenom prvom godinom života eliminacija alfentanila približava se vrijednostima odraslih osoba, a školska djeca eliminiraju alfentanil čak i brže nego odrasle osobe (35).

#### 5.2.4.5. REMIFENTANIL

**Farmakodinamika.** Remifentanil je ultrakratko djelujući derivat fentanila (35, 38). Djeluje kao selektivni agonist  $\mu$  receptora s jakim analgetičkim, sedacijskim i antitusičkim djelovanjem. Koristi se u indukciji i u održavanju intravenske uravnotežene anestezije. Pojačava sedativno djelovanje, respiratornu depresiju i hipotenziju kada se primjenjuje u kombinaciji s lijekovima koji ostvaruju takve učinke (35). Ne preporučuje se njegova primjena u djece mlađe od godinu dana (38).

**Farmakokinetika.** Remifentanil ima značajno manji Vd u odnosu na fentanil, a najveći je u djece mlađe od 2 mjeseca (35, 38). U djece mlađe od 2 mjeseca je i klirens

remifentanila je veći u odnosu na stariju djecu i odrasle, ali poluvijek eliminacije je sličan kao u odraslih i on generalno ne pokazuje varijacije ovisne o dobi (34, 38). Zbog manjeg volumena distribucije i zbog klirensa koji je neovisan o dozi, poluvijek eliminacije remifentanila općenito je značajno veći u odnosu na fentanil (38). Remifentanil posjeduje estersku strukturu i razgrađuje se reakcijom hidrolize preko nespecifičnih krvnih i tkivnih esteraza. Inaktivni metaboliti remifentanila izlučuju se putem urina. Specifičnost remifentanila u odnosu na ostale opioide je da se njegovo trajanje učinka ne može produljiti povećanjem doze ili trajanja infuzije, iz razloga što je volumen distribucije lijeka malen, a klirens velik. U studijama koje su provedene u starije djece uočeno je da je pri primjeni remifentanila brže buđenje iz anestezije i da je smanjena potreba za uporabom naloksona u poslijeoperacijskom razdoblju (35).

## **6. TOTALNA INTRAVENSKA ANESTEZIJA (TIVA) U PEDIJATRIJSKOJ ANESTEZIOLOGIJI**

Totalna intravenska anestezija (TIVA) je naziv za anesteziološki protokol u kojem se koriste isključivo intravenski agensi za indukciju i održavanje anestezije (39). TIVA predstavlja jedan od najvećih napredaka moderne anesteziologije i njen je razvoj omogućen napretkom brzodjelujućih i kratkodjelujućih hipnotika, analgetika i mišićnih relaksatora, dostupnošću modernih perfuzora, uporabom računalnog nadzora pri kontinuiranoj primjeni intravenskih anestetika (TCI, od engl. *target controlled infusion*) te razvojem nove metode nadzora dubine anestezije putem proučavanja EEG signala (BIS - engl. *bispectral index*) (16). Najčešće korišteni agens u TIVA-i je propofol, a uz njega se obično dodaje opioid, najčešće remifentanil (16, 39). TIVA se može izvoditi pumpama s manualno kontroliranom brzinom infuzije, ali u posljednje vrijeme puno se češće koriste TCI pumpe koje se mogu programirati unosom podataka koji su važni za

farmakokinetiku lijeka. Pumpa izračuna potrebnu brzinu infuzije koristeći se farmakokinetičkim modelima i cilja na postizanje adekvatne plazmatske koncentracije ( $C_p$ ) ili koncentracije na mjestu učinka ( $C_e$ ) (39). U prošlosti se TIVA rijetko koristila u djece, ali s obzirom na njene brojne prednosti, postoje težnje isticanju iskustva u njezinoj primjeni u pedijatrijskoj anesteziologiji kako bi postala uobičajen dio anesteziološke prakse. Postoje brojne prepreke pri korištenju TIVA-e u pedijatrijskoj populaciji, primjerice interindividualne farmakokinetičke i farmakodinamske varijabilnosti te strah od PrIS-a. Međutim, TIVA u pedijatriji ima dokazane prednosti za pacijente koje uključuju olakšanje specifičnih kirurških procedura, optimizaciju kirurških uvjeta i smanjenje postoperacijskih komplikacija. Postoje specifične okolnosti u kojima je TIVA indicirana iz anestezioloških ili kirurških razloga i kada ona može biti bolji izbor nego anestezija volatilnim anestetima (40). Česte indikacije za primjenu TIVA-e uključuju djecu koja su u riziku za razvoj maligne hipertermije, procedure s visokim rizikom od PONV-a, kratke radiološke ili bolne procedure kod kojih je potreban brz oporavak, te česta ponavljana anestezija. Ipak, upotreba TIVA-e sve se više širi i u druga polja. Nije dokazana opasnost od razvitka sindroma infuzije propofolom za vrijeme rutinske anestezije u djece (39).

