

Mehanizam djelovanja i klinički značaj lokalnih anestetika

Kekez, Lucija

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zadar / Sveučilište u Zadru**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:162:730120>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Sveučilište u Zadru
Universitas Studiorum
Jadertina | 1396 | 2002 |

Repository / Repozitorij:

[University of Zadar Institutional Repository](#)



Sveučilište u Zadru

Odjel za zdravstvene studije

Preddiplomski sveučilišni studij sestrinstva (jednopedmetni)

Lucija Kekez

**Mehanizam djelovanja i klinički značaj lokalnih
anestetika**

Završni rad

Zadar, 2021.

Sveučilište u Zadru

Odjel za zdravstvene studije
Preddiplomski sveučilišni studij sestrinstva (jednopedmetni)

Mehanizam djelovanja i klinički značaj lokalnih anestetika

Završni rad

Student/ica:

Lucija Kekez

Mentor/ica:

Izv. prof. dr. sc. Tatjana Šimurina

Zadar, 2021.



Izjava o akademskoj čestitosti

Ja, **Lucija Kekez**, ovime izjavljujem da je moj **završni** rad pod naslovom **Mehanizam djelovanja i klinički značaj lokalnih anestetika** rezultat mojega vlastitog rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na izvore i radove navedene u bilješkama i popisu literature. Ni jedan dio mojega rada nije napisan na nedopušten način, odnosno nije prepisan iz necitiranih radova i ne krši bilo čija autorska prava.

Izjavljujem da ni jedan dio ovoga rada nije iskorišten u kojem drugom radu pri bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj, obrazovnoj ili inoj ustanovi.

Sadržaj mojega rada u potpunosti odgovara sadržaju obranjenoga i nakon obrane uredenoga rada.

Zadar, 9. srpanj 2021.

SADRŽAJ:

1. UVOD	9
2. KEMIJSKA STRUKTURA MOLEKULE I VRSTE LOKALNIH ANESTETIKA.....	10
3. MEHANIZAM DJELOVANJA LOKALNIH ANESTETIKA	11
3.1. MINIMALNA KONCENTRACIJA BLOKIRANJA I DIFERENCIJALNI BLOK	14
4. TEMELJNA SVOJSTVA LOKALNIH ANESTETIKA.....	15
4.1 FARMAKODINAMIKA LOKALNIH ANESTETIKA	15
4.1.1 Topljivost u mastima	15
4.1.2. pKa vrijednost.....	16
4.1.3. Vežanje za proteine plazme	17
4.1.4 Vazomotorna aktivnost	17
4.1.5. Početak i trajanje djelovanja	18
4.2. FARMAKOKINETIKA LOKALNIH ANESTETIKA	19
4.2.1. Apsorpcija.....	19
4.2.2. Distribucija.....	20
4.2.3. Metabolizam i eliminacija	20
5. DODAVANJE VAZOKONSTRIKTORA.....	21
6. DODAVANJE ADJUVANSA	23
7. TOKSIČNOST LOKALNIH ANESTETIKA	25
7.1. NEŽELJENI LOKALNI UČINCI	26
7.2. NEŽELJENI SISTEMSKI UČINCI	26
7.2.1. Toksičnost središnjeg živčanog sustava.....	27
7.2.2. Kardiovaskularna toksičnost.....	28
7.2.3. Hematološki neželjeni učinci	29
7.3. ALERGIJSKE REAKCIJE NA LOKALNE ANESTETIKE	29
8. PREVENCIJA I LIJEČENJE TOKSIČNOSTI LOKALNIH ANESTETIKA	30
8.1 PREVENCIJA TOKSIČNOSTI LOKALNIH ANESTETIKA.....	31
8.2. LIJEČENJE TOKSIČNOSTI LOKALNIH ANESTETIKA.....	32
9. KLINIČKA PRIMJENA LOKALNIH ANESTETIKA	32
9.1. LOKALNI ANESTETICI ZA POVRŠINSKU ANESTEZIJU	33
9.2. LOKALNI ANESTETICI ZA INFILTRACIJSKU ANESTEZIJU	33
9.3. LOKALNI ANESTETICI ZA PERIFERNE ŽIVČANE BLOKOVE.....	34
9.4. LOKALNI ANESTETICI ZA SPINALNU ANESTEZIJU.....	35

9.5. LOKALNI ANESTETICI ZA EPIDURALNU ANESTEZIJU	36
9.6. LOKALNI ANESTETICI ZA LIJEČENJE POSLIJEPERACIJSKE BOLI	37
10. ULOGA MEDICINSKE SESTRE U ANESTEZIJI PRILIKOM PRIMJENE LOKALNIH ANESTETIKA	37
10.1. PREDOPERACIJSKA EVALUCIJA I PRIPREMA PACIJENTA	38
10.2. PERIOPERACIJSKA SKRB O PACIJENTU	40
10.2.1. Monitoring u anesteziji uz primjenu lokalnih anestetika	41
10.3. POSTOPERACIJSKA SKRB O PACIJENTU	43
11. ZAKLJUČAK	44
12. POPIS LITERATURE:	45
13. POPIS TABLICA:	47
14. POPIS ILUSTRACIJA	48

SAŽETAK

Svrha ovog rada je opisati vrste lokalnih anestetika, prikazati njihove međusobne razlike, objasniti osnovni mehanizam njihovog djelovanja, naglasiti njihov klinički značaj u različitim vrstama anestezije te opisati ulogu anesteziološke sestre/tehničara prilikom primjene lokalnih anestetika s naglaskom na rješavanje komplikacija. Za izradu ovog rada upotrebljena je literatura na hrvatskom i engleskom jeziku, brojni članci, knjige, udžbenici za srednju medicinsku školu, za studij sestrinstva i medicine, recenzirani radovi objavljeni u medicinskim časopisima te završni i diplomski radovi. Lokalni anestetici su supstance koje uzrokuju privremeni prekid provodljivosti perifernih živaca blokirajući natrijeve kanale na čemu se zapravo zasniva njihov osnovni mehanizam djelovanja. Naime, utvrđeno je da se mehanizam djelovanja lokalnih anestetika najvećim dijelom temelji na interakciji s natrijevim (Na^+) kanalima u nervnoj membrani. Lokalni anestetici su općenito uzevši, sigurni i široko primjenjivi lijekovi korišteni u raznim kliničkim zahvatima. Primjenjuju se u različitim vrstama anestezije kao što su površinska, infiltracijska, za periferne živčane blokove te za spinalnu i epiduralnu anesteziju. Koriste se i za liječenje postoperacijske boli. Građeni su od aromatske skupine,aminske skupine i središnjeg lanca koji određuje vrstu veze između te dvije skupine. S obzirom na vrstu veze lokalni se anestetici dijele u 2 grupe: na aminoestere i aminoamide. Farmakodinamika i farmakokinetika lokalnih anestetika razlikuje se ovisno o vrsti i o njihovim svojstvima. Moraju se dobro poznavati kako bi se mogao razumjeti mehanizam djelovanja lokalnih anestetika i njihova primjena. Pojedina svojstva lokalnih anestetika kao što su topljivost u mastima, vezivanje za proteine plazme, potencija, pKa vrijednosti, njihova vazomotorna aktivnost utječu na brzinu nastupa i trajanje djelovanja. Početak djelovanja ovisi i o tipu živčanog vlakna, koncentraciji i dozi lijeka, o mjestu injiciranja te o dodatku vazokonstriktora i adjuvansa. Lokalni anestetici mogu izazvati toksične reakcije uzrokovane aplikacijom prevelike doze lijeka, višestrukim injekcijama ili slučajnim intravaskularnim injekcijama. One pokatkad mogu biti i posljedica alergijske preosjetljivosti. Neželjene reakcije na lokalne anestetike mogu biti lokalne, sistemske i alergijske reakcije. Prevencija i liječenje neželjenih učinaka detaljno se opisuju u ovom završnom radu. Anesteziološka medicinska sestra/tehničar kao dio anesteziološkog tima sudjeluje u svim stadijima provedbe anestezije i kirurškog zahvata. Ona priprema pacijenta i operacijski prostor te sve potrebno za primjenu opće ili regionalne anestezije, priprema medicinsku opremu i materijal i monitorira pacijenta tijekom anestezije te provodi skrb za

pacijenta u sobi za oporavak nakon anestezije. Njezina uloga i kompetencije tijekom svih stadija anestezije i kirurškog zahvata objašnjeni su u radu.

Ključne riječi: lokalni anestetici, mehanizam djelovanja, klinička primjena, anesteziološka medicinska sestra/tehničar

SUMMARY

Mechanism of function and clinical relevance of local anesthetics

The purpose of this paper is to describe the types of local anesthetics, to show their mutual differences, to explain the primary mechanism of their action, to emphasize their clinical significance in different types of anesthesia and to describe the role of anesthesiology nurse/technician in the application of local anesthetics with emphasis on complications. For writing this paper, literature in Croatian and English, numerous articles, books, textbooks for secondary medical school, for the study of nursing and medicine, peer-reviewed papers published in medical journals and final and graduate theses were used.

Local anesthetics are substances that cause a temporary interruption of the conduction of peripheral nerves by blocking sodium channels, which their primary mechanism of action is actually based on. Namely, it has been noted that the mechanism of action of local anesthetics is largely based on the interaction with sodium (Na^+) channels in the nerve membrane. Generally taken, local anesthetics are safe and widely used drugs applicable in a variety of clinical procedures. They are used in different types of anesthesia such as topical, infiltrative, for peripheral nerve blocks and for spinal and epidural anesthesia. They are also used to treat postoperative pain. They consist of an aromatic group, an amine group and a central chain that determines the type of bond between these two groups. Depending on the type of bond, local anesthetics are divided into two groups: aminoesters and aminoamides. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of local anesthetics differ depending on the type and their characteristics. They need to be well known to understand the mechanism of action of local anesthetics and their application. Certain characteristics of local anesthetics such as liposolubility, binding to plasma proteins, potency, pKa values, their vasomotor activities that affect the rate of onset and duration of action. The onset of action also depends on the type of nerve fiber, the concentration and dose of the drug, the injection site and on the addition of vasoconstrictors and adjuvants. Local anesthetics can cause toxic reactions caused by overdose, multiple injections or accidental intravascular injections. They can also sometimes be the result of allergic hypersensitivity. Adverse reactions to local anesthetics can be local,

systemic and allergic reactions. Prevention and treatment of adverse effects are described in detail in this final paper. The anesthesiology nurse/technician as a part of the anesthesiology team participates in all stages of anesthesia and surgery. She/he prepares the patient and the operating room for everything necessary for the application of general or regional anesthesia, prepares medical equipment for surgery, prepares material and monitors the patient during anesthesia and conducts patient care in recovery room after anesthesia. Its role and competencies during all stages of anesthesia and surgery are explained in the paper.

Key words: local anesthetics, mechanism of action, clinical application, anesthesiology nurse / technician

1. UVOD

Lokalni anestetici su sredstva koja reverzibilno blokiraju provođenje električnih impulsa duž živčanih vlakana u određenom području tijela koje je zahvaćeno njihovim djelovanjem tijekom čega nemaju utjecaja na svijest pacijenta. Oni onemogućavaju depolarizaciju živčane membrane prvenstveno blokiranjem protoka iona natrija te iona kalija u manjoj mjeri. Lokalni anestetici smanjuju osjet boli i njezino svjesno doživljavanje. Općenito, redosljed djelovanja anestezije na osjete je bol, nakon čega slijedi temperatura, dodir, duboki osjet te na kraju motorika (1). Prvi otkriveni lokalni anestetik je kokain koji je izoliran 1860. godine iz lišća biljke koka. 1884. godine austrijski oftalmolog Karl Köller počeo ga je primjenjivati u kirurgiji oka tijekom operacije glaukoma, a 1885. godine William Stewart Halsted primjenjuje ga u općoj kirurgiji. Kako je kokain u velikoj mjeri toksičan, daljnjim istraživanjima lokalnih anestetika sintetiziran je prokain 1904. godine, koji je prvi sintetski lokalni anestetik. Prekretnicu u razvoju lokalne anestezije predstavlja uvođenje lidokaina u uporabu 1943. godine koji je postizao bolju anesteziju i imao manje nuspojava, nakon čega započinje široka primjena lokalnih anestetika. Intrinzična potencija lokalnih anestetika nakon njihove apsorpcije utječe na njihovu sposobnost stvaranja sustavnih učinaka i moguću toksičnost. Osnovne indikacije za njihovu primjenu su analgezija ili sprječavanje akutne boli, prekidanje ili ublažavanje kronične boli i liječenje srčanih aritmija. Postoje različite metode primjene kao što su, lokalna, intravenska, subkutana i infiltracija tkiva, periferni živčani blokovi, spinalni, epiduralni, kaudalni ili intraartikularni (2).

2. KEMIJSKA STRUKTURA MOLEKULE I VRSTE LOKALNIH ANESTETIKA

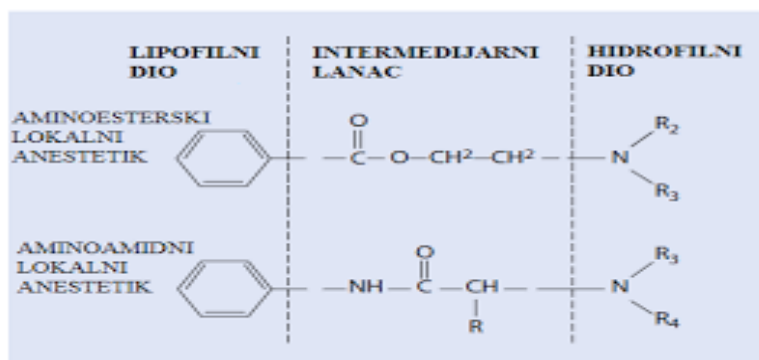
Lokalni anestetici koji se klinički koriste značajno su slični u kemijskoj strukturi. Lokalni anestetici su građeni od tri karakteristična segmenta: aromatske skupine koja je središnjim lancem povezan s aminskom skupinom (Slika 1.)

Aromatska skupina koju najčešće čini benzenski prsten ima lipofilne karakteristike, a aminska je skupina odgovorna za hidrofилna svojstva i regulira ionizaciju lokalnog anestetika, dok središnji lanac označava amidnu ili estersku vezu (3).

S obzirom na tip veze razlikuju se dvije osnovne skupine lokalnih anestetika: aminoesteri i aminoamidi. Kod aminoestera, esterska veza povezuje aromatski i aaminski dio, a kod aminoamida, nalazi se amidna veza između ta dva dijela. Aminoamidi su relativno stabilni u otopini, dok su aminoesteri iznimno stabilni u otopini. Vrsta veze je klinički značajna jer ima utjecaja na metabolizam i alergijski potencijal. Aminoesteri i aminoamidi se također razlikuju po stabilnosti, farmakokinetским i farmakodinamskim svojstvima.

Manje kemijske promjene ovih lijekova unutar ove dvije skupine mogu rezultirati značajnim promjenama potentnosti lijeka, brzini početka i trajanju djelovanja (4).

U aminoestere spadaju prokain, 2 – kloroprokain, piperokain, tetrakain, kokain i benzokain. U aminoamide spadaju lidokain, mepivakain, prilokain, bupivakain, levobupivakain, ropivakain, etidokain, trimekain i dibukain (2).



SLIKA 1. – Kemijska struktura aminoestera i aminoamida (Izvor: D. Čavlina, 2020.)

TABLICA 1. – Esterski i amidni lokalni anestetici (Izvor: Nagelhout i sur., 2005.)

ESTERSKI I AMIDNI LOKALNI ANESTETICI	
ESTERI	AMIDI
Prokain	Lidokain
2 – kloroprokain	Mepivakain
Tetrakain	Prilokain
Kokain	Bupivakain
Benzokain	Levobupivakain
	Ropivakain
	Etidokain
	Artikain

3. MEHANIZAM DJELOVANJA LOKALNIH ANESTETIKA

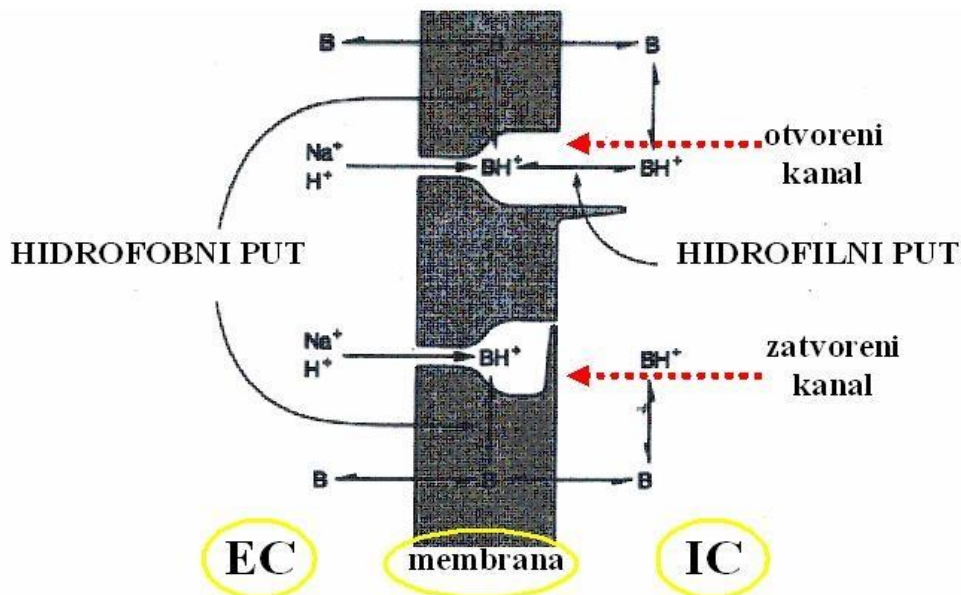
Osnovni mehanizam djelovanja lokalnih anestetika je reverzibilni blok natrijevih kanala u živčanim stanicama koji su kontrolirani naponom. To se može dogoditi samo kad je molekula lokalnog anestetika u ioniziranom stanju a natrijev kanal u otvorenom stanju (5). Mjesto djelovanja lokalnog anestetika je membrana živčanog vlakna. Lokalni anestetici se reverzibilno vežu za kompleks D4 – S6 koji je dio alfa podjedinice natrijevog kanala. On se nalazi unutar živčane stanice, odnosno s unutarnje strane natrijeva kanala. Kompleksna je molekula i sastoji se od četiri homologne domene koje su označene sa D1 – D4 koje se sastoje od šest omotanih transmembranskih alfa segmenata označene sa S1 – S6. Ona stvara poru kanala i te je glavno mjesto vezivanja lokalnog anestetika (6).

Tijekom faze mirovanja, natrijevi kanali su zatvoreni zbog odsustva živčanog podražaja te nema priliva natrijevih iona u stanicu i tako se održava negativni membranski potencijal u mirovanju koji iznosi – 80 mV. U trenutku širenja akcijskog potencijala dolazi do promjene u membranskom potencijalu što rezultira povećanjem propustljivosti natrijevog kanala i brzog priliva natrijevih iona u stanicu. Depolarizacija kanala traje kratko kada dostiže kritične vrijednosti membranskog potencijala od +40 mV te se tada prekida priliv natrijevih iona u stanicu. Tada se kanal nalazi u neaktivnoj fazi koja traje sve dok se ne završi repolarizacija membrane (5).

Vezivanjem lokalnog anestetika za specifično mjesto na proteinu dolazi do konformacijskih promjena u strukturi proteina što dovodi do depolarizacije te se time sprječava ulazak natrijevih iona u stanicu. Do toga može doći samo ako je kanal u otvorenom stanju a lokalni anestetik u ioniziranom obliku.

Lokalni anestetik ulazi u natrijev kanal iz unutrašnjosti stanice te se poslije aplikacije nalazi u izvanstaničnom prostoru. Lokalni anestetik mora biti rastopljiv u vodi prije ubrizgavanja zbog čega se drži u ampulama u obliku hidroklorida jer se tako omogućuje veći stupanj ionizacije (5). Većina molekula lokalnog anestetika nalazi se ioniziranom obliku koji ne može proći kroz membranu živca, a manji dio i neioniziranom obliku. Neionizirane lipofilne molekule pasivno difundiraju kroz staničnu membranu. (Slika 2.) Omjer količine lokalnog anestetika koji će biti pretvoren u neionizirani oblik ovisi o pKa lokalnog anestetika i o pH tkiva (6). Kako je unutrašnjost stanice kiseliya od izvanstaničnog prostora, postotak ioniziranih molekula se povećava. Ionizirani oblik lokalnog anestetika privlače negativno nabijeni proteini natrijevog kanala dok su u otvorenoj fazi. Tijekom ulaska lokalnih anestetika u stanicu, kanali su otvoreni ali blokirani za ulazak natrijevih iona u stanicu. Ovaj oblik bloka ovisan je o aktivnosti kanala zato što se kanali mogu blokirati samo ako su u aktivnom (otvorenom) obliku. Djelovanje lokalnih anestetika usporava skok i visinu promjene membranskog potencijala, usporava provođenje živčanog impulsa i produžava period nepodražljivosti (5).

Dakle, ukoliko je blokiran dovoljan broj natrijevih kanala, prag akcijskog potencijala je prenizak, do nivoa da se ne dostiže prag podražljivosti i konačno se zaustavlja provođenje živčanog impulsa. Drugi mehanizam djelovanja lokalnih anestetika odnosi se na izravan prolazak neioniziranih oblika molekula u živčanu membranu i direktno blokiranje natrijevih kanala (6). (Slika 2.)

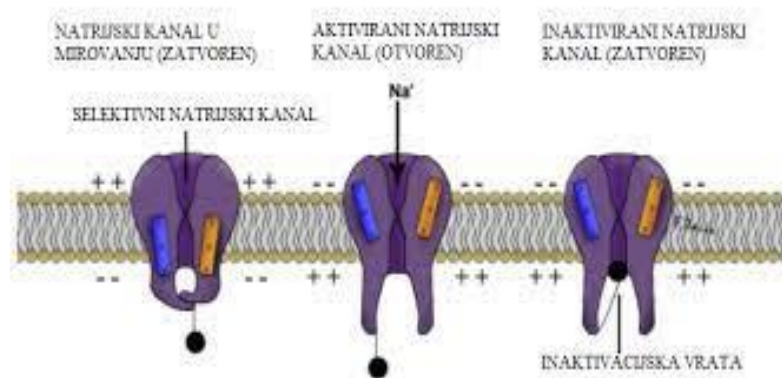


SLIKA 2. Interakcija lokalnog anestetika i Na⁺ kanala (Izvor: F. Božić; <https://docplayer.gr/70953407-Lokalni-anestetici-prof-dr-sc-frane-bozic-zavod-za-farmakologiju-i-toksikologiju-veterinarskog-fakulteta-sveucilista-u-zagrebu.html> - Posjećeno 3.5.2021.)

EC - ekstracelularni prostor; IC – intracelularni prostor

Lokalni anestetici imaju različit afinitet za natrijeve kanale ovisno o tome je li natrijev kanal u otvorenom, zatvorenom ili inaktivnom obliku. Najviši afinitet imaju prema otvorenim kanalima jer tada lokalni anestetik može ući u unutrašnjost kanala i blokirati ga. U stanju mirovanja tj. u trenutku polarizacije membrane onemogućen je ulazak natrijevim ionima pa tako i lokalnim anestheticima jer su natrijevi kanala zatvoreni. Tijekom depolarizacije kanali postaju otvoreni te ioni natrija ulaze u stanicu i počinje vezivanje lokalnog anestetika za receptijsko mjesto. Tada se radi o inaktivnom obliku kanala kada dolazi do inhibicije razvoja akcijskog potencijala. (Slika 3.) Također, postoje različitosti afiniteta za receptijsko mjesto pojedinog lokalnog anestetika. Na primjer, bupivakain se veže brzo ali odvaja sporo od

natrijevog kanala, a lidokain se veže i odvaja brzo. Ove razlike su važne radi objašnjenja kardiotoksičnosti koja je jedna od mogućih neželjenih učinaka lokalnog anestetika (6).



SLIKA 3. Struktura i konfiguracija natrijevih voltažnih kanala (Izvor: Taylor A. i sur., 2020.)

3.1. MINIMALNA KONCENTRACIJA BLOKIRANJA I DIFERENCIJALNI BLOK

Za djelovanje lokalnih anestetika važni su minimalna koncentracija blokiranja (C_{min}) i diferencijalni blok. C_{min} se definira kao najniža koncentracija lijeka koja je potrebna za blokiranje provođenja impulsa (7). C_{min} određuje se u in vitro istraživanjima na izoliranim živcima. Vrijednost C_{min} može se razlikovati ovisno o pH, temperaturi, koncentraciji kalcija u otopini i o vrsti živca koji se proučava. C_{min} lokalnih anestetika je izrazito veći u kliničkoj primjeni in vivo nego in vitro pokusima. To se može objasniti činjenicom da nekoliko čimbenika utječe na količinu lijeka koja će doći u kontakt sa živčanim tkivom nakon što je lijek apliciran. Ti čimbenici uključuju kretanje lijeka daleko od mjesta djelovanja, razrjeđivanje, sustavnu apsorpciju i degradaciju (7). Lokalni anestetici nemaju ciljano djelovanje, odnosno živčana vlakna su različito osjetljiva na količinu ubrizganog lokalnog anestetika. Zato se kontroliranjem doze lijeka utječe na određene osjete koje treba inhibirati (1). Prvo nastupa gubitak autonomne funkcije, nakon toga redoslijedom slijedi gubitak osjeta boli, osjeta topline i hladnoće, osjeta dodira, osjeta pritiska, odnosno dubokog osjeta, motoričkih funkcija i konačno propriocepcije. Ovaj fenomen se naziva diferencijalni blok (7). Klinički primjer diferencijalnog bloka je primjena bupivakaina. Kada se primjene epiduralno, omogućuje analgeziju ali motorička funkcija ostaje netaknuta. Isto tako, diferencijalni blok ovisi o promjeru i mijelinizaciji živčanih vlakana za koje se veže lokalni anestetik.

Ovisno o njihovom promjeru, živčana vlakna se klasificiraju u 3 skupine, a to su A, B i C vlakna. A vlakna se dijele u četiri podskupine: alfa, beta, gama i delta vlakna. Alfa vlakna imaju najveći promjer i najviše su mijelinizirana, zbog čega i imaju najveću brzinu provođenja impulsa. Oni provode motoriku i propriocepciju. Beta i gama imaju slične promjere i brzinu provođenja kao i alfa živčana vlakna. Beta vlakna provode dodir i osjet pritiska, a gama vlakna provode reflekse. Delta imaju manji promjer i sporiju brzinu provođenja impulsa od ostalih A vlakana. Ona provode bol i osjet topline i hladnoće.

B vlakna imaju manji promjer, sporiju brzinu provođenja impulsa i manje su mijelinizirani za razliku od A vlakana. Ona provode autonomne funkcije. C vlakna imaju najmanji promjer i nisu mijelinizirana te provode bol i temperaturu.

Na diferencijalni blok utječe i brzina difuzije lokalnog anestetika kroz mijelinske membrane. Na primjer, kod A vlakana uočeno je da teže dolazi do bloka što može biti rezultat sporijeg nastupa djelovanja lokalnog anestetika zbog veće difuzijske barijere kako su ona najviše mijelinizirana (7).

4. TEMELJNA SVOJSTVA LOKALNIH ANESTETIKA

4.1 FARMAKODINAMIKA LOKALNIH ANESTETIKA

4.1.1 Topljivost u mastima

Topljivost u mastima lokalnog anestetika određuje njegovu sposobnost da prođe kroz živčanu membranu procesom difuzije. Svaka komponenta od koje se sastoji molekula lokalnog anestetika određuje svojstva lijeka (6). Aromatski prsten je odgovoran za liposolubilnost. Što lokalni anestetik ima veći stupanj liposolubilnosti to će biti bolja difuzija lijeka kroz membranu. Ova karakteristika lokalnog anestetika povezana je s potentnosti lijeka. Što je veća liposolubilnost, to je lokalni anestetik potentniji zbog čega veća količina lijeka ulazi u živac te je za izazivanje bloka potrebna njegova manja koncentracija. Povećanjem aromatske skupine ili tercijarnog amina povećava se liposolubilnost (2).

Na primjer, bupivakain je liposolubilniji, a samim tim i potentniji od lidokaina te se koristi u niskoj koncentraciji od 0,5% (1). Prokain i kloroprocain imaju slabu topljivost u mastima te se koriste u visokim koncentracijama od 2-3%, dok se lidokain, prilokain i mepivakain koji

imaju srednju topljivost u mastima koriste u koncentracijama od 1-2%. Lokalni anestetici koji imaju dobru topljivost u mastima kao što su bupivakain, ropivakain, etidokain i tetrakain koriste se u koncentracijama od 0,5% (2). Terminalni amin određuje hoće li lokalni anestetik biti liposolubiln ili hidrofilan ovisno u kojem je obliku. Može biti u terciarnom (neinskom) obliku kada je liposolubiln ili u kvarternom (ionskom) obliku kada je hidrofilan te u takvom obliku ne može proći kroz živčanu membranu. Udio molekula koje prelaze u terciarni oblik, koji može prijeći živčanu membranu, određuje vrijeme nastupa djelovanja lokalnih anestetika (6). Ako se lokalni anestetik aplicira u acidotična tkiva, oni postaju neučinkoviti jer gube sposobnost topljivosti u mastima. Liposolubilnost je smanjena u acidotičnoj okolini jer postoji veća koncentracija ioniziranog oblika lokalnog anestetika koji je topljiv u vodi. Time je spriječena difuzija u živac i pristup mjestu djelovanja (7).

4.1.2. pKa vrijednost

Omjer liposolubilnog i hidrofilnog oblika lokalnog anestetika ovisi o konstanti disocijacije (pKa) i o pH tjelesnih tekućina. Konstanta disocijacije (pKa) označava vrijednost pH pri kojem su ionizirani (hidrofilni) i neionizirani (liposolubilni) oblici lokalnog anestetika u jednakom postotku (1). Lokalni anestetici su slabe, alkalijske baze kojima je pKa u rasponu od približno 7,5 do 9,1 (2). Što je veći pKa lokalnog anestetika to je veći udio ioniziranog oblika lokalnog anestetika u otopini pri fiziološkom pH od 7,4. Zato su ti lokalni anestetici u izvanstaničnom prostoru manje liposolubilni pa je početak ali i prestanak djelovanja sporiji (5). Omjer ionizirane i neionizirane frakcije određuje se Henderson – Hasselbalchovom formulom: $\log [A^-]/[AH] = pKa - pH$, u kojoj $[A^-]$ označava ionizirani oblik, dok $[AH]$ označava neionizirani oblik (8). Niže vrijednosti pKa označavaju manju ionizaciju molekula lokalnog anestetika te su molekule u izvanstaničnom prostoru u neioniziranom obliku i imaju veću liposolubilnost. Posljedično, veća je difuzija tih molekula kroz živčanu membranu i veća je brzina nastupa djelovanja (5). Što je pKa bliža vrijednosti pH, učinak lokalnog anestetika će biti bolji. Nakon ubrizgavanja lokalnog anestetika nastupa puferiranje u tkivu na fiziološki pH tijekom čega nastaje dostatna koncentracija slobodnih baza koje difuzijom prelaze membranu. Tako kod lidokaina, prilokaina, etidokaina i mepivakaina koji imaju pKa oko 7,7, kada se ubrizgaju u tkivo oko 35% lijeka je neionizirano, a oko 65% je ionizirano (2). pH lokalnih anestetika je veći od 7,4 zbog čega je veći udio ioniziranog oblika kada se ubrizgavaju u tkivo.

4.1.3. Vežanje za proteine plazme

Lokalni anestetici se najčešće vežu za alfa 1 kiseli glikoprotein i albumin u plazmi. Oni se vežu na proteinske receptore u aksolomi natrijevih kanala te afinitet vežanja za proteine plazme ima utjecaja na njihovo trajanje djelovanja (6). Lokalni anestetik koji se veže za alfa 1 kiseli glikoprotein ima duže trajanje aktivnosti, no manju bioraspoloživost. Naime, alfa 1 kiseli glikoprotein ima visok afinitet za vezivanje lijeka ali ih ima manje od albumina. Albumini imaju nizak afinitet ali ih ima mnogo više u plazmi. Lokalni anestetici s visokim afinitetom za proteine plazme imaju dulje djelovanje i niži toksični potencijal (2). Stupanj vezivanja lijeka za proteine plazme ovisi o omjeru slobodne frakcije lijeka koja se veže za receptore. Drugi čimbenici koji utječu na vezivanje lijeka za proteine plazme su doza, potentnost, brzina metabolizma organizma, cirkulacija tkiva i dodavanje vazokonstriktora. Također, na vezivanje lijeka za proteine plazme mogu utjecati i određena stanja kao što je trudnoća, kada je ono smanjeno, zatim kod kronične upale, tumora i traume kada je ono povećano (6). Lokalni anestetici koji se dobro vežu za proteine plazme su na primjer bupivakain, tetrakain, etidokain, oni koji se osrednje vežu za proteine plazme su lidokain, mepivakain i prilokain a oni koji se slabo vežu za proteine plazme su prokain i kloroprokain (2).

4.1.4 Vazomotorna aktivnost

Gotovo svi lokalni anestetici izazivaju opuštanje glatkog mišićja krvnih žila, izuzev kokaina i ropivakaina (7). Ovi lijekovi imaju bifazični efekt na mišiće krvnih žila, točnije, u jako niskim koncentracijama izazivaju konstrikciju, a kliničke doze izazivaju dilataciju što povećava dotok krvi u tkivo gdje se lijek taloži. Ono rezultira povećanjem apsorpcije lokalnog anestetika što smanjuje trajanje djelovanja lijeka i njegovu jakost. Svi lokalni anestetici imaju različitu sposobnost izazivanja vazodilatacije. Na primjer, lidokain izaziva snažniju vazodilataciju od prilokaina i mepivakaina. To je zato što lidokain ima kraće djelovanje za razliku od drugih srednje djelujućih anestetika. No, kada se doda epinefrin, ta razlika nestaje (2). Bupivakain, etidokain i levobupivakain imaju jednaka vazodilatatorna svojstva i izazivaju duže trajanje vazodilatacije u usporedbi s lijekovima sa srednjim trajanjem djelovanja (7).

4.1.5. Početak i trajanje djelovanja

Početak djelovanja ovisi o tipu živčanog vlakna, karakteristikama pojedinog lokalnog anestetika, koncentracijom lijeka, dodatkom vazokonstriktora i mjestom injiciranja.

Kako je već prethodno navedeno, lokalni anestetici su slabe baze, samim tim i protonski akseptori. Stupanj difuzije kroz živčanu membranu ovisit će o topljivosti u mastima, obliku u kojem se nalazi lokalni anestetik, odnosno o stupnju ionizacije te o samim kemijskim strukturama lokalnog anestetika. Tako lokalni anestetici s nižom pKa vrijednosti imaju brži nastup djelovanja od onih s većom pKa (3). Lokalni anestetici koji imaju visok afinitet za proteine i lipide vezivaju se čvršće, što znači da lijek ostaje duže u kanalu što produljuje trajanje djelovanja lokalnog anestetika (7). Lokalni anestetici ostvaruju blokove puno lakše u vlaknima s manjim promjerom nego u vlaknima s većim promjerom. Najprije su blokirani mala mijelinizirana vlakna, zatim nemijelizirana te velika mijelizirana vlakna. Početak djelovanja lokalnih anestetika ovisi i dozi lijeka. Primjena većih doza ubrzava početak djelovanja i produžava djelovanje, no isto tako povećava vjerojatnost za nastanak neželjenih pojava. Mjesto ubrizgavanja lokalnog anestetika isto tako utječe na početak i trajanje djelovanja lijeka (3). Razlike u početku i trajanju djelovanja ovise o stupnju apsorpcije, dozi lijeka i anatomiji mjesta ubrizgavanja (2). Ako je lijek ubrizgan u neposrednu blizinu živca, djelovanje će početi brže, a trajanje djelovanja ovisi o duljini zadržavanja lijeka u tkivu koje treba blokirati (8). Najbrži početak djelovanja imaju intratekalno i subkutano ubrizgavanje, a blok brahijalnog pleksusa ima najsporiji početak (2).

Lokalni anestetici se prema duljini trajanja djelovanja dijele u 3 grupe: kratkodjelujući (45 – 90 min), srednje djelujući (90 – 180 min) te na dugodjelujuće (180 – 240 min) (9).

TABLICA 2. - Svojstva lokalnih anestetika (Izvor: Allman K.G. i sur., 2011.)

Lokalni	pKa	Relativna	Potentnost	Vežanje za	Nastup	Trajanje
---------	-----	-----------	------------	------------	--------	----------

anestetik		liposolubilnost	lijeka	proteine plazme (%)	djelovanja	djelovanja
Prokain	8,9	1	Niska	6	Spor	Kratko
Lidokain	7,7	150	Umjerena	65	Brz	Umjereno
Prilokain	7,7	50	Umjerena	55	Brz	Umjereno
Etidokain	7,7	5000	Visoka	96	Brz	Dugo
Mepivakain	7,6	50	Umjerena	78	Brz	Umjereno
Ropivakain	8,1	400	Visoka	94	Umjeren	Dugo
Bupivakain	8,1	1000	Visoka	95	Umjeren	Dugo
Levobupivakain	8,1	1000	Visoka	95	Umjeren	Dugo

4.2. FARMAKOKINETIKA LOKALNIH ANESTETIKA

4.2.1. Apsorpcija

Apsorpcija lokalnih anestetika ovisi o dozi i volumenu lijeka, mjestu i brzini injiciranja te o dodatku vazokonstriktora. Apsorpcija je najbrža nakon interkostalnog bloka, nakon čega slijedi interkostalni, epiduralni, blok brahijalnog pleksusa, subkutana infiltracija a najsporija je kod ishijatičnog i femoralnog bloka (6). Brzina apsorpcije i ulazak u sustavnu cirkulaciju utječu na nastanak toksičnosti. Ako se primjeni jednaka doza lidokaina za interkostalni i brahijalni blok, uočeno je da se nakon dostignute maksimalne doze u plazmi lidokaina toksičnost javlja češće kod interkostalnog bloka nego nakon bloka brahijalnog pleksusa. (7).

Apsorpcija ovisi i o perfuziji tkiva, tako kada se lokalni anestetik injicira u tkivo koje ima bolju prokrvljenost, veća je brzina i stupanj apsorpcije (6). Tako ista doza primijenjena u različitim područjima može u jednom području biti toksična, a u nekom drugom području ne izazivati nikakve štetne učinke (10).

Maksimalna koncentracija lokalnog anestetika u plazmi ovisi o ukupnoj dozi lijeka. Na primjer, 400 mg lidokaina daje istu maksimalnu koncentraciju u plazme bez obzira je li primijenjeno 40 ml u 1% otopini ili 80 ml u 0,5% otopini (7).

Dodatak adrenalina lokalnim anestheticima smanjuje brzinu vaskularne apsorpcije te je time više lijeka dostupno za difuziju u živčane membrane. Posljedično se produžava trajanje bloka. Sporija brzina apsorpcije isto tako umanjuje maksimalnu koncentraciju lijeka u plazmi čime

se smanjuje rizik od sistemske toksičnosti. Ovaj učinak ovisi o pojedinom lokalnom anestetiku, dozi, koncentraciji lijeka i vazokonstriktora te o mjestu ubrizgavanja (7). Na primjer, dodatak vazokonstriktora ima minimalan utjecaj na vršne koncentracije etidokaina i bupivakaina u plazmi kada se primjenjuju u epiduralnom prostoru. Dok, dodatak adrenalina ovim lijekovima kada se oni koriste za periferni blok brahijalnog spleta značajno smanjuje njihovu apsorpciju (6). Brzina apsorpcije ovisi i o karakteristikama pojedinih anestetika.

4.2.2. Distribucija

Apsorpcija ili ubrizgavanje lokalnih anestetika u sistemska cirkulaciju rezultira brzom distribucijom lijeka u cijelom tijelu (7). Manje od 3% apliciranog lokalnog anestetika dospije u ciljani živac, a više od 90% dospije u sistemska cirkulaciju za oko 30 min (11). Distribucija lokalnog anestetika u tijelu ovisi o stupnju liposolubilnosti samog lokalnog anestetika, afinitetu vezanja za proteine plazme i prokrvljenosti okolnog tkiva (6). U primarnoj alfa fazi distribucije, dolazi do brzog smanjenja koncentracije lijeka u plazmi zbog kretanja lijeka u dobro prokrvljena tkiva. U sekundarnoj beta fazi distribucije, koja je sporija, lijek se kreće u manje prokrvljena tkiva (2). Nakon distribucije, koncentracija lokalnih anestetika varira u različitim tkivima. Najveća količina lijeka dospijeva u tkiva koja imaju veću perfuziju, kao što su pluća, a manja količina u tkiva koja imaju manju perfuziju, kao što su mišići. Nakon što se uspostavi ravnoteža, lokalni anestetik se kreće od dobro prokrvljenih tkiva i taloži se u tkivu koje ima manju perfuziju. Najveća količina lijeka dospije u mišićno tkivo zato što mišić djeluje kao skladište lijeka zbog svoje velike tkivne mase. Proces distribucije također se razlikuje i s obzirom na vrstu lokalnog anestetika. Na primjer, stopa distribucije prilokaina je brža od lidokaina i mepivakaina. Od dugodjelujućih amidnih lokalnih anestetika, etidokain ima kraći poluvijek distribucije od bupivakaina (7). Čimbenici koji također utječu na distribuciju lokalnih anestetika su dob pacijenta, funkcija jetre i kardiovaskularnog sustava (6).

4.2.3. Metabolizam i eliminacija

Metabolizam lokalnih anestetika razlikuje se ovisno o vrsti intermedijalne veze između aromatske i aminske skupine (8). Također o tome ovisi i njihov potencijal da izazovu alergijsku reakciju. Osnovni metabolički put esterskih lokalnih anestetika je hidroliza estera. Hidroliza nastaje djelovanjem enzima pseudokolinesteraze do paraaminobenzojeve kiseline u plazmi, crvenim krvnim stanicama i u jetri. Njihov glavni metabolit, paraaminobenzojeva

kiselina može izazvati alergijsku reakciju (7). Kako je eliminacija aminoestera brza, sistemska toksičnost je vrlo rijetka. Različiti aminoesterski lokalni anestetici imaju različit poluvijek života u plazmi (6). Poluvijek života u plazmi prokaina i kloroprokaina kraći je od 1 minute. Brza stopa klirensa ovih lijekova smanjuje incidenciju i težinu toksičnosti, dok je tetrakain najtoksičniji aminoester zbog čega je ograničena njegova klinička primjena. Bolesnici kod kojih je jetrena bolest dovela do smanjenja kolinesteraze u plazmi rezultira produženim poluvijekom života ovih lijekova te su takvi bolesnici skloniji razvoju toksičnosti kod primjene esterskih lokalnih anestetika. Amidni lokalni anestetici se prvenstveno metaboliziraju u jetri putem mikrosomalnog citokroma P- 450 (7). Oni imaju sporiji i složeniji metabolički put od aminoestera koji obuhvaća hidroksilaciju, amidnu hidrolizu i N – dealkilaciju (6). Jedina iznimka je prilokain koji se razlaže samo hidrolizom, a njegov međuproizvod 6 – hidroksituloidin vjerojatno je odgovoran za nastanak methemoglobinemije, jedne od nuspojava lokalnih anestetika (5). Najsporiji metabolički put ima bupivakain, nakon čega redosljedom slijedi mepivakain, lidokain, etidokain i prilokain (7). Aktivnost jetrenih enzima i protok krvi kroz jetru određuju stopu eliminacije amidnih lokalnih anestetika. Stupanj jetrene ekstrakcije predstavlja razinu sposobnost jetre za metaboliziranje ovih lijekova. Taj stupanj određuje postotak eliminiranog lijeka svakim prolaskom kroz jetru (7). Patološka stanja koja smanjuju jetrenu funkciju ili smanjuju protok krvi kroz jetru dovode do sporijeg metabolizma i produžuju poluvijek života u plazmi ovih lijekova. Kod ovih stanja trebaju se koristiti smanjene doze amidnih lokalnih anestetika (6).

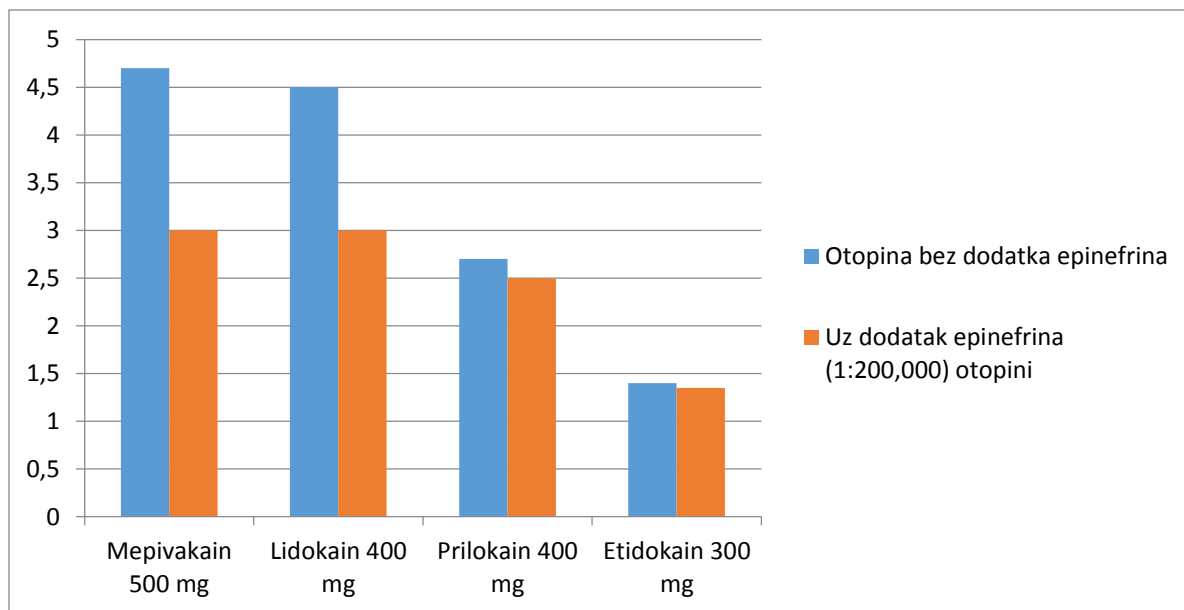
5. DODAVANJE VAZOKONSTRIKTORA

Dodatak vazokonstriktora lokalnim anestheticima, najčešće epinefrina, izaziva vazokonstrikciju krvnih žila ma mjestu ubrizgavanja. To rezultira smanjenjem apsorpcije lijeka u sustavnu cirkulaciju i povećanjem dostupnosti molekula lokalnog anestetika za difuziju kroz živčane membrane (6). Time se produžuje trajanje i dubina živčanog bloka te se smanjuje mogućnost pojave toksičnih učinaka (2). Epinefrin ne produljuje trajanje bloka do iste mjere kod svih lokalnih anestetika (7). Primjena epinefrina produžuje trajanje učinka

kratkotrajnih i srednjedjelujućih lokalnih anestetika, dok minimalno utječe na trajanje blokade kod dugodjelujućih lokalnih anestetika (1). Tako se dodatkom epinefrina otopini lidokaina produžuje trajanje blokade za oko 50%, dok dodavanje epinefrina otopini bupivakaina ima neznatan učinak. Optimalna doza epinefrina je 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ili u koncentraciji od 1:200.000 (6). Maksimalna doza epinefrina je 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (2). Trajanje perifernog nervnog bloka, epiduralnog bloka i infiltrativne anestezije produženo je lidokainom, prilokainom i mepivakainom (2). Primjenom prokaina, bupivakaina i etidokaina infiltrativna anestezija i periferni nervni blokovi produžuju se s epinefrinom, dok na epiduralni blok nema većeg utjecaja (7). Primjena tetrakaina uz dodatak epinefrina produžuje subarahnoidalni blok. Primjena epinefrina u spinalnoj anesteziji produžuje blok djelovanjem na α_2 - adrenergične receptore koji smanjuju izbijanje osjetilnih impulsa (1). Vazokonstriktori se ne smiju koristiti kod zahvata na mjestima terminalne cirkulacije, primjerice kod digitalnih blokova i u intravenskoj regionalnoj anesteziji zbog moguće pojave ishemije i nekroze. Kod kardiovaskularnih bolesnika treba imati na umu da je epinefrin agonist β_1 – receptora te dovodi do srčane stimulacije (8). Slučajna intravaskularna injekcija ili brza apsorpcija mogu izazvati neželjene učinke epinefrina kao što su bljedoća, tresavica, tahikardija, hipertenzija i palpitacije (1). Istraživanja su pokazala da je epinefrin superiorniji od ostalih vazokonstriktora kao što su fenilefrin i norepinefrin.

GRAF 1. Vršna razina lokalnog anestetika u plazmi ubrizganog u epiduralni prostor sa ili bez dodatka epinefrina (Izvor: Nagelhout J.J. i sur., 2005.)

↓ Razina LA u krvi $\mu\text{g}/\text{mL}$



6. DODAVANJE ADJUVANSA

Dodatak aditiva ubrzava nastup i trajanje djelovanja lokalnih anestetika (2). Karbonizacija lokalnih anestetika ubrzava nastup djelovanja i intenzitet djelovanja neuronske blokade. Difuzija ugljikovog dioksida kroz živčanu membranu smanjuje intracelularni pH. Tada molekule lokalnog anestetika postaju više ionizirane unutar živca što rezultira povećanjem koncentracije lijeka u kationskom obliku na unutrašnjoj strani neurona gdje se veže za receptore natrijevog kanala (7). Ionizirani oblik lijeka teže prelazi membranu neurona te ostaje u unutarstaničnom prostoru čime se produžuje blok. Postoje različita mišljenja o tome je li karbonizacija ubrzava vrijeme nastupa djelovanja u *in vivo* studijama. Dvostruko slijepo studije lidokaina i bupivakaina pokazuju da karbonizacija nema učinka. To se može objasniti time da se aplicirani ugljični dioksid brzo apsorbira *in vivo*, tako da se unutrašnji pH znatno ne mijenja (7). Druga istraživanja pokazuju da karbonizacija lokalnih anestetika ubrzava nastup blokade te da ako se aplicira epiduralno, produljuje osjetnu i motoričku blokadu (2).

Komercijalno dostupni lokalni anestetici čuvaju se u blago kiselj otopini koja poboljšava stabilnost lijeka tako što povećava koncentraciju ioniziranog oblika lijeka (7).

Dodavanjem natrijeva bikarbonata lokalnim anestheticima povećava se pH otopine što rezultira povećanjem neioniziranog, baznog oblika lokalnog anestetika koji lako difundira kroz živčanu membranu. Dakle, alkanizacija lokalnog anestetika dodavanjem natrijeva karbonata može smanjiti latenciju nastupa i produžiti trajanje djelovanja (12). Glavno ograničenje dodavanja natrijevog bikarbonata je sklonost taloženju koje se javlja u otopini

lokalnog anestetika. Ono ovisi o vrsti lokalnog anestetika i o dodatku epinefrina otopini lokalnog anestetika. Isto tako količina natrijevog bikarbonata koji se može dodati bez taloženja ovisi je li epinefrin komercijalan ili je „svježe“ miješan. U tablici 3. prikazani su predloženi načini miješanja lokalnih anestetika i natrijeva bikarbonata koji sprječavaju taloženje. Dodatna prednost alkanizacije lokalnog anestetika je da izaziva manju bol pri injiciranju. To je vjerojatno zato što su nociceptivna živčana vlakna manje osjetljiva na neionizirani oblik lijeka (7).

Dodavanje dekstrana lokalnim anestheticima može produžiti trajanje djelovanja, no istraživanja pokazuju da dekstran ne produžuje blok dosljedno. Studije pokazuju da je dekstran učinkovit ako je pH otopine visok (7).

Dodavanje hijaluronidaze lokalnim anestheticima olakšava distribuciju lijeka u tkivu. Hijaluronidaza ostvaruje svoj učinak putem hidrolize hijaluronske kiseline. Također se pokazalo da smanjuje veličinu hematoma na mjestu injiciranja lijeka u veliku krvnu žilu. Nedostatak dodavanja hijaluronidaze je to što može izazvati alergijske reakcije, povećavati toksičnost i smanjiti trajanje djelovanja lokalnog anestetika (7).

TABLICA 3. Mješavina natrijevog bikarbonata i lokalnih anestetika (Izvor: Nagelhout J.J. i sur., 2005.)

MIJEŠAVINA NATRIJEVOG BIKARBONATA (HCO_3^-) I LOKALNIH ANESTETIKA			
Lokalni Anestetik	Koncentracija (%)	HCO_3^- (ml/20ml)*	pH poslije dodavanja HCO_3^-
2- Kloroprokain	2	4	7,51
	3	4	7,43

Mepikavain	1	4	7,26
	1,5	2	7
Etidokain	1	0,015	5,90
	1+epi*	0,100	5,73
	1+epi**	0,015	5,85
	1,5 +epi*	0,100	5,76
Bupivakain	0,25	0,10	6,97
	0,5	0,05	6,62
	0,5+epi*	0,30	6,37
	0,5+epi	0,05	6,78
	0,75	0,05	6,56
	0,75+epi	0,30	6,32
	0,75+epi**	0,05	6,58
Lidokain	1	4	7,43
	1+epi	4	7,21
	1+epi	4	7,37
	1,5	4	7,31
	1,5+ epi	4	7,16
	1,5+ epi	4	7,35
	2	4	7,24
	2+epi	4	7,08
	2+epi	4	7,26

epi – epinefrin

* - podaci prikupljeni za 4% natrijev bikarbonat (težina/volumen; 0,48 mEq/ml)

* - dodatak komercijalnog epinefrina, 1:200,000

** - dodatak svježeg epinefrina, 1:200,000

7. TOKSIČNOST LOKALNIH ANESTETIKA

Toksične reakcije na lokalni anestetik mogu biti posljedica upotrebe prevelike doze lokalnog anestetika, neprimjerenom aplikacijom lijeka kao što višestruke injekcije ili slučajne intravaskularne injekcije (4). Mogu se javiti i zbog alergijske preosjetljivosti, češće kod upotrebe esterskih anestetika. Toksične reakcije na lokalni anestetik mogu biti posljedica

reakcije na sam lokalni anestetik ili na vazokonstriktor (11). Lokalni anestetici mogu izazvati komplikacije koje se mogu očitovati blažim simptomima i znakovima do lokalnog anestetskog sustava toksičnosti (LAST) koja može dovesti i do smrti (4). Neželjene reakcije na lokalne anestetike mogu biti lokalne, sistemske i alergijske reakcije (2).

7.1. NEŽELJENI LOKALNI UČINCI

Neželjene lokalne reakcije očituju se pojavom boli, lokalnih hematoma, ekhimoza, apscesa, infekcija, ozljedom živaca ili tetiva te pojavom miotoksičnosti i neurotoksičnosti (3). Bol i nelagoda se javljaju pri aplikaciji lokalnog anestetika, koja ovisi o veličini igle kojom se injicira lijek i volumenom lokalnog anestetika. Da bi se to spriječilo, potrebno je lokalni anestetik aplicirati polako u najmanjem volumenu kojim se može postići adekvatno djelovanje. Može se javiti iritacija tkiva koja je povezana s pH otopine lokalnog anestetika, koja se povećava smanjenjem te pH vrijednosti. Kako bi se izbjeglo, otopini lokalnog anestetika dodaje se natrijev bikarbonat. Pojava infekcijskih komplikacija je vrlo rijetka, no mogu dovesti do teških posljedica. Mogućnost infekcije može se spriječiti korištenjem aseptičnih postupaka prilikom primjene lokalnih anestetika. Do ozljeda živaca i tetiva dolazi pogrešnim položajem igle pri aplikaciji lokalnog anestetika te dovode do jake boli, peckanja, žarenja i osjećaja zatezanja mišića. Takve ozljede nestaju za par sati ili dana (3). Dugodjelujući lokalni anestetici toksičniji su za mišiće. Faktori rizika miotoksičnosti su veće koncentracije i dugotrajna izloženost lokalnim anestheticima te korištenje bupivakaina (4). Mišićna toksičnost je reverzibilna a mišić se obnavlja nakon dva tjedna bez ostalih posljedica. Neurotoksičnost je posljedica slučajnog apliciranja većeg volumena ili visoke koncentracije anestetika, neuralne ishemije i kemijskog onečišćenja otopine lokalnog anestetika (2). Neuralni deficit posljedica je intraneuralne injekcije i traume živca. Nakon spinalne anestezije, prolazni neurološki deficit očituje se pojavom žareće boli u nogama i donjem dijelu leđa, koja obično nestaje nakon tjedan dana. Može se javiti i kauda ekvina sindrom (CES) koja je jako ozbiljna komplikacija a očituje se jakim bolovima u donjem dijelu leđa, gubitkom osjeta u nogama i gubitkom kontrole mokrenja (2).

7.2. NEŽELJENI SISTEMSKI UČINCI

Neželjeni sistemski učinci lokalnih anestetika posljedica su visoke koncentracije lokalnog anestetika u plazmi što je rezultat slučajne intravaskularne injekcije ili brze apsorpcije s mjesta aplikacije koje ima visoku perfuziju (1). Sistemska toksičnost lokalnih anestetika (LAST) manifestira se na središnjem živčanom sustavu (SŽS) i kardiovaskularnom sustavu (KVS) (2).

7.2.1. Toksičnost središnjeg živčanog sustava

Središnji živčani sustav reagira brže na prekomjerne koncentracije lokalnog anestetika nego kardiovaskularni sustav te su doze koje uzrokuju LAST niže od onih koje uzrokuju kardiovaskularnu toksičnost (10). Visoke koncentracije lokalnog anestetika u plazmi izazivaju simptome koji se dijele u dvije faze: fazu ekscitacije (stimulacije) i fazu depresije. Faza ekscitacije uključuje simptome kao što su razdražljivost, uznemirenost, nervoza, pretjerana govornost, metalni okus, ispadi vida, dezorijentiranost i vrtoglavica. Povećanjem koncentracije u plazmi mogu se javiti tremor, glavobolja, produljeno disanje pa i konvulzije i toničko – klinički grčevi. U fazi depresije javlja se poremećaj ili gubitak svijesti, respiratorna depresija i koma, puls je bradikardičan te na kraju pada do nemjerljivih vrijednosti (3, 11). Što je lokalni anestetik potentniji, to je veća nervna toksičnost (2). Na primjer, studije su pokazale da lidokain od 20 mg/kg uzrokuje konvulzije, dok više potentniji lokalni anestetici, kao što je bupivakain i etidokain, izazivaju napadaje pri 8 mg/kg, odnosno 5 mg/kg (7). Znakovi toksičnosti SŽS češće su povezani s korištenjem lidokaina nego bupivakaina. Znakovi toksičnosti lidokaina su utrnulost jezika, pospanost, tinitus, mučnina, povraćanje, hipotenzija i bradikardija (4). Toksičnost lidokaina može se javiti injiciranjem koncentracija većih od 5 µg/mL, a pri koncentracijama većim od 8 µg/mL dolazi do konvulzija (1). U tablici 4. prikazani su klinički znakovi povećane koncentracije lidokaina u SŽS. Acido-bazni status također utječe na toksičnost srednjeg živčanog sustava. Povećanjem ugljičnog dioksida povećava se prisutnost lijeka u mozgu te se njegovom difuzijom u živčane membrane smanjuje unutarstanični pH. To rezultira većom količinom ioniziranog oblika lijeka koji je dostupan za difuziju u središnji živčani sustav (7). Lokalni anestetici ne uzrokuju ireverzibilno oštećenje središnjeg živčanog sustava, nego se njegova funkcija vraća padom koncentracije lijeka u plazmi. Do ireverzibilnog oštećenja dolazi samo tijekom dugotrajne hipoksije uslijed gubitka svijesti, konvulzija te respiratornog zastoja (11).

TABLICA 4. Sistemski učinci lidokaina. (Izvor: Loeser J.D. i sur., 2001.)

Koncentracija lidokaina u plazmi ($\mu\text{g/mL}$)	Toksični učinci
1 – 5	Analgezija
5 – 10	Omaglice, tinitus, utruće jezika
10 – 15	Konvulzije, nesvjestica
15 – 20	Koma
20 – 25	Respiratorni zastoj
>25	Kardiovakularni kolaps (kardiovaskularnog sustava)

7.2.2. Kardiovaskularna toksičnost

Lokalni anestetici uzrokuju toksičnost djelujući izravno na srce i periferni vaskularni sustav (7). Ovi lijekovi imaju bifazični učinak na periferni vaskularni sustav. To znači da u malim koncentracijama izazivaju vazokonstrikciju i povećanje sistemske vaskularne rezistencije. Kako se doze povećavaju, dolazi do vazodilatacije, što dovodi do značajne hipotenzije (7). Tako su male koncentracije korisne u tretmanu aritmija a velike koncentracije dovode do tvrdokornih aritmija i cirkulatornog kolapsa (2). Lokalni anestetici djeluju i na električnu i kontraktilnu funkciju srca. U ranijoj fazi dominira simpatička stimulacija, nastaje široki QRS kompleks i produljeni PR interval. Povećanjem doze, javlja se depresija miokarda sa smanjenim minutnim volumenom koja napreduje do periferne dilatacije, teške hipotenzije, poremećaja provođenja, sinusne bradikardije što može dovesti do kardiovaskularnog kolapsa (5). Lokalni anestetici isto tako deprimiraju kontrakciju miokarda blokirajući Na^+ kanale. Negativni inotropni učinak dovodi do depresije V_{max} , smanjuje minutni volumen srca i izaziva povišenje dijastoličkog tlaka u lijevoj klijetki (7). Lokalni anestetici ne uzrokuju jednako kardiovaskularnu toksičnost. Veća potentnost i veća doza izaziva veći negativni inotropni efekt (2). Na primjer, bupivakain uzrokuje kardiovaskularnu toksičnost pri nižim dozama u odnosu na manje potentne anestetike kao što je lidokain koji uzrokuje toksičnost pri višim dozama (7). Relativna potentnost za negativni inotropni efekt je velika za bupivakain, a mala za lidokain, prokain, prilokain i mepivakain (2). Bupivakain može uzrokovati teške ventrikularne aritmije, dok manje potentniji lijekovi rijetko uzrokuju aritmije. Kardiovaskularna toksičnost izazvana potentnijim lijekovima je teška i može se javiti prije

toksičnosti središnjeg živčanog sustava te ona ne odgovara na terapiju (7). Acidoza, hiperkapnija i hipoksija potenciraju negativni kronotropni i inotropni efekt bupivakaina i lidokaina u tkivu miokarda (7). Također, uočeno je da trudnoća povećava osjetljivost na kardiovaskularnu toksičnost bupivakaina što može biti rezultat hormonalnih promjena koje se događaju tijekom trudnoće. U posebnom su riziku bolesnici s postojećom abnormalnosti srčane provodljivosti ili sa zatajenjem srca (4).

7.2.3. Hematološki neželjeni učinci

Methemoglobinemija je stanje kada je methemoglobin prisutan u većoj koncentraciji od 1% u krvi (11). Visoke doze prilokaina dovode do pojave methemoglobinemije, zbog metabolita o-toluidina, koji je odgovoran za oksidaciju hemoglobina u methemoglobin. Značajna količina methemoglobina nastaje kada doza prilokaina prelazi 600 mg (2). Visoke koncentracije methemoglobina očituju se cijanozom, tahipnejom i metaboličkom acidozom. Teška methemoglobinemija uzrokuje hipoksiju tkiva, glavobolju i razdražljivost. Može se javiti i gubitak svijesti. Methemoglobinemija prođe spontano nakon 2 do 3 sata ili se tretira metilenskim plavilom kada dolazi do trenutalnog izlječenja. Pojava methemoglobinemije ne ostavlja posljedice kod zdravih osoba, no pacijenti s teškom anemijom ili zatajenjem srca teško podnose redukciju hemoglobina koji prenosi kisik. Prilokain se ne smije koristiti u trudnoći zato što kliničke doze mogu uzrokovati pretvorbu 10%-og fetalnog hemoglobina u methemoglobin, što uzrokuje neonatalnu cijanozu (11).

7.3. ALERGIJSKE REAKCIJE NA LOKALNE ANESTETIKE

Incidencija alergijskih reakcija na lokalne anestetike je jako niska i čini 0,5% svih alergijskih reakcija. Lokalni anestetici mogu uzrokovati alergijske, hipersenzitivne i anafilaktičke reakcije (7). Veći alergijski potencijal imaju esterski lokalni anestetici u odnosu na amidne lokalne anestetike zbog njihovog metabolita razgradnje paraaminobenzojeve kiseline (PABA), koji je alergeni spoj (11). Esterski lokalni anestetici imaju unakrsnu reaktivnost, što znači da ako postoji alergija na jedan esterski lokalni anestetik, smatra se da je osoba alergična i na neki drugi esterski lokalni anestetik. Unakrsna relativnost je među amidnim lokalnim anesticima niska (7, 11). Znakovi i simptomi alergijskih reakcija su urtikarija, svrbež, angioneurotski edem, astmatsko disanje, sinkopa, respiratorni arrest i na kraju može doći i do smrti (2). Neki amidni lokalni anestetici nalaze se u otopini s konzervansom

metilparabenom, koji ima sličnu kemijsku strukturu kao i paraaminobenzojeva kiselina, koji je povezan s pojavom alergijskih reakcija na amidne anestetike (7). Najopasnija komplikacija lokalnih anestetika je anafilaktička reakcija koja se javlja u manje od 1 % slučajeva (11). Alergija na lokalne anestetike potvrđuje se intradermalnim testom, kliničkom slikom i porastom triptaze u serumu (2). Kod pacijenata kojima se dokaže alergija na esterske lokalne anestetike treba koristiti amidne lokalne anestetike i to bez konzervansa.

TABLICA 5. Uobičajene značajke reakcija na lokalne anestetike (Izvor: Nagelhout J.J. i sur., 2005.)

UOBIČAJENE ZNAČAJKE REAKCIJA NA LOKALNE ANESTETIKE		
Uzrok	Glavne kliničke značajke	Napomena
Toksičnost lokalnih anestetika		
Intravaskularna injekcija	Trenutna konvulzija ili kardijalna toksičnost;	
Relativno predoziranje	Nastup iritabilnosti unutar 5 do 15 min, progresija do konvulzija	
Reakcija na vazokonstriktor	Tahikardija, hipertenzija, Glavobolja	
Vazovagalna reakcija	Brzi nastup, bradikardija, hipotenzija, bljedilo, nesvjestica	Strahovanje
Alergije		
Trenutne	Anafilaksija (hipotenzija, bronhospazam, edem)	Alergija na amide je iznimno rijetka
Odgodene	Urtikarija	Moguća unakrsna alergija, npr. kod dodavanja konzervansa lokalnim anestheticima i kod hrane

8. PREVENCIJA I LIJEČENJE TOKSIČNOSTI LOKALNIH ANESTETIKA

8.1 PREVENCIJA TOKSIČNOSTI LOKALNIH ANESTETIKA

Prevenција toksičnosti lokalnih anestetika je primarni cilj u sprječavanju štetnih događaja. U prevenciji je jako bitna evaluacija pacijenta koja uključuje utvrđivanje značajnih sistemskih bolesti, dobi i kirurških zahtjeva za individualne doze lokalnog anestetika. Dosadašnja istraživanja pokazala su da je premedikacija s benzodiazepinima učinkovita u prevenciji CNS napadaja izazvanima lokalnim anestheticima. Benzodiazepin je lijek izbora, tako se midazolam u dozi od 1-5 mg može koristiti prije injekcije lokalnog anestetika. Za premedikaciju, osim midazolama može se primijeniti bilo koji drugi depresiv središnjeg živčanog sustava. (7). Kako bi se spriječila toksičnost lokalnih anestetika potrebno je držati se preporučenih doza lokalnih anestetika koristeći najniže efektivne doze (Tablica 6.) kao i korištenje odgovarajućih tehnika primjene s inkrementalnom injekcijom i testnim dozama (4). Od velike važnosti u prevenciji je osobna provjera doze lokalnog anestetika i vazokonstriktora. Potrebno je primijeniti testnu dozu od 5 – 10 % od ukupne doze. Treba osigurati monitoring kardiovaskularnih znakova nakon primjene epinefrina. Isto tako je važno održavati stalni verbalni kontakt s pacijentom i njegovu budnost za uočavanje predmonitorskih znakova toksičnosti nakon što lijek dosegne maksimalnu koncentraciju u plazmi. Također je važna i suradnja pacijenta. U prevenciji neželjenih učinaka neizostavan je aseptički rad prilikom svih regionalnih tehnika (4, 7).

TABLICA 6. – Preporučene doze lokalnih anestetika za jednokratnu injekciju (Nagelhout J.J. i sur., 2005.)

Proizvođačka preporučena doza za jednokratnu injekciju		
LIJEK	KONCENTRACIJA (%)	DOZA* (mg/kg)
Kloroprokain	3	11 (14)
Lidokain	1	4 (7)
Lidokain	2	4 (7)
Mepivakain	2	4 (7)
Prilokain	3	7 (8,5)
Bupivakain	0,75	2,5 (3,2)
Etidokain	1	6 (8)
Etidokain	2	(8)
Ropivakain	0,75	3 (3,5)
Levobupivakain	0,75	2,5 (3,2)

* - doza lijeka bez epinefrina, (doza lijeka uz dodatak epinefrina)

8.2. LIJEČENJE TOKSIČNOSTI LOKALNIH ANESTETIKA

Liječenje toksičnosti lokalnih anestetika uključuje potporne mjere za kontrolu konvulzija i kardiocirkulacijske funkcije (2). Kada dođe do toksičnosti srednjeg živčanog sustava, treba odmah prekinuti doziranje i uvesti terapiju prema protokolima ASRA-a. Potrebno je osigurati i održavati dišne puteve te osigurati ventilaciju kisikom (1). Ukoliko dođe do konvulzija, benzodiazepini su lijekovi izbora. Primjenjuje se midazolam u dozi od 1 – 5 mg ili propofol u dozi od 50 – 100 mg. Jako je važno doziranje ovih lijekova jer može doći do miokardne depresije koja se povezuje s ovim lijekovima (5). Korištenje mišićnog relaksansa, poput suksametonija, pomaže u kontroli konvulzija. Ponekad je potrebna endotrahealna intubacija i primjena umjetne ventilacije ukoliko se koristi ovakav način liječenja (7). Ukoliko dođe do kardiovaskularne toksičnosti, prema ASRA (American Society of Regional Anesthesia) smjernicama, nakon osiguravanja zaštite dišnih puteva, treba početi ILE terapiju. ILE terapija uključuje početni bolus od 100 mL lipidne emulzije nakon čega se primjenjuje infuzija od 200 do 250 mL tijekom 15 do 20 minuta za pacijente koji su teži od 70 kg (4). U liječenju srčanog zastoja primjenjuje se epinefrin u dozama manjim od 1 mcg/kg, dok je vazopresin kontraindiciran. Ako dođe do ventrikularnih aritmija, primjenjuje se amiodaron (4). Ukoliko kardiovaskularni zastoj perzistira, može se ponoviti bolus od 100 mL ili se može povećati brzina infuzije. Treba se primijeniti i vanjska masaža srca koja osigurava bolji protok lipidne emulzije koronarnom cirkulacijom. Ako i dalje ne dođe do izlječenja, treba pokušati s kardiopulmonalnom premosnicom (1). Ako se uslijed miokardne depresije i vazodilatacije pojavi hipotenzija, liječi se konzervativno korekcijom acidoze i hipoksije. Noge pacijenta se postave u povišeni položaj i poveća se intravenska infuzija, a lijek izbora je efedrin od 15 do 30 mg (7).

9. KLINIČKA PRIMJENA LOKALNIH ANESTETIKA

Lokalni anestetici se primjenjuju za površinsku, infiltracijsku i regionalnu anesteziju. Regionalna anestezija se dijeli na centralnu i neuroksijalnu anesteziju koja se dodatno dijeli na spinalnu i epiduralnu anesteziju te na periferne živčane blokove koji se još dijele na blokove živčanih spletova i blok pojedinog živca (13).

9.1. LOKALNI ANESTETICI ZA POVRŠINSKU ANESTEZIJU

Lokalni anestetici se primjenjuju površinski na koži i na sluznicama nosa, usta, jednjaka, traheobronhalnog stabla te urogenitalnog trakta. Najčešći lokalni anestetici koji se koriste za površinsku anesteziju su lidokain, benzokain i tetrakain. Lokalni anestetici koji se primjenjuju površinski na koži koriste se najčešće kod djece pri bolnim zahvatima poput vađenja krvi, postavljanja kanile, obrade rana i tome slično. Primjenjuju se na sluznicama gornjih dišnih puteva i traheje prije invazivnih postupaka te na sluznicama larinksa prije laringoskopije i intubacije. Lokalni anestetici koji se primjenjuju za topikalnu anesteziju koriste se u obliku gela, masti, spreja ili direktne primjene (6, 7). Do vršne razine lidokaina u plazmi dolazi nakon 15 do 20 minuta kod primjene na traheju. Do vršne razine tetrakaina dolazi nakon 5 minuta kod primjene na piriformnu jamu larinksa. Nakon trahealne primjene ovih lijekova mogu se javiti visoke vršne razine u krvi zato što vjerojatno dolazi do kretanja lijeka do distalnih dišnih puteva i alveola gdje je velika vaskularna površina za apsorpciju (7).

9.2. LOKALNI ANESTETICI ZA INFILTRACIJSKU ANESTEZIJU

Većina se lokalnih anestetika koristi za lokalnu infiltracijsku anesteziju da bi blokirali difuzne završetke živaca (7). Primjenjuju se za različite kirurške zahvate na koži, za biopsiju kože, drenažu apscesa i tome slično. Nastup djelovanja lokalnih anestetika koji se primjenjuju subkutano i intradermalno je gotovo trenutačan. Duljina trajanja djelovanja je različita za svaki lokalni anestetik koji se primjenjuje u ovu svrhu (6). Najčešći lokalni anestetici koji se koriste za infiltracijsku anesteziju su lidokain, prokain i bupivakain. Izbor lijeka za infiltracijsku anesteziju ovisi o potrebnom trajanju anestezije za određeni zahvat i o tkivu koje se blokira. Tako se prokain koristi za kratke zahvate, a bupivakain za duže zahvate (7). S obzirom da esterski lokalni anestetici češće izazivaju alergijske reakcije i toksičnost primjenjuju se samo ako je pacijent osjetljiv na aminoamide. Najčešće korišteni aminoamidni lokalni anestetik je lidokain koji se primjenjuje kao 0,5 – 1% otopina. Maksimalna doza lidokaina bez dodatka epinefrina je 300 mg (0,4 mL/kg 1% lidokaina), dok je maksimalna doza s dodatkom epinefrina 500 mg (0,7 mL/kg 1% lidokaina) (6). Prokain je aminoesterski lokalni anestetik i primjenjuje se kao 0,5 – 1% otopina. U infiltracijskoj anesteziji koristi se samo kada je pacijent alergičan na aminoamidne lokalne anestetike. Bupivakain je aminoamidni lokalni anestetik i ima duže trajanje djelovanja od lidokaina i prokaina. Lijek je

izbora za duže zahvate te se primjenjuje i kod kontrole postoperacijske boli. Primjenjuje se kao 0,25% ili 0,5% otopina (6).

Najveći nedostatak lokalne infiltracije je to što je potrebno aplicirati veliki volumen lokalnog anestetika da bi se blokiralo relativno malo područje. Također, dodatni nedostatak je bol koja se javlja pri aplikaciji, pogotovo pri injekciji u intradermalni sloj. Bol se može smanjiti sporijom brzinom ubrizgavanja i dodavanjem natrijevog bikarbonata lokalnom anestetiku (7).

9.3. LOKALNI ANESTETICI ZA PERIFERNE ŽIVČANE BLOKOVE

Periferni živčani blokovi se klasificiraju na velike živčane blokove ili blokove živčanih spletova, kao što je blok brahijalnog pleksusa i na male ili blokove pojedinog živca, kao što je blok ulnarnog živca (7). Može se učiniti pojedinačni živčani blok koji ima jednokratnu primjenu lijeka u blizini živca i kontinuirani živčani blok kada se postavlja kateter u neposrednu blizinu živaca. Koriste se za različite kirurške zahvate, poslijeoperativnu analgeziju i za terapiju boli. Izbor lokalnog anestetika za ove blokove ovisi o potrebnom trajanju anestezije i individualnoj potrebi pacijenta (6). Lokalni anestetici koji se najčešće koriste za periferne živčane blokove su lidokain, mepivakain, bupivakain, ropivakain i kloroprokain. U svim manjim živčanim blokovima gotovo svi lokalni anestetici ispoljavaju brzi nastup djelovanja zato što su manji živci pojedinačni živci koji imaju ograničene difuzijske barijere. Trajanje ovih blokova izazvanih lokalnim anestheticima slično je onome kod lokalne infiltracije. S dodatkom epinefrina trajanje djelovanja kloroprokaina je od 30 do 60 minuta, a bupivakaina od 240 do 480 minuta kod ovih blokova (7). Toksičnost se jako rijetko javlja zbog primjene malih volumena i koncentracija koje izazivaju blokove manjih živaca. Za izazivanje velikih živčanih blokova, tj. blokova živčanih spletova potrebno je primijeniti veće koncentracije lokalnog anestetika. Također se razlikuje i vrijeme nastupa djelovanja lokalnih anestetika koji se koriste za ovakve blokove. Na primjer, vrijeme nastupa djelovanja lidokaina je 7 minuta za velike blokove, dok je kod bupivakaina 23 minute. To se može objasniti time što veći živci (spletovi živaca) imaju veće difuzijske barijere te vrijeme nastupa djelovanja lokalnog anestetika ovisi o čimbenicima koji utječu na njihovu difuziju kroz membrane. Pri korištenju odgovarajućih koncentracija lokalnih anestetika, trajanje bloka živčanih spletova može biti jednako ili čak duže od onog kod blokova pojedinog živca (7).

9.4. LOKALNI ANESTETICI ZA SPINALNU ANESTEZIJU

Spinalna ili subarahnoidalna anestezija je vrsta regionalne anestezije kod koje se lokalni anestetik injicira u subarahnoidalni prostor spinalnog kanala na područje koje je niže od završetka leđne moždine (6). Koristi se za kirurške zahvate u području donjeg abdomena, perineuma, za operacije na donjim ekstremitetima, u kuku, zdjelici, te za operacije leđne moždine (6). Izbor lokalnog anestetika za spinalnu anesteziju ovisi o potrebnoj duljini trajanja anestezije i o potrebnoj razini spinalnog bloka, koja ovisi o dozi, baričnosti otopine lokalnog anestetika i o položaju pacijenta. Prema baričnosti, tj. gustoći otopine lokalnog anestetika mogu biti izobarične, hipobarične i hiperbarične. Ovo svojstvo je osobito važno jer određuje distribuciju lijeka u subarahnoidalnom prostoru čime osigurava potrebnu razinu spinalnog bloka. Kako se hipobarične otopine kreću na više razine u subarahnoidalnom prostoru, a hiperbarične otopine na niže, važan je položaj pacijenta tijekom njihove primjene i tijekom izvođenja anestezije. Izobarične otopine ostaju na mjestu primjene (6). Hipobarične otopine dobivaju se miješanjem lokalnog anestetika s destiliranom vodom, dok se hiperbarične otopine dobivaju miješanjem lokalnog anestetika s dekstrozom. Izobarične otopine se dobivaju miješanjem lokalnog anestetika s cerebrovaskularnom tekućinom (7). Hiperbarične otopine imaju brži nastup djelovanja, duže trajanje bloka i bolju učinkovitost, te brži oporavak (6).

Najčešći lokalni anestetici koji se koriste za spinalni blok su bupivakain, tetrakain, lidokain, mepivakain i prilokain.

Bupivakain je amidni lokalni anestetik koji ima dugo djelovanje te je lijek izbora kod operacija u urologiji i ginekologiji. Indiciran je za zahvate u trajanju od 1,5 do 2,5 sati, a primjenjuje se u dozi od 6 do 15 mg. Hiperbarična otopina bupivakaina dobije se miješanjem 0,75% bupivakaina i 8,25% dekstroze, a hipobarična je dostupna kao 0,5% otopina (6). Tetrakain je danas istisnut bupivakainom te se rijetko koristi. Dostupan je kao hiperbarična otopina koja je dobivena miješanjem 2 ml 1% otopine s 2 ml 10% dekstroze te kao hipobarična 0,1% otopina. Indiciran je za zahvate koji trajaju oko 75 do 150 minuta (7). Lidokain je amidni lokalni anestetik koji ima kratko djelovanje te se koristi za zahvate koji su kraći od 1 sat. Primjenjuje se u dozi od 40 do 100 mg. Dostupan je kao hiperbarična otopina miješanjem 5% otopine i 7,5% dekstroze, a kao hipobarična 2% otopina (6). Kod primjene lidokaina u spinalnoj anesteziji uočena je česta pojavnost prolaznih neuroloških simptoma (TNS). Simptomi koji se javljaju su peckanje, bol u donjim ekstremitetima i leđima te grčevi. Javljaju se 12 do 24 sata poslije operacije a rješavaju se nakon nekoliko sati ili dana (2).

Mepivakain je amidni lokalni anestetik koji ima umjereno djelovanje koji se primjenjuje u dozi od 50 do 70 mg. Dostupan je kao hipobarična 1%, 1,5% i 2% otopina. Kod primjene mepivakaina zabilježene su nuspojave koje se javljaju kao i kod lidokaina. Prilokain je također amidni lokalni anestetik koji ima umjereno djelovanje. Često zamjenjuje lidokain i mepivakain jer izaziva manju pojavnost TNS-a. Primjenjuje se u dozi od 30 do 60 mg, te je indiciran za zahvate koji traju 1 sat. Dostupan je kao hiperbarična 1% otopina (6).

Otopini lokalnog anestetika mogu se dodati određeni adjuvansi kao što su fenilefrin i epinefrin koji produžuju trajanje bloka zbog vazokonstrikcije, dok klonidin i deksmedetomidin ubrzavaju nastup djelovanja i mogu produljiti trajanje bloka i analgezije.

Drugi intratekalni adjuvansi, kao što su midazolam, ketamin i neostigmin, mogu povećati kvalitetu bloka i produžiti trajanje analgezije, ali se ne koriste često zbog mogućih neželjenih učinaka (14).

9.5. LOKALNI ANESTETICI ZA EPIDURALNU ANESTEZIJU

Epiduralna anestezija je vrsta regionalne anestezije kod koje se lokalni anestetik injicira u epiduralni prostor kako bi blokirali prijenos živčanog impulsa na korjenovima spinalnih živaca. Indikacije za primjenu epiduralne anestezije su kirurški zahvati u području toraksa, abdomena, donjih ekstremiteta i zdjelice (6). Također se koristi za smanjenje poslijeoperacijskih bolova i bolova pri porođaju te u liječenju kronične boli te se tada primjenjuje kontinuirana epiduralna anestezija. Epiduralna se anestezija može primjenjivati kao samostalna tehnika a može se izvoditi u kombinaciji sa spinalnom ili općom anestezijom (3). Osim što omogućuje odličnu analgeziju, ona smanjuje stresni odgovor organizma, smanjuje postoperacijski morbiditet, razvoj komplikacija, ubrzava oporavak i time poboljšava sam ishod liječenja (14). Najčešći lokalni anestetici koji se koriste za epiduralnu anesteziju su ropivakain, lidokain, bupivakain, levobupivakain i 2 – kloroprokain. Lidokain ima brz nastup djelovanja a trajanje djelovanja kod epiduralne anestezije je od 90 do 120 minuta. Za razliku od spinalne anestezije, kod primjene za epiduralnu anesteziju lidokain ne izaziva neurološke nuspojave. Dostupan je kao 1%, 1,5% i 2 % otopina. Bupivakain ima brzi nastup djelovanja i dulje trajanje epiduralne anestezije od 2 do 4 sata. Dostupan je kao 0,25 i 0,5% otopina (6). Bupivakain izaziva dobar senzorni blok i ima minimalan učinak na motorički blok zbog čega je lijek izbora za opstetrijsku anesteziju. Ropivakain je manje potentan od bupivakaina te uzrokuje jednak senzorni blok ali manji motorički blok (7). Levobupivakain ima jednaka

svojstva kao i bupivakain ali uzrokuje manju kardioksičnost. 2 – kloroprocain ima brz nastup djelovanja i kratki učinak zbog čega se koristi u hitnim kirurškim zahvatima, najčešće kod hitnog carskog reza. Dostupan je kao 2% i 3% otopina (6). Tetrakain i procain se izbjegavaju zbog njihove duge latencije nastupa djelovanja (7).

9.6. LOKALNI ANESTETICI ZA LIJEČENJE POSLIJEOPERACIJSKE BOLI

Za liječenje poslijeoperacijske boli postoje brojne tehnike regionalne analgezije a između ostalog, često se koristi epiduralna analgezija. Ona uključuje administraciju lokalnog anestetika i opioida putem epiduralnog katetera u epiduralni prostor. Za epiduralnu analgeziju potrebne su niže koncentracije lijeka za razliku od onih koje se primjenjuju kod epiduralne anestezije (6). Poslijeoperacijska epiduralna analgezija omogućava izbor i dozu analgetskog sredstva, različite duljine primjene poslijeoperacijske analgezije te različite lokacije epiduralnog katetera što ovisi o vrsti operacije čime se tehnika može prilagoditi individualnim potrebama pacijenta. Tehnike koje se koriste za održavanje analgezije su kontinuirana infuzija, povremeno dodavanje lijeka i epiduralna analgezija koju kontrolira sam bolesnik (14). Epiduralna analgezija se najčešće se primjenjuje kombinacijom lokalnih anestetika, i to dugodjelujućih, i opioida. Najčešće korišteni lokalni anestetici za tu svrhu su bupivakain, ropivakain i levobupivakain. Kada se primjenjuju u nižim koncentracijama izazivaju osjetne blokade i minimalne motoričke blokade. Bupivakain se primjenjuje u većim koncentracijama (0,1 – 0,125%) za poslijeoperacijsku analgeziju nakon operacija u području toraksa, a u nižim se koncentracijama (0,0625%) koristi za lumbalnu epiduralnu analgeziju (6). Za kontinuiranu epiduralnu analgeziju obično se primjenjuju liposolubilniji opioidi zbog svog kraćeg djelovanja, na primjer fentanil u dozi od 2 – 5 µg/mL, dok se opioidi koji su manje topljivi u mastima primjenjuju u bolus dozama, kao što je morfin u dozi od 0,05 – 0,1 mg/mL (14).

10. ULOGA MEDICINSKE SESTRE U ANESTEZIJI PRILIKOM PRIMJENE LOKALNIH ANESTETIKA

Osim liječnika, specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja, anesteziološki tim čini i anesteziološka sestra/tehničar. Anesteziološka medicinska sestra/tehničar sudjeluje u predoperacijskoj, operacijskoj i u postoperacijskoj skrbi pacijenta (15). Kompetencije anesteziološke sestre/tehničara obuhvaćaju poznavanje anestetika kao što

je njihovo djelovanje (potencija, duljina djelovanja), doziranje, nuspojave i potencijalne komplikacije nakon aplikacije lokalnog anestetika (15). Uloga anesteziološke medicinske sestre/tehničara su procjena i priprema pacijenta za kirurški zahvat, prikupljanje podataka i evaluacija povijesti bolesti, provedba fizikalnog pregleda i dijagnostičkih postupaka, priprema operacijske sale i opreme za regionalnu ili opću anesteziju, monitoring bolesnika tijekom anestezije, postavljanje bolesnika u odgovarajući položaj na operacijskom stolu, provođenje ili sudjelovanje u primjeni različitih tehnika anestezije, nadoknada volumena, vođenje sestrinske dokumentacije, prepoznavanje hitnih stanja i provođenje hitnih postupaka reanimacije te na kraju premještanje bolesnika iz operacijske dvorane u sobu za postoperacijski nadzor i priprema operacijske sale za sljedeći kirurški zahvat (15). Anesteziološka medicinska sestra/tehničar koristi svoje znanje i vještine prilikom praćenja stanja bolesnika za vrijeme trajanja anestezije i nakon njezina prestanka te da bi na vrijeme uočila neželjene promjene i postupila po protokolu.

10.1. PREDOPERACIJSKA EVALUCIJA I PRIPREMA PACIJENTA

Ključni element predoperacijske skrbi o bolesniku uključuje temeljitu i pravovremenu predoperacijsku procjenu zdravstvenog stanja bolesnika. Pravilna procjena omogućuje odgovarajuće intervencije koje su potrebne da bi se pacijent pravilno pripremio za nadolazeću anesteziju i kirurški zahvat. Predoperacijska evaluacija pomaže identificirati čimbenike koji povećavaju rizik od anestezije i kirurškog zahvata (7). Procjena pacijenta počinje temeljitim pregledom pacijentove povijesti bolesti, razgovorom s ciljem dobivanja anamnestičkih podataka, nakon čega slijedi fizikalni pregled. U svakom navedenom koraku medicinska sestra/tehničar ima izuzetno važnu ulogu u timskom radu. Podatci prikupljeni ovim metodama određuje daljnje procjene i opsežnost anesteziološke skrbi. Opseg predoperacijske obrade ovisi o zdravstvenom stanju pacijenta, planiranom kirurškom zahvatu i vrsti anestezijske tehnike koja će se primijeniti (7). Izbor dijagnostičkih postupaka također ovisi o prethodno navedenim čimbenicima. Cilj predoperacijske pripreme je procijeniti zdravstveno stanje pacijenta i odrediti stupanj operacijskog rizika (16).

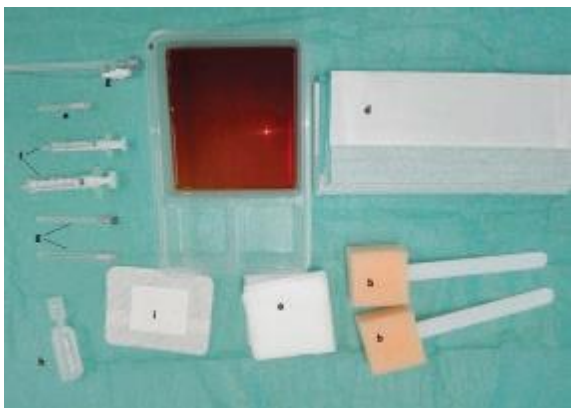
Idealna predoperacijska procjena za anesteziju i kirurški zahvat trebala bi se obaviti prije planirane operacije da bi se osiguralo dovoljno vremena za procjenu rizika, predoperacijsko testiranje i konzultacije zdravstvenog tima. Tako bi se procjena kod pacijenata s kompliciranim zdravstvenim stanjem trebala obaviti bar tjedan dana prije zahvata kako bi se pravovremeno obavila optimalizacija zdravstvenog stanja. Kod pregleda medicinske

dokumentacije osobito je bitno prikupiti podatke o dosadašnjim operacijama, pogotovo ako je tijekom zahvata došlo do komplikacija u vezi anestezijskih postupaka i lijekova te ostale relevantne podatke o ranijim anestezijama. Jako su važni i podatci o lijekovima koje pacijent uzima, provedenim medicinskim intervencijama, dijagnostičkim postupcima, alergijama na lijekove, pa tako i na lokalne anestetike kao i podatci o kulturološkim i etničkim i drugim razlikama, mehanizmima suočavanja i pacijentovim ograničenjima (na primjer, oštećenje sluha, raniji moždani udar sa zaostalim posljedicama, sljepoća i sl.). Ako medicinska dokumentacija nije potpuna, podatci se mogu prikupiti intervjuom i ispunjavanjem upitnika (pr. STOP BANG upitnik kod sumnje na nedijagnosticiranu opstruktivnu apneju i sl.). Sljedeći podatci koje je potrebno ispitati su nasljedne bolesti, prehrana te ovisnosti (nikotin, alkohol, opijati) (7).

Procjena nutritivnog stanja i predoperacijski probir te adekvatna predoperacijska prehrana neizostavni su dio pripreme za kirurški zahvat i anesteziju. ESPEN (Europsko društvo za kliničku prehranu i metabolizam) smjernice preporučuju predoperacijsku primjenu ugljikohidratnih pripravaka te se daje prednost imunonutriciji nad običnim enteralnim pripravcima. Pacijenta treba uputiti da 2 sata prije anestezije ne smije uzimati tekućinu, da se 4 sata prije anestezije djetetu ne daje majčino mlijeko, a 6 sati prije anestezije mlijeko, mliječne formule te obroke (17). Predoperacijska priprema uključuje i psihološku pripremu pacijenta i premedikaciju. Psihološka priprema obuhvaća informiranje pacijenta o regionalnoj anesteziji i planiranim postupcima te oporavku nakon anestezije (7). Tijekom razgovora važno je naglasiti da je ponekad, iako izrazito rijetko, zbog iznimnog produljenja kirurškog zahvata, nedovoljne analgezije, proširenja operacijskog polja ili zbog nekog drugog razloga potrebno napraviti konverziju iz regionalne u opću anesteziju. Bolesniku treba objasniti da usprkos primjene lijekova za smirenje postoji mogućnost prisjećanja kirurškog zahvata ili događanja u operacijskog dvorani ukoliko je plitko sediran ili anesteziran. Bolesnik na kraju razgovora potpisuje „Suglasnost za provođenje postupka anestezije“. Potpisivanjem tog dokumenta bolesnik potvrđuje da je upoznat s postupcima izvođenja, rizicima i mogućim komplikacijama odabrane regionalne tehnike i da na nju pristaje. Bolesnik je aktivan sudionik svog liječenja te može, ako je to prikladno, zatražiti da se postupak odgodi, zaustavi ili zamijeni nekom drugom anesteziološkom tehnikom (18). Uspješnom podukom i usvajanjem naputaka smanjuju se anksioznost, zabrinutost i razina stresa. Ciljevi premedikacije su u prvom redu anksioliza, sedacija, amnezija, analgezija, antisalivatorni učinak, prevencija refleksnog odgovora autonomnoga živčanog sustava, antiemetički učinak, profilaksa alergijskih reakcija, infekcija i duboke venske tromboze (16). Pri fizikalnom pregledu tijekom

predoperacijske procjene potrebno je procijeniti dišne puteve zbog mogućnosti naknadne potrebe za intubaciju i ventilaciju. Izbor lijekova i doza u premedikaciji ovisi o bolesnikovu kliničkom stanju (ASA klasifikacija zdravstvenog stanja I-VI), dobi, tjelesnoj težini, alergijama na lijekove, vrsti kirurškog zahvata i njegovoj hitnoći (16). Iznimno se procijeni da se bolesnika ne treba sedirati radi postizanja njegove bolje suradljivosti kod namještanja u odgovarajući položaj prilikom izvođenja regionalne tehnike.

Anesteziološka medicinska sestra/tehničar treba pripremiti operacijsku dvoranu i anesteziološku opremu. Uvjeti prostora, oprema te osoblje propisani su zakonom. Svi postupci provedeni od strane anesteziološkog tima moraju se evidentirati u povijesti bolesti, a za vrijeme anestezije vodi se lista anestezije kao i za vrijeme boravka u sobi za neposrednu poslijeanestezijsku skrb. Anesteziološka medicinska sestra/tehničar mora uspostaviti venski put, pripremiti opremu za monitoring (kontinuirani EKG, tlakomjer, pulsni oksimetar), pripremiti set za regionalnu anesteziju, sterilni jednokratni lokalni anestetik, sterilne rukavice, šprice, sterilni set u kojem se nalaze pribor za pranje, tupferi, pinceta, komprese, tekućinu za kirurško pranje, fiziološku otopinu i sistem za infuziju te pripremiti sve za hitnu intubaciju i reanimaciju u slučaju potrebe te pripremiti lijekove (atropin, kateholamin, vazopresore i sedativ) (15).



SLIKA 4. – Sterilan set (Izvor: Milić i sur., 2019.)



SLIKA 5. – Stolić za pripremu materijala (Izvor: Milić i sur., 2019.)

10.2. PERIOPERACIJSKA SKRB O PACIJENTU

Anesteziološka medicinska sestra/tehničar provjerom medicinske dokumentacije i razgovorom s bolesnikom o iskustvima sa dotadašnjom primjenom lokalnih anestetika

utvrđuje postoji li mogući problem koji možda nije uočen u anestezijskoj pripremi te izvještava odgovornog liječnika o potencijalnim problemima. Kratkim kliničkim pregledom i brzom procjenom uočava moguće poteškoće u utvrđivanju koštanih markera i uspostavi intravenskog puta, te potrebi za predoperacijskom hidracijom bolesnika. Dovodi sediranog bolesnika u ležećem položaju u operacijsku dvoranu te mu pomaže da se premjesti s postelje za premještaj na operacijski stol. Zatim ga prekriva operacijskim plahtama da ne bi došlo do pothlađivanja. Nakon toga mu pomogne da se postavi u potrebni položaj ovisno o vrsti regionalne anestezije koja će se primijeniti i postavi standardni monitoring radi praćenja vitalnih funkcija (15). Tako kod primjene epiduralne i spinalne anestezije postoje dva osnovna položaja, a to su lateralni bočni položaj i sjedeći položaj (3). Pacijent treba biti u udobnom položaju a polje primjene regionalne tehnike mora biti optimalno izloženo. Cijelo vrijeme bolesniku se pruža podrška uz mirno i koncizno objašnjenje svakog sljedećeg koraka čime se postiže njegova veća suradljivost i zadovoljstvo medicinskom skrbi. Medicinska sestra/tehničar priprema pribor i lijekove te asistira pri njihovoj aplikaciji (15). Tehnike regionalne anestezije izvode liječnici anesteziolozi ili liječnici na specijalizaciji iz anesteziologije uz nadzor specijaliste anesteziologa. Kada je utvrđena kvaliteta bloka i njegova dostatnost za planirani kirurški zahvat, praćenje vitalnih funkcija izvode anesteziološki tehničari u okviru anesteziološkog tima te provode dodatnu sedaciju ili analgosedaciju tijekom kirurškog zahvata. Oni trebaju rano po pojavi znakova i simptoma obavijestiti odgovornog anesteziologa o nuspojavama i komplikacijama koje se mogu javiti tijekom zahvata i u ranom postoperacijskom razdoblju (18). Osim što anesteziološka medicinska sestra/tehničar provodi kontinuirani monitoring pacijenta, ona osigurava sigurnost pacijenta i zadržava potrebni položaj pacijenta tijekom kirurškog zahvata te mu pruža psihološku potporu ukoliko je svjestan (15).

10.2.1. Monitoring u anesteziji uz primjenu lokalnih anestetika

Tijekom anestezije najvažnije je praćenje vitalnih funkcija pacijenata, oksigenacije i održavanje hemodinamičke stabilnosti (19). Kliničko praćenje obuhvaća puls, tlak, disanje, tjelesnu temperaturu, saturaciju arterijske krvi kisikom, boju sluznica, izgled zjenica i reakcije na kirurške podražaje, praćenje stanja svijesti osobito ako je bolesnik u regionalnoj anesteziji sediran, praćenje kvalitete regionalnog bloka, visine neuroaksijalnog bloka te uočavanje mogućih komplikacija zbog primjene lokalnih anestetika.

Bez obzira na izbor monitoringa, svakom se pacijentu treba osigurati kontinuirana elektrokardiografija, pulsni oksimetar, neinvazivno mjerenje tlakova, kapnografija i ovisno o veličini kirurškog zahvata te anamnestičkim podacima o bolesniku i mjerenje tjelesne temperature (termometar). Hemodinamska stabilnost održava se intravenskom primjenom infuzijskih otopina, a može se pratiti mjerenjem krvnom tlaka (19). Sve podatke tijekom monitoringa treba upisati u anesteziološku dokumentaciju koju vodi liječnik anesteziolog i medicinska sestra/tehničar. Ona mora sadržavati podatke o prijeoperacijskom stanju pacijenta, zdravstveno stanje po ASA klasifikaciji, kiruršku dijagnozu, kronične bolesti i lijekove, naziv kirurškog zahvata, vrijeme početka i trajanje zahvata, kardiovaskularne i respiracijske parametre, diurezu, točan popis osoblja koje je sudjelovalo u zahvatu (provjerni popis ili prema engl. check lista), lijekove za premedikaciju i anesteziju (naziv anestetika, doza, koncentracija, način i vrijeme primjene) (19).



SLIKA 6. Multimodalni monitoring u operacijskoj sali (Izvor: Jurišić T., 2018.)

Dodatno, lokalni anestetici nalaze svoju primjenu i tijekom opće anestezije primjerice kod lokalne infiltracije operacijskog područja ili primjerice bronhoskopije pod monitoriranom anestezijskom skrbi (MAC) ili intravenskim lidokainom kojim se ublažavaju ili uklanjaju komplikacije poput boli pri aplikaciji hipnotika ili mišićnih relaksansa, napinjanja na tubus kašljanja i grlobolje. Očekuje se da je anesteziološka sestra/tehničar dovoljno educirana da može uočiti i na vrijeme prepoznati kardiovaskularne simptome koji ukazuju na moguću sistemsku toksičnost lokalnih anestetika tijekom opće anestezije te da će biti spremna poduzeti potrebne mjere liječenja prema važećem protokolu kao i primijeniti mjere kardiopulmonalnog oživljavanja i terapiju intravenskom lipidnom emulzijom (20).

10.3. POSTOPERACIJSKA SKRB O PACIJENTU

Postoperacijska skrb uključuje nastavak skrbi za pacijenta nakon premještanja pacijenta iz operacijske dvorane u sobu za oporavak nakon anestezije. Cilj postoperacijske skrbi je poboljšanje postanestezijske sigurnosti i kvalitete života, smanjenje poslijeoperacijskih komplikacija te omogućavanje adekvatnog oporavka (7). Nakon završenog kirurškog zahvata, anesteziološka medicinska sestra/tehničar premješta pacijenta iz operacijske dvorane u sobu za oporavak do ispunjenja kriterija za premještaj na odjel. Da bi pacijent napustio operacijsku salu mora imati optimalnu oksigenaciju i ventilaciju i mora biti hemodinamski stabilan. Tijekom prijema u sobu za oporavak nakon anestezije, anesteziološka sestra/tehničar predaje povijest bolesti pacijenta i anesteziološku dokumentaciju. Pacijent se nastavlja monitorirati kako bi se spriječile postoperacijske komplikacije. Vrlo važno je rano uočavanje promjena vrijednosti vitalnih parametara, prepoznavanje mogućih komplikacija zbog primjene lokalnih anestetika, osobito prvih znakova i simptoma sistemske toksičnosti (neuroloških i/ili kardiovaskularnih) te praćenje stanja svijesti. Pacijentu se treba češće mjeriti puls i tlak, a nakon 5 – 6 sati nakon regionalne anestezije treba provjeriti je li vraća osjet, bol i motorička funkcija. Potrebno je mjesto ubrizgavanja lokalnog anestetika održavati sterilnim kako ne bi došlo do infekcije. Ukoliko dođe do komplikacija potrebno je hitno obavijestiti anesteziologa (3). Medicinska sestra/tehničar nakon premještaja pacijenta u sobu za oporavak nakon anestezije vraća postelju za premještaj u operacijsku salu i počinje raspripremati anesteziološki stolić s opremom i lijekovima. Anesteziološki aparat i stolić se dezinficiraju, a na anesteziološkom aparatu mijenjaju se cijevi za respirator i kateteri za aspiraciju ukoliko su korišteni, te se anesteziološki aparat priprema za sljedeći kirurški zahvat. Anesteziološki stolić se dopunjava s lijekovima i materijalom koji je potrošen tijekom prethodnog kirurškog zahvata (15).

11. ZAKLJUČAK

Iz ovog rada uočavamo kako postoje različite vrste lokalnih anestetika te njihovu strukturu koja uvjetuje njihove različite karakteristike između dvije osnovne skupine ovih anestetika, a to su aminoamidni i aminoesterski lokalni anestetici. Lokalni anestetici su tvari koje uzrokuju blokiranje prijenosa živčanog impulsa kroz membranu živca. Zbog toga, imaju široku primjenu u kliničkoj praksi. Mjesto djelovanja lokalnih anestetika je membrana živčanih stanica gdje lokalni anestetici interferiraju s natrijevim kanalima. Poznavanje farmakologije lokalnih anestetika je ključno za njihovo bezbedno korištenje i izbor za određeni kirurški postupak. Na nastup djelovanja i njihovo trajanje utječu brojne karakteristike lokalnih anestetika kao što su topljivost u mastima, pKa, sposobnost vezanja za proteine plazme, potencija, promjer ciljanog živčanog vlakna, mjesto ubrizgavanja, apsorpcija, distribucija i mnogi drugi. Dodavanje određenih vazokonstriktora i adjuvansa može produljiti njihovo trajanje djelovanja i dubinu živčanog bloka te smanjiti mogućnost pojave toksičnih učinaka. Do toksičnosti može doći zbog ubrizgavanja prekomjerne doze lokalnog anestetika, višestrukim injekcijama i slučajne intravaskularne aplikacije. Toksičnost se može spriječiti preventivnim mjerama a liječi se kontrolom konvulzija i kardiovaskularne funkcije. Anesteziološka medicinska sestra/tehničar neizostavni je dio anesteziološkog tima. Za sigurnu anesteziju bitan je timski rad svih članova anesteziološkog tima. Postupci anesteziološke medicinske sestre/tehničara zahtijevaju visoku razinu znanja, vještina i odgovornosti. Anesteziološka medicinska sestra/tehničar mora se trajno educirati i usavršavati zbog

usvajanja novih znanja i vještina koje su potrebne za praćenje razvoja anesteziološke opreme i primjenjenih tehnika anestezije.

12. POPIS LITERATURE:

1. Kovačević M. (2015). Načini djelovanja anestetika. Diplomski rad. Zagreb: Medicinski fakultet
2. Šimurina T., Mraović B., Župčić M., Graf Župčić S. (2020). Lokani anestetici U: Šimurina T., Mraović B., ur. Opća klinička anesteziologija i reanimatologija. 1. izd. Zadar: Sveučilište u Zadru
3. Župančić N. (2014). Regionalna anestezija. Diplomski rad. Zagreb: Medicinski fakultet
4. Šimurina T., Mraović B., Župčić M., Graf Župčić S., Vulin M. (2019). Local anesthetic and steroids: Contraindications and complications – clinical update. *Acta Clin Croatica (Suppl.1)*; 58:53-61
5. Nešković V. (2014). Local anesthetics and steroids: Contraindications and complications – critical review. *SJAIT*; 36(3-4): 223-232
6. Čavlina D. (2020). Karakteristike i učinci lokalnih anestetika u kliničkoj praksi. Diplomski rad. Rijeka: Medicinski fakultet
7. Nagelhout J.J., Zaglaniczny L.K. (2005). *Nurse Anesthesia*. 3. izd. Philadelphia: Elsevier
8. Becker E.D., Reed I.K. (2012). Local anesthetics: Review of pharmacological considerations. *PubMed*; 59(2): 90-101

9. Gadsden J, (2013) Local anesthetics : Clinical pharmacology and rational selection, NYSORA. Dostupno na: <http://www.nysora.com/regional-anesthesia/foundations-of-ra/3492-local-anesthetics-clinical-pharmacology-and-rational-selection.html>.
(Pristupljeno: 21.04.2021.)
10. Župčić M. (2016). Sinergistički učinak lokalnih anestetika na hemodinamske promjene tijekom primjene paravertebralnog bloka. Objavljena doktorska disertacija. Zagreb: Medicinski fakultet
11. Tijanić M., Stojanović S., Barić K., Todorović K., Spasić M. (2019). Sistemske neželjene reakcije na lokalne anestetike. Acta Stomatologica Naissi; 25(80): 1990-2011
12. Michael – Levy J.M. (2020). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Local Anesthetics. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.91700>.
(Pristupljeno:18.04.2021.)
13. Butterworth J.F., Lahaye L. (2012). Clinical use of local anesthetics. U: UpToDate, Maniker R ed. UpToDate [Internet]. Waltham: UpToDate; Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-local-anesthetics-in-anesthesia/>
(Pristupljeno: 29.04.2021.)
14. Vuđan I. (2014). Invazivno liječenje boli. Diplomski rad. Zagreb: Medicinski fakultet
15. Ćuk H. (2018). Medicinska sestra u anesteziološkom timu. Završni rad. Split: Preddiplomski sveučilišni studij sestrinstva
16. Feketija D. (2018). Uloga medicinske sestre/tehničara u anesteziološkom timu. Završni rad. Bjelovar: Preddiplomski stručni studij sestrinstvo
17. Misir A., Pavlović D.B., Tonković D., Bubić M.M., Bogović T.Z., Mihaljević S. (2018). Prijeoperacijska prehrana kirurških bolesnika. Acta Med Croatica, 72: 85-88
18. Milić M., Goranović T. (2019). Osnovna načela anesteziologije i reanimatologije. Dubrovnik: Sveučilište u Dubrovniku
19. Jurišić T. (2018). Multimodalni monitoring u anesteziji. Diplomski rad. Zagreb: Medicinski fakultet
20. Ažman J., Horvat M., Frković V. (2011). Toksičnost lokalnih anestetika. Acta Anaesthesiologica Croatica 8(1); 1-5, 33-36
21. Taylor A., McLeod G. (2020.) Basic pharmacology of local anaesthetics. BJA Education, 20(2): 34-41
22. Allman K.G., Wilson I. (2011.) Oxford Handbook of Anaesthesia Oxford. 3.ed. New York: Oxford University Press.

23. Loeser J.D., Butler S.H., Chapman C.R. (2001). Bonica's Management of Pain. 3 ed.
Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

13. POPIS TABLICA:

Tablica	Stranica
I. Esterski i amidni lokalni anestetici	3
II. Svojstva lokalnih anestetika	10
III. Mješavina natrijevog bikarbonata i lokalnih anestetika	15
IV. Sistemske učinci lidokaina	19
V. Uobičajene značajke reakcija na lokalne anestetike	21, 22
VI. Preporučene doze lokalnih anestetika za jednokratnu injekciju	23

14. POPIS ILUSTRACIJA

Popis grafikona

Grafikon

Stranica

- | | |
|--|----|
| I. Vršna razina lokalnog anestetika u plazmi ubrizganog u epiduralni prostor sa ili bez dodatka epinefrina | 14 |
|--|----|

Popis slika

Slika

Stranica

- | | |
|--|----|
| I. Kemijska struktura aminoestera i aminoamida | 2 |
| II. Interakcija lokalnog anestetika i Na ⁺ kanala | 4 |
| III. Struktura i konfiguracija natrijevih voltažnih kanala | 5 |
| IV. Sterilan set | 32 |
| V. Stolić za pripremu materijala | 32 |
| VI. Multimodalni monitoring u operacijskoj sali | 34 |