

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Simona Milić

Odabir lijekova u anesteziji djece

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za dječje bolesti Zagreb na Zavodu za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje djece pod vodstvom prof.dr.sc. Ljiljane Popović, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015/2016.

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

UVOD.....	1
1. ANATOMSKE I FIZIOLOŠKE OSOBITOSTI DJETETA.....	2
1.1. Gornji dišni put.....	2
1.2. Donji dišni put.....	2
1.3. Kardiovaskularni sustav.....	3
1.4. Bubrežna i gastrointestinalna funkcija.....	3
1.5. Metabolizam i termoregulacija.....	4
1.6. Središnji živčani sustav.....	5
1.7. Farmakološke osobitosti lijekova u dječjoj dobi.....	6
2. OPĆA ANESTEZIJA.....	8
2.1. Premedikacija.....	8
2.2. Uvod u anesteziju.....	10
2.2.1. Uvod inhalacijskim anestetima.....	10
2.2.2. Uvod intravenskim anestetima.....	12
2.3. Održavanje anestezije.....	13
2.4. Uporaba opioida prilikom anesteziološkog postupka u djece.....	15
2.5. Uporaba mišićnih relaksatora prilikom anesteziološkog postupka u djece.....	18
3. REGIONALNA ANESTEZIJA.....	21
ZAKLJUČAK.....	24
LITERATURA.....	26
ŽIVOTOPIS.....	31

SAŽETAK

Odabir lijekova u anesteziji djece

Simona Milić

Odabir lijekova u anesteziji djece definiran je anatomskim, fiziološkim, patofiziološkim i psihološkim osobitostima djece. U pravilu se u dječjoj anesteziji koriste isti lijekovi kao u odraslih, ali su odabir lijekova, doze i interval između doza za pojedini lijek prilagođeni osobitostima dobnih skupina djece.

U prvom, uvodnom poglavlju, opisane su najvažnije anatomske i fiziološke karakteristike djeteta koje zahtijevaju drukčiji pristup nego u odraslih. Drugo je poglavlje posvećeno općoj anesteziji: premedikacija, uvod i održavanje anestezije, uz poseban osvrt na primjenu opioida i mišićnih relaksatora. Pravilnom pripremom djeteta premedikacija u pravilu nije potrebna. U djece starije od 6 mjeseci može se primijeniti sedativna premedikacija, najčešće midazolamom peroralno 20-ak minuta prije uvida u anesteziju. Za odabir vrste anestezije vrijede ista pravila kao i kod odraslih uz poštivanje osobitosti djece i njihove fiziologije. U manje djece najčešće se rabi inhalacijski uvod u anesteziju sevofluranom koji u odnosu na ostale inhalacijske anestetike ima najmanje neželjenih učinaka. Za intravenski uvod koristi se najčešće propofol, a mogu se primijeniti i drugi lijekovi (tipental, etomidat, ketamin). Balansirana anestezija podrazumijeva primjenu inhalacijskog anestetika (najčešće sevofluran, može i izofluran) uz dodavanje opioida tijekom kirurškog zahvata. TIVA (totalna intravenska anestezija) je poštena metoda anestezije koja podrazumijeva kontinuiranu intravensku primjenu sedacijsko-hipnotičkog sredstva (propofol), analgetika (opioida) i mišićnog relaksatora. TCI (*Target Controlled Infusion*) anestezija omogućuje postizanje ciljne koncentracije lijeka u plazmi. Danas postoje modeli TCI – sustava prilagođeni djeci. Uporaba opioida u djece danas je rutinska. Prednost se daje fentanilu i njegovim derivatima (remifentanil, sufentanil, alfentanil). Najozbiljnija nuspojava svih opioida je respiracijska depresija pri čemu sufentanil najmanje utječe na njen nastanak. Ovisno o potrebi kirurškog zahvata primjenjuju se mišićni relaksatori (atrakurij, pankuronij, vekuronij, rokuronij). Sukcinilkolin, jedini depolarizirajući mišićni relaksator u kliničkoj upotrebi, zbog brzog nastupa djelovanja ostaje lijek izbora u okolnostima žurnog zbrinjavanja dišnog puta intubacijom. U trećem se poglavlju raspravlja o regionalnoj anesteziji koja ima mnoge prednosti u odnosu na opću te se danas sve češće izvodi u djece. Najčešće se izvode kaudalni blokovi, a najbolji lokalni anestetici jesu lidokain, za dulje zahvate levobupivakain i ropivakain.