## **7. RASPRAVA**

Za svakog liječnika koji se susretne s pedijatrijskim bolesnikom izuzetno je važno dobro poznavanje fiziologije dječjeg organizma i farmakoloških razlika djece u odnosu na odrasle. Zahvaljujući istraživanjima i napretku tehnologije, postoji sve više saznanja o specifičnosti farmakokinetike i farmakodinamike intravenskih anestetika u djece, ali saznanja su i dalje prilično oskudna i potrebno je provesti još istraživanja. Naravno, svako istraživanje na dječjoj populaciji donosi etičke dvojbe oko pristanka maloljetnih

bolesnika i oko mogućih štetnih učinaka na dijete. Međutim, neznanjem i neadekvatnom uporabom lijekova u djece možemo naštetiti više nego istraživanjima na djeci ako su ta istraživanja sigurna te strogo nadzirana i regulirana. Intravenski anestetici su nedovoljno istraženi u dječjoj populaciji, što je vidljivo iz činjenice da nije bilo lako pronaći mnogo recentne literature. Ipak, kao jedan velik napredak u razvoju pedijatrijske anesteziologije treba izdvojiti sve češću primjenu TIVA-e, jer se TIVA ranije izbjegavala u dječjoj populaciji. Također, valja izdvojiti razvoj farmakokinetičkih i farmakodinamičkih modela, pogotovo PBPK modela jer predstavljaju zanimljiva područja istraživanja koja imaju potencijal za doprinos razvoju i pedijatrijske i adultne anesteziologije.

## **8. ZAKLJUČCI**

Farmakokinetika i farmakodinamika intravenskih anestetika u djece predstavljaju područja koja imaju potencijal za buduća istraživanja i otkrivanje novih spoznaja, a posebno valja izdvojiti TIVA-u i PBPK modele kao područja s najvećim potencijalom za razvoj i daljnja istraživanja. Pri planiranju anesteziološkog protokola u djeteta važno je uzeti u obzir sve specifičnosti dječje dobi, ali i individualne osobine svakog djeteta. Za postizanje kvalitetne anestezije u djece i izbjegavanje štetnih učinaka anestetika potrebno je opsežno znanje teorije iz područja pedijatrije, fiziologije i farmakologije.

## **9. SAŽETAK**

U pedijatrijskoj populaciji prisutne su mnoge fiziološke specifičnosti u odnosu na odraslu populaciju koje utječu na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijekova, uključujući i intravenske anestetike. Najvažniji čimbenici koji utječu na farmakokinetiku

lijekova u novorođenčadi su: veći volumen distribucije, smanjeno vezivanje za proteine plazme, smanjene zalihe masti te nezrela bubrežna i jetrena funkcija. S rastom i razvojem djeteta farmakokinetički parametri uglavnom se postepeno približavaju vrijednostima odraslih. Također, dolazi i do sazrijevanja farmakodinamskih čimbenika poput zrelosti ciljnog receptora, mehanizama prijenosa signala s receptora na druge glasnike i sposobnosti tkiva ili organa da odgovori na signal. Doziranje lijekova u pedijatriji može se izračunati pomoću jednostavnih formula, alometrijskih izračuna te pomoću različitih farmakokinetičkih i farmakodinamskih modela. Za svaki intravenski anestetik postoje određene specifičnosti u farmakokinetici i farmakodinamici koje su ovisne o dobi djeteta i potrebno je detaljno znanje iz područja pedijatrije, fiziologije i farmakologije kako bismo postigli željeni učinak intravenskog anestetika, a izbjegli neželjene učinke.

Ključne riječi: *djeca; farmakodinamika; farmakokinetika; intravenski anestetici; pedijatrija*

## **10. SUMMARY**

In the pediatric population, there are many physiological differences compared to adults that influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, including intravenous anesthetics. The most important factors which affect drug pharmacokinetics in newborns are: larger volume of distribution, reduced plasma protein binding, decreased fat stores, and immature renal and hepatic function. Generally, following the child's growth and development, pediatric pharmacokinetic parameters gradually begin to approach adult values. Pharmacodynamic factors, such as: receptor maturity, signal transduction mechanisms from the receptors to the

second messengers, and tissue or organ response to signals, also show developmental changes. Dosage calculations in pediatrics can be done using simple formulas and allometric calculations, as well as various pharmacokinetic and pharmacodynamic models. Each intravenous anesthetic has its specific pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics dependent on the child's age, and it is necessary to have extensive knowledge of pediatrics, physiology, and pharmacology in order to achieve the desired effect of the intravenous anesthetic while avoiding adverse effects.

Keywords: *Children; Intravenous anesthetics; Pediatrics; Pharmacodynamics; Pharmacokinetics*

## **11. LITERATURA**

1. Maheshwari M, Sanwatsarkar S, Katakwar M. Pharmacology related to paediatric anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2019; 63(9):698-706.
2. Jukić M, Husedžinović I, Kogler Majerić V, Perić M, Žunić J, Kvolik S. *Klinička anesteziologija. 2. izmijenjeno i dopunjeno izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2013., str. 884-7
3. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. Seventh edition.* New York: McGraw Hill; 2022., str. 901-11
4. Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2020., str. 1050-7

5. Jones BL. Pharmacokinetics in Children [Internet] U: MSD Manual Professional version. 2022 [citirano: 04.05.2023.]. Dostupno na: <https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/principles-of-drug-treatment-in-children/nonadherence-in-children>
6. Yartsev A. Changes in drug response in the infant and neonate [Internet]. U: Deranged physiology. 2019 [citirano: 04.05.2023.]. Dostupno na: <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/variability-drug-response/Chapter%20243/changes-drug-response-infant-and-neonate>
7. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014; 19(4):262-76.
8. Jukić M, Husedžinović I, Kogler Majerić V, Perić M, Žunić J, Kvolik S. Klinička anesteziologija. 2. izmijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2013., str. 904-8.
9. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79(3):395-404.
10. O'Hara K. Paediatric Pharmacokinetics and drug doses. *Austr Prescr.* 2016; 39:208-10
11. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinet.* 2018; 57(12):1539-158.
12. Wu Q, Peters SA. A Retrospective Evaluation of Allometry, Population Pharmacokinetics, and Physiologically-Based Pharmacokinetics for Pediatric Dosing Using Clearance as a Surrogate. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2019; 8(4):220-9.



13. Lucas AJ, Sproston JL, Barton P, Riley RJ. Estimating human ADME properties, pharmacokinetic parameters and likely clinical dose in drug discovery. *Expert Opin Drug Discovery*. 2019; 14(12):1313-27.
14. Kuepfer L, Niederalt C. Applied concepts in PBPK modeling: how to build a PBPK/PD model. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2016; 5(10):516-31.
15. Jamei M. Recent advances in development and Application of Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Models: a Transition from Academic Curiosity to Regulatory Acceptance. 2016; 2(3):161-9.
16. Jukić M, Husedžinović I, Kogler Majerić V, Perić M, Žunić J, Kvolik S. Klinička anesteziologija. 2. izmijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2013., str. 95-107.
17. Luo Y, Balle T. GABA<sub>A</sub> receptors as targets for anaesthetics and analgesics and promising candidates to help treat coronavirus infections: A mini-review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022; 131(6):443-51.
18. Jewett BE, Thapa B. Physiology, NMDA receptor. U: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano: 06.05.2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519495/>
19. Katzung BG. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2020., str. 449-57.
20. Lingamchetty TN, Hosseini SA, Saadabadi A. Midazolam [Internet]. U: Stat Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano: 07.05.2023.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537321/>
21. Sharbaf Shoar N, Bistas KG, Saadabadi A. Flumazenil [Internet]. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano: 08.05.2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470180/>

22. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. Seventh edition. New York: McGraw Hill; 2022., str. 165-79.
23. Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs*. 2015;29(7):543-63.
24. De Kort EHM, Twisk JWR, van T Verlaat EPG, Reiss IKM, Simons SHP, van Weissenbruch MM. Propofol in neonates causes a dose-dependent profound and protracted decrease in blood pressure. *Acta Paediatr*. 2020; 109(12):2539-46.
25. Urits I, Orhurhu V, Jones MR, Adamian L, Borchart M, Galasso A, Viswanath O. Postoperative Nausea and Vomiting in Paediatric Anaesthesia. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2020; 48(2):88-95.
26. Tobias JD. Etomidate in pediatric anesthesiology: Where are we now? *Saudi J Anaesth*. 2015; 9(4):451-6.
27. Bali A, Dang AK, Gonzalez DA, Kumar R, Asif S. Clinical Uses of Ketamine in Children: A Narrative Review. *Cureus*. 2022; 14(7):e27065.
28. Zanza C, Piccolella F, Racca F, Romenskaya T, Longhitano Y, Franceschi F et al. Ketamine in Acute Brain Injury: Current Opinion Following Cerebral Circulation and Electrical Activity. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10(3):566.
29. Gregers MCT, Mikkelsen S, Lindvig KP, Brøchner AC. Ketamine as an Anesthetic for Patients with Acute Brain Injury: A Systematic Review. *Neurocrit Care*. 2020; 33(1):273-82.
30. Lin R, Anserimo M. Dexmedetomidine in paediatric anaesthesia. *BJA Education*. 2020; 20(10):348-53.
31. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017; 56(8):893-913.

32. Ferry N, Hancock LE, Dhanjal S. Opioid Anesthesia [Internet]. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano: 17.05.2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532956/>
33. Katzung BG. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2020., str. 553-68.
34. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology. Seventh edition. New York: McGraw Hill; 2022., str. 181-8.
35. Jukić M Jukić M, Husedžinović I, Kogler Majerić V, Perić M, Žunić J, Kvolik S. Klinička anesteziologija. 2. izmijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2013., str. 110-19.
36. Pacifici GM. Metabolism and pharmacokinetics of morphine in neonates: A review. Clinics (Sao Paulo). 2016; 71(8):474-80.
37. Elkomy MH, Drover DR, Glotzbach KL, Galinkin JL, Frymoyer A, Su F, Hammer GB. Pharmacokinetics of Morphine and Its Metabolites in Infants and Young Children After Congenital Heart Surgery. AAPS J. 2016; 18(1):124-33.
38. Ziesenitz VC, Vaughns JD, Koch G, Mikus G, van den Anker JN. Pharmacokinetics of Fentanyl and Its Derivatives in Children: A Comprehensive Review. Clin Pharmacokinet. 2018; 57(2):125-49.
39. Cote CJ, Lerman J. A Practice of Anesthesia for Infants and Children. 6th Edition. Amsterdam: Elsevier; 2019., str. 147-57.
40. Gaynor J. Paediatric total intravenous anaesthesia. *BJA Education*. 2016; 16(11):369-73.

## **12. ŽIVOTOPIS**

Ines Vidović rođena je 13. svibnja 1999. godine u Rijeci. Nakon završetka Osnovne škole Vežica, upisala je Prvu sušačku hrvatsku gimnaziju u Rijeci. Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisala je 2017. godine. Tijekom studija dobila je dvije Dekanove nagrade za uspjeh na studiju. Radila je kao demonstrator na Zavodu za medicinsku biologiju i genetiku, Katedri za medicinsku fiziku i biofiziku, te u Kabinetu vještina Katedre za anesteziologiju, reanimatologiju, hitnu i intenzivnu medicinu. Na petoj godini studija počela je raditi i u knjižnici fakulteta.