Ključne riječi: dječja anestezija, opća, regionalna, anestetici

SUMMARY

Drug selection in pediatric anesthesia

Simona Milić

Drug selection in pediatric anesthesia has been defined by anatomical, physiological, pathophysiological and psychological particularities of children. Generally, all the drugs that are used in adults are also used in pediatric anesthesia, but their selection, doses and the interval between the doses for each drug are adjusted to the particularities of a child's age group.

In the first, introductory chapter, main anatomical and physiological characteristics of a child which require a different approach have been described. The second chapter is dedicated to general anesthesia: premedication, induction and maintenance, with a special review of the appliance of opioids and muscle relaxants. With the right preparation of a child premedication is generally not necessary. In children older than 6 months sedative premedication can be used, usually with midazolam administered orally approximately 20 minutes before the induction of anesthesia. While choosing a type of anesthesia, main rules are applied as for the adults, with the respect of specificities and physiology of children. Inhalational induction is usually applied in smaller children using sevoflurane which has least adverse effects compared to other volatile anesthetics. For intravenous induction propofol is most commonly used and other drugs can be applied as well (thiopental, etomidate, ketamine). Balanced anesthesia means using an inhalational anesthetic (usually sevoflurane, either isoflurane) with the addition of opioid during a surgical procedure. TIVA (total intravenous anesthesia) is a spare method of anesthesia which includes a continuous intravenous appliance of a sedative-hypnotic agent (propofol), analgesic (opioid) and a muscle relaxant. TCI (Target Controlled Infusion) anesthesia allows the acquirement of target concentration of a drug in the blood. Today there are TCI – models adjusted to children. The use of opioids in children is a routine nowadays. Fentanyl and its derivatives (remifentanyl, sufentanyl, alfentanyl) have a precedence. The most serious side effect using opioids is respiratory depression while sufentanyl least affects its occurrence. Depending on the need of surgical procedure, muscle relaxants are used (atracurium, pancuronium, vecuronium, rocuronium). Succinylcholine, the only depolarizing muscle relaxant in clinical use, is a drug of choice in the urgent airway care using intubation. In the third chapter regional anesthesia is discussed, which has a lot of advantages compared to general anesthesia and is more and more often used in children. Caudal blocks are usually performed and the best local anesthetics are lidocaine, for longer procedures levobupivacaine and ropivacaine.

Key words: pediatric anesthesia, general, regional, anesthetics

UVOD

Djeca boluju od mnogobrojnih akutnih bolesti svake godine i veliki broj djece (procjenjuje se 20% i više) boluje od kroničnih zdravstvenih poremećaja. Pažnja medicinske struke, uključujući propisivanje lijekova prema pravilima medicine utemeljene na dokazima je neophodna za njihovu dobrobit.

Postoje promjene u legislativi lijekova od značenja za djecu. Od 1997. i 1998. godine u SAD-u postoje posebni zahtjevi za proizvođače lijekova u smislu provođenja studija za nove lijekove i razvoj formulacija prikladnih za djecu (*Pediatric Rule* i *Pediatric Exclusivity*). Glavni odgovori na to bili su zakoni koje provodi FDA (Food and Drug Administration) – The Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) (Zakon o najboljim farmaceutskim pripravcima za djecu iz 2001.) i Pediatric Research Equity Act (PREA) (Zakon o jednakosti pedijatrijskog istraživanja iz 2003. godine) – oba obnovljena 2012. godine. Osiguravaju pravne i regulatorne ovlasti za početak kliničkog istraživanja djelovanja lijekova na dječju populaciju. Zahvaljujući njihovom djelovanju, danas postoje informacije o sigurnoj primjeni u novorođenčadi, dojenčadi, djece i adolescenata za više od 400 lijekova. Gotovo svi lijekovi koji se primjenjuju u odraslih sigurni su za primjenu u djece, ali ne postoje smjernice za točno doziranje lijekova u djece ovisno o dobnoj skupini.

Zbog brojnih anatomskih, fizioloških, psiholoških i patofizioloških razlika, primjena lijekova u anesteziji djece se razlikuje od primjene u odrasloj dobi. Napose značajne razlike postoje u ranoj novorođenačkoj dobi, kada se organi i organski sustavi djeteta tek prilagođavaju izvanmaterničnom životu. Osobitosti dječjeg organizma od interesa za primjenu lijekova opisuju se terminom ontogeneza, to je utjecaj razvoja na farmakokinetičke i farmakodinamičke promjene. Razlike prema odraslima uvjetovane su uglavnom farmakokinetičkim osobitostima lijekova u djeteta pojedine dobne skupine (razlike u apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i eliminaciji lijekova), dok je farmakodinamičko značenje gotovo neistraženo. Danas postoji više od 20 formula za izračun doze lijeka u pedijatrijskoj praksi. Doziranje lijekova u djece može se računati na tri načina: na temelju tjelesne mase, dobi te površine tijela. Uobičajeno je doziranje lijekova prema tjelesnoj masi djeteta.

U anatomskom, fiziološkom i psihološkom razvoju djeteta treba razlikovati dob novorođenčeta koja obuhvaća prvih mjesec dana života, dojenčeta do dobi od godinu dana, predškolskog (do uključivo šeste godine života) i školskog djeteta (od 7.godine do puberteta), razdoblje puberteta i adolescencije.

1. ANATOMSKE I FIZIOLOŠKE OSOBITOSTI DJETETA

Djeca u ranoj dobi (posebno do 1.godine života) imaju mnoge anatomske, fiziološke, psihološke i farmakološke osobitosti u odnosu na stariju djecu i odrasle. Ta je obilježja važno poznavati prije provođenja bilo kojeg anesteziološkog postupka.

1.1. Gornji dišni put

U usporedbi sa starijom djecom i odraslom populacijom, novorođenčad i dojenčad ima veliku glavu u odnosu na ostatak tijela. Osim toga, nosni su hodnici užji, što znači da djeca do dobi od otprilike 5 mjeseci obavezno dišu na usta. Jezik je veći, a epiglotis dulji nego u odraslih, položen više anteriorno i cefaloidno (u razini C₄, u prematurusa u razini C₃). Tonzile više prominiraju, a vrat i traheja su kraći. U dojenčeta je duljina traheje 4 cm, u djece od 2 godine 5cm, u šestogodišnjaka 6 cm. U odraslih je najuži dio gornjeg dijela respiratornog sustava epiglotis, dok je u djece do 8. godine života najuži dio u razini krikoidne hrskavice. Sve ove anatomske značajke nužno je imati na umu prilikom intubacije djeteta i uvođenja sonde. (Butterworth et al. 2013, Jukić et al. 2013)

1.2. Donji dišni put

U ranoj dobi djeca imaju nerazvijen respiratorni sustav: oko 6 puta manji broj alveola u odnosu na odrasle te je njihov promjer, kao i promjer ostalih dijelova donjeg dišnog sustava, manji. Osim toga, poznato je da stvaranje surfaktanta počinje oko 23. – 24.tjedna, međutim optimalna količina surfaktanta koja će omogućiti normalno disanje djeteta prisutna je oko 34. tjedna. Stoga prematurusi (djeca rođena prije 37. tjedna gestacije) često nemaju dovoljnu količinu surfaktanta i, sukladno tomu, imaju veći rizik za nastanak respiracijskog distres sindroma. U novorođenčeta i dojenčeta rebra su građena pretežno od hrskavice što uzrokuje visoku popustljivost prsnog koša. Također, položena su više vodoravno, a disanje djeteta je dijafragmalno, pri čemu valja imati na umu da su dijafragmalni mišići podložniji brzom zamoru nego u starije djece i odraslih. Plućni parenhim ima veliku popustljivost koja tek u dobi od 6 mjeseci postaje slična odraslima. Kombinacija ovih anatomskih različitosti respiratornog sustava djeteta uzrokuje veliku podložnost kolapsu pluća i stvaranju atelektaza tijekom inspirija, te mali rezidualni volumen pluća u ekspiriju. Rezultat je smanjeni funkcionalni rezidualni kapacitet pluća (FRC) što čini novorođenčad i dojenčad vrlo osjetljivom na apneju (Butterworth et al. 2013, Jukić et al. 2013).

1.3. Kardiovaskularni sustav

Srce novorođenčeta i dojenčeta je nezrelo i smanjene rastegljivosti, stoga udarni volumen uvelike ovisi o frekvenciji srca. Iako je bazalna frekvencija u odnosu na odrasle viša (novorođenčad 140/min, dojenčad 120/min, djeca 3 god.100/min, djeca 12 god.80/min), hipoksija, prevelike doze anestetika ili aktivacija parasimpatikusa mogu brzo dovesti do bradikardije i smanjenja udarnog volumena. Simpatikus i baroreceptorni refleksi također su nedovoljno razvijeni. Zbog svega navedenog srce je podložnije depresiji uzrokovanoj inhalacijskim anestheticima ili bradikardiji uzrokovanoj opioidima. Iako je u djece cirkulirajući volumen po kilogramu tjelesne mase velik (oko 85 ml/kg u novorođenčeta, 80 ml/kg u djeteta od godinu dana, 70 ml /kg u odraslih) (Kornetsky 2012), stvarni je volumen krvi malen i relativno mali apsolutni gubitak krvi za njih je znatan. Tome pogoduje i smanjen odgovor krvnih žila na hipovolemiju (slabija kompenzatorna vazokonstrikcija), također zbog nezrelosti refleksnih mehanizama. Osim toga, u prematurusa i djece stare nekoliko dana mogu biti prisutni ostatci fetalne cirkulacije. Naime, *foramen ovale* i *ductus arteriosus* su u neonatalnom razdoblju samo funkcionalno zatvoreni i moguć je prijelazak na fetalnu cirkulaciju (*foramen ovale*: zatvara se između 3. – 4.dana; *ductus arteriosus*: potpuno zatvaranje u dobi od oko 6 tjedana). To treba imati na umu u slučaju nastanka hipoksije, hiperkapnije i acidoze u malog djeteta. Povećana plućna vazokonstrikcija te posljedično povećanje tlaka u desnom ventrikulu mogu ponovno otvoriti *foramen ovale* i *ductus arteriosus* (Butterworth et al. 2013; Jukić et al. 2013).

1.4. Bubrežna i gastrointestinalna funkcija

Nakon rođenja bubrezi su nezreli i tek u dobi od otprilike 6 mjeseci dosežu svoju normalnu funkciju, iako sazrijevanje može trajati sve do 2. godine života. Tijekom toga vremena glomerularna filtracija je niska, ali i tubularna reapsorpcija. To se očituje smanjenim klirensom kreatinina, smanjenom retencijom natrija, smanjenom ekskrecijom glukoze i smanjenom reapsorpcijom bikarbonata. Zbog niske glomerularne filtracije nakon rođenja kao i zbog veće količine ukupne tjelesne vode, produljeno je djelovanje hidrofilnih lijekova i lijekova koji se izlučuju bubrezima. Osim toga, dijete mokri odmah nakon porođaja, ali tijekom prva dva do tri dana prisutna je fiziološka oligurija. Zbog toga, kao i zbog navedene smanjene retencije natrija, u djece (posebice u nedonoščadi) je prisutan relativan suvišak tekućine u tijelu što se u nalazu često može vidjeti kao hiponatrijemija. Ove je karakteristike važno imati na umu prilikom nadoknade tekućina u ranim danima života.

U novorođenčadi je također češće prisutan gastroezofagealni refluks. Osim toga, motilitet želuca je smanjen, a pH želučane kiseline također se mijenja ovisno o dobi što utječe na drukčiju apsorpciju i raspodjelu lijeka nakon oralne primjene (Tablica 1).

Tablica 1. Razvojne promjene u apsorpciji lijekova nakon oralne primjene. Prema: Kliegman et al. (2015), str. 407

Fiziološka promjena	Novorođenče	Dojenče	Dijete
Želučani pH	>5	4-2	Normalni (2-3)
Vrijeme pražnjenja želuca	Nepravilno	Produljeno	Malo produljeno
Motilitet crijeva	Smanjen	Povišen	Malo povišen
Površina crijeva	Smanjena	Blizu odraslima	Kao u odraslih
Kolonizacija mikroorganizmima	Smanjena	Blizu odraslima	Kao u odraslih
Žučna funkcija	Nezrela	Blizu odraslima	Kao u odraslih

Funkcija jetrenih enzima je smanjena i produljeni su metabolizam i eliminacija lijekova. Također je u ranom razdoblju smanjen protok krvi kroz jetru, dok djeca od 6 mjeseci nadalje imaju povišen jetreni klirens zbog većeg protoka i veličine jetre u odnosu na tjelesnu masu. Koncentracija albumina u plazmi je niža i veže se manja količina lijekova, stoga su više vrijednosti slobodnih frakcija lijekova u krvi (Butterworth et al. 2013; Jukić et al. 2013).

1.5. Metabolizam i termoregulacija

Novorođenčad ima smanjene rezerve glikogena što ih čini podložnima hipoglikemiji. To je donekle kompenzirano smanjenom ekskrecijom glukoze putem bubrega, ali prematurusi, slabo uhranjena djeca ili djeca majki dijabetičarki imaju povećan rizik za hipoglikemiju.

Tanka koža, smanjene rezerve masti i velika površina tijela u odnosu na masu uzrokuju povećan gubitak topline u novorođenčadi. Što je novorođenče mlađe, teže se adaptira na promjene temperature okoliša. Dojenče do 3. mjeseca života ne može povećati stvaranje topline drhtanjem već je jedini način podizanja tjelesne temperature ubrzanje metabolizma. Mehanizam koji je važan za stvaranje topline je termogeneza koja se odvija u smeđem masnom tkivu bogatom mitohondrijima. Međutim, zalihe smeđeg masnog tkiva su male i dodatno su znatno ograničene u nedonoščadi i bolesne novorođenčadi. Osim toga, neki inhalacijski anestetici inhibiraju termogenezu u adipocitima smeđeg masnog tkiva (halotan, izofluran, enfluran) (Dicker et al. 1995; Ohlson et al. 2003). Ukoliko nastupi hipotermija prilikom anesteziološkog postupka, pokreće se kemijska termogeneza koja povećava zahtjeve za kisikom i povisuje metabolizam. Uz to, oslobađa se noradrenalin koji dovodi do vazokonstrikcije, a posljedično do hipoksemije i laktacidoze. Ovakve se promjene mogu vidjeti pri hipotermiji od 34 do 36°C. Čak i mala sniženja tjelesne temperature uzrokuju perioperativne probleme zbog produljenog djelovanja anestetika (dulje vrijeme buđenja

nakon operacije, osjetljivost kardiovaskularnog sustava i respiratorna depresija, dulja neuromišićna blokada). Za smanjenje rizika od nastanka hipotermije operacijska dvorana mora biti zagrijana na 26°C ili više, dijete mora biti pokriveno, intravenske otopine i krvne pripravke kao i inhalacijske plinove potrebno je zagrijati (inhalacijske i navlažiti) prije primjene. Preporučljivo je intraoperacijsko praćenje temperature putem sonde. (Butterworth et al. 2013; Jukić et al. 2013)

1.6. Središnji živčani sustav

U djece je središnji živčani sustav još nedovoljno razvijen, anatomske i funkcionalno. Razvoj središnjeg živčanog sustava je vrlo složen proces. Masa mozga udvostruči se u dobi od 6 mjeseci, a masa odraslog postiže se u dobi od 12 godina. Proces cerebralne mijelinizacije traje do 3.godine života. Zbog nezrelosti receptora u središnjem živčanom sustavu djelovanje lijekova je varijabilno i razlikuje se od onoga u odrasloj dobi. Sazrijevanje središnjeg živčanog sustava traje tijekom fetalnog i neonatalnog razvoja, ali osjećaj boli je dobro razvijen već prije rođenja. Bol je u novorođenčadi povezana sa sistemskim promjenama kao što su tahikardija, hipertenzija, grimase lica, plač i nemir (Homer et al. 2015). Cerebralni protok krvi je visok u djetinjstvu, a intrakranijski tlak je niži (Tablica 2 i 3).

Tablica 2. Cerebralni protok krvi. Prema: Homer et al. (2015), str. 11

Dobna skupina	Cerebralni protok krvi (ml/100g/min)
Novorođenče	50
Starije dijete	100
Odrasli	50

Tablica 3. Cerebralni tlak – normalni raspon ovisno o dobi. Prema: Dunn (2002)

Dobna skupina	Normalni raspon (mmHg)
Terminsko novorođenče	1.5-6
Dijete	3-7
Odrasli	<10-15

Povišenje intrakranijskog tlaka u novorođenčadi je relativno dobro kompenzirano djelomice zbog mogućnosti rastezanja sutura i izbočenja fontanela. Osifikacija fontanela završava u dobi od približno 18 mjeseci. Izuzev funkcionalne i anatomske nezrelosti središnjeg živčanog sustava, važan je i psihološki razvoj djeteta. Djeca u ranoj dobi prolaze kroz faze psihološkog

razvoja koje treba poznavati prilikom pristupa djetetu određene dobi. Biheviornalne specifičnosti djeteta mogu rezultirati prebrzom indukcijom anestezije i raznim postoperativnim problemima kao što su noćne more, fobije, strahovi i negativizam. Najosjetljivija skupina su djeca u dobi od 2 – 3 godine, a biheviornalne komplikacije potencirane su ako je indukcija anestezije bila teška ili stresna za dijete ili ako je dijete u prošlosti već bilo kirurški pacijent (Homer et al. 2015). Tablica 4 prikazuje kako komunicirati s djetetom pojedine dobne skupine kako bi se anksioznost svela na minimum.

Tablica 4. Psihološke razvojne prekretnice. Prema: Homer et al. (2015), str. 65

Dob	Psihološki razvojni stadij
< 9 mjeseci	Djeca su u stanju prihvatiti zamjenu za roditelja i dobro reaguju na fizički kontakt, govor i ljuljanje.
1-3 godine	Djeca su 'vezana' uz roditelje i veća je vjerojatnost nastanka anksioznosti zbog odvajanja. Veća mogućnost nastanka burnih indukcija i veća učestalost postoperativnih biheviornalnih problema.
3-6 godina	Djeca su sklona doslovnom shvaćanju: koristiti eufemizme i metafore oprezno. Jasno objašnjenje događaja i opis procedure će ublažiti postoperativnu anksioznost.
7-12 godina	Djeca mogu logično razmišljati o stvarnim objektima, ali ne mogu shvatiti hipotetske situacije. Samostalniji su i treba im pristupiti s jednostavnim, iskrenim objašnjenjima i mogućnošću sudjelovanja (npr. da sami pridržavaju masku za indukciju).
Adolescenti	Traže razloge i razvijaju obrambeni mehanizam 'poput odraslih'. Jasna objašnjenja i mogućnost da donose odluke su nužni za smanjenje anksioznosti.

1.7. Farmakološke osobitosti lijekova u dječjoj dobi

Doziranje lijekova u djece određuje se najčešće na temelju tjelesne težine djeteta. Međutim, takav pristup je nepotpun jer ne uključuje neke od bitnih čimbenika koju uzrokuju drukčiju farmakokinetiku lijekova u djece. To su povećana količina izvanstanične tekućine i volumen krvi, povećan volumen distribucije, nezrelost jetre i bubrega, snižen kapacitet vezanja lijekova za proteine plazme, smanjena količina masnog i mišićnog tkiva, razlike u respiratornoj i kardiovaskularnoj funkciji.

U prematurusa i novorođenčadi je ukupan udio vode u tijelu (70 – 75%) veći u odnosu na odrasle (50 – 60%). Ukupna se količina vode smanjuje sa starošću razmjerno povećanju količine mišićnog i masnog tkiva. Zbog toga novorođenčad zahtijeva veće doze vodotopljivih lijekova. Smanjena mišićna masa u novorođenčeta i dojenčeta uzrokuje produljeno djelovanje nekih anestetika (zbog usporene redistribucije u mišiće) kao što su tiopental ili fentanil. (Butterworth et al. 2013; Kliegman et al. 2015) Tjelesno masno tkivo je spremište

jako lipofilnih lijekova kao i onih slabo metaboliziranih. Djeca tijekom prve godine života povećavaju količinu masnog tkiva da bi ju potom gubili do dobi od otprilike 5 do 8 godina kada je količina masti najmanja. Potom opet slijedi nakupljanje masnog tkiva do puberteta (Jukić et al. 2013).

Novorođenčad također ima nerazvijenu funkciju jetrenih enzima koji sudjeluju u biotransformaciji lijekova, smanjenu glomerularnu filtraciju i tubularnu funkciju, što uzrokuje usporen metabolizam i eliminaciju lijekova. Za biotransformaciju lijekova koji se rabe u anesteziji važan je sustav jetrenih enzima citokrom P450 (CYP) koji je u novorođenčadi, a posebice nedonoščadi, reducirane funkcije (Kliegman et al. 2015). Smanjena je i funkcija drugih enzima koji su važni u metaboliziranju lijekova (primjerice esteraza za lokalne anestetike).

Smanjeno vezanje lijekova na proteine u novorođenčadi uzrokovano je smanjenom koncentracijom proteina, prisutnošću fetalnog albumina koji ima smanjen afinitet vezanja, povećanom koncentracijom slobodnih masnih kiselina i nekonjugiranog bilirubina koji se natječu za vezno mjesto s lijekovima niske pH vrijednosti (Kliegman et al. 2015). Proteini plazme dosežu koncentraciju i kapacitet vezanja kao u odraslih otprilike u 1. godini života (Berlin 2013). Za djecu od 6 mjeseci i više, farmakokinetičke su različitosti najviše uvjetovane većom jetrom u odnosu na tjelesnu masu (povećan jetreni klirens lijekova).

Zbog veće alveolarne ventilacije, manjeg funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC) i niže topljivosti tkivo/krv u djece, inhalacijski lijekovi se brže apsorbiraju i brzo postižu visoku koncentraciju što ubrzava njihov anestetički učinak. U djece se veći dio frakcije minutnog volumena srca raspoređuje u krvlju bogate organe, pa zbog toga kao i zbog nezrele krvno – moždane barijere anestetici brže dospijevaju u ciljno tkivo (mozak) (Jukić et al. 2013).

2. OPĆA ANESTEZIJA

U pedijatrijskoj se populaciji zbog potreba kliničke prakse, a zbog brojnih etičkih i tehničkih ograničenja koja onemogućuju pravovaljano provođenje znanstvenih istraživanja, upotrebljavaju lijekovi koji nisu registrirani ili nisu odobreni za dječju dob. Najčešće se odabir određuje prema poznatim svojstvima lijeka upotrebom u odrasloj populaciji te korekcijom i prilagodbom doze lijekova s obzirom na osobitosti i tjelesnu težinu djeteta.

2.1. Premedikacija

U posljednjem desetljeću sve se manje u rutinskoj primjeni rabe lijekovi u premedikaciji djeteta. Naime, pravilna priprema djeteta, ostvarivanje primjerenog ozračja, prisutnost roditelja, u većini je slučajeva dovoljna da se stvori ozračje povjerenja i dijete bude mirno. Međutim, u situacijama kada to nije slučaj, primjenjuje se premedikacija benzodiazepinima (midazolam). Indikacije za primjenu jesu velika anksioznost djeteta, multipli ili ponavljani zahvati ili izrazito nesuradljivo dijete. Sedativna premedikacija rabi se u djece starije od 6 mjeseci života, dok se u novorođenčadi ne daje. Uvod u anesteziju u djece je vrlo osjetljiv postupak i može rezultirati postoperativnim poteškoćama u spavanju ili promjenom ponašanja. Uporabom midazolama smanjuje se vjerojatnost ovih pojava. Midazolam se daje u dozi 0,25-0,5 mg/kg (najviše 20mg) per os, a zbog svog gorkog okusa dobro ga je pomiješati u bistrom soku. Njegovo djelovanje počinje 15-30 minuta nakon primjene. Primjena midazolama per os smatra se najprimjerenijom jer izaziva primjerenu anksiolizu, sedaciju i anterogradnu amneziju, a manje je stresna za dijete od ostalih načina primjene. Midazolam se može dati i u obliku kapi na intranazalnu sluznicu (0,2 mg/kg), ali postoji opasnost od neurotoksičnosti zbog blizine kribriiformne ploče te izaziva nelagodu i plač u djeteta. Rektalna doza midazolama je 0,3-1 mg/kg, ali teško je predvidjeti veličinu resorpcije kao i jakost učinka. Intravenska primjena dozira se titriranjem (0,05-0,2 mg/kg), no učinak je također varijabilan i teško ga je predvidjeti. Za reverziju sedativnog učinka midazolama u slučaju predoziranja rabi se flumazenil u dozi 20-30 µg/kg intravenski. Premedikaciju u slučaju povišenog intrakranijskog tlaka valja izostaviti.

Zbog velike potrebe za kontrolom boli u premedikaciji djece često se rabi i paracetamol (acetaminofen) zbog njegovog analgetskog učinka. Naime, u posljednjih 20 godina velika se pažnja posvetila adekvatnoj perioperacijskoj analgeziji. Paracetamol je jedan od najraširenijih lijekova koji se rabe u kontroli boli u pedijatrijskoj populaciji i osnova je za perioperacijsku analgeziju za gotovo sve kirurške postupcima. Postoji mogućnost rektalne primjene paracetamola, ali prednost se daje primjeni per os jer je učinak paracetamola nakon rektalne primjene sporiji i neučinkovit. Paracetamol se brzo apsorbira iz tankog crijeva nakon oralne primjene. Intravenski preparati paracetamola postaju široko dostupni u brojnim zemljama.

Brojne studije govore da je analgetski i antipiretski učinak paracetamola veći u odnosu na oralnu ili rektalnu primjenu te je primjeren za kontrolu i prevenciju umjerene boli, a uz pažljivu primjenu nisu zabilježene ozbiljne nuspojave. Također smanjuje rizik nastanka postoperativne vrućice i potrebnu dozu opioida tijekom operacije (Dugan & Scott 2009; Buck 2011; Abdollahi et al. 2014). Rjeđe je povezan i s nuspojavama kakve su prisutne nakon primjene opioida ili nesteroidnih antireumatika: mučnina, povraćanje, sedacija, gastrointestinalne ili kardiovaskularne poteškoće. Doze paracetamola prikazane su u tablicama 5 i 6.

Tablica 5. Oralne i rektalne doze paracetamola. Prema: Homer et al. (2015), str. 73

Dob	Oralna doza	Rektalna doza
<32 tjedna*	20 mg/kg	20 mg/kg
32 tjedna – 1 mjesec**	20 mg/kg	20 – 30 mg/kg
>1 mjesec***	20 mg/kg	30 – 40mg/kg

* maksimalna dnevna doza 45 mg/kg

** maksimalna dnevna doza 60 mg/kg

*** maksimalna dnevna doza 90 mg/kg

Tablica 6. Intravenska doza paracetamola. Prema: Buck (2011)

Intravenska doza	
Djeca 1 mjesec - <50 kg	12,5 mg/kg iv. svaka 4h ili 15 mg/kg svakih 6h*
Adolescenti i odrasli >50kg	650 mg iv. svaka 4h ili 1000 mg iv. svakih 6h**

*maksimalna dnevna doza 75 mg/kg

** maksimalna dnevna doza 4000mg

Djeca s tumorom ili izrazito bolnim osjetom mogu biti premedicirana opioidima (vidi odjeljak 2.4.). U slučaju potrebe za hitnom intubacijom koja je otežana (aspiracija, regurgitacija) ili laringospazma koji se ne može drukčije riješiti, daju se neuromišićni relaksatori (vidi odjeljak 2.5.).

U prošlosti se rutinski u premedikaciji koristio antikolinergik (atropin, glikopiroilat) u svrhu sprečavanja bradikardije tijekom uvoda u anesteziju. Danas su antikolinergici rezervirani za specifične situacije kao što je jaka salivacija npr. u djece s Downovim sindromom. Primjenjuje se oralno (0,05 mg/kg) ili intramuskularno (0,02 mg/kg) (Butterworth et al. 2013; Jukić et al. 2013).

2.2. Uvod u anesteziju

Indukcija anestezije postiže se intravenskim ili inhalacijskim anestetima. Intravenski uvod je bolji izbor zbog bioraspoloživosti anestetika i brzog nastupa učinka, a i novije studije govore da je manji stupanj stresnog učinka pri intravenskoj primjeni. Posebice je intravenski pristup primjeren izbor kod djece koja već imaju postavljen venski put.

2.2.1. Uvod inhalacijskim anestetima

U praksi se u dojenčadi i manje djece obično koristi inhalacijski uvod, dok se većoj djeci ostavlja mogućnost odabira. Novorođenčad je osjetljivija na inhalacijske anestetike u odnosu na veću djecu i odrasle te su minimalne alveolarne koncentracije (MAK) lijekova manje u novorođenčadi, ali i za 30% veće u dojenčadi i djece u usporedbi s odraslima. Pet je inhalacijskih anestetika danas u uporabi: sevofluran, izofluran, desfluran, halotan i dušikov oksidul.

Od inhalacijskih anestetika za uvod u anesteziju u pedijatrijskoj populaciji lijek izbora je sevofluran, najčešće se i rabi te je zbog svojih pozitivnih svojstava zamijenio nekad najkorišteniji halotan koji je danas napušten kao lijek prvog izbora (zbog svog vagolitičkog učinka) (Epstein et al 1995; Redhu et al. 2010). Sevofluran ima jedva osjetljiv miris i ne iritira dišne puteve te je snažni bronhodilatator. Međutim, kao i svi inhalacijski anestetici može uzrokovati respiracijsku depresiju. Uvod se može ostvariti titriranjem doze (u smjesu 70% dušikova oksidula i 30% kisika dodaje se 0,5% sevoflurana ili halotana svakih nekoliko udaha) ili brzim povišenjem koncentracije sevoflurana pri čemu se indukcija postiže brzo s jednim ili dva udaha (7-8% sevoflurana u 60% dušikova oksidula) (Butterworth et al. 2013). Djelovanje nastupa unutar nekoliko minuta. Od nepoželjnih učinaka, izaziva faze ekscitacije prilikom uvoda u obliku mioklonusa i stanje poznato kao poslijeanestezijska agitacija (delirij). To je akutno organsko mentalno stanje nepoznate etiologije koje je češće opisano u predškolske djece (incidencija od 25 do 80%). Obilježavaju ga bihevioralne promjene djeteta: plač, izraziti nemir, mogućnost ozljeda, dezorijentacija, halucinacije, smetnje pamćenja. Stanje traje 10 do 30 min te se suprimira sedativima i kratkodjelujućim opioidima. U usporedbi s ostalim inhalacijskim i intravenskim anestetima, sevofluran se jedini dokazano povezuje s nastankom poslijeanestezijske agitacije. Preporučuje se uporaba malih doza propofola, opioida ili ketamina pri kraju anestezioškog postupka da bi se spriječio nastanak delirija (Costi et al. 2014; Son et al. 2015; Cravero et al. 2003; van Hoff et al. 2015). U usporedbi sa sevofluranom, halotan češće uzrokuje depresiju miokarda i njegova koncentracija tijekom indukcije ne bi trebala prijeći 2% (Homer et al. 2015). U većim koncentracijama može uzrokovati i aritmije. Kada se postigne odgovarajuća dubina

anestezije, može se prijeći na intravenski pristup ili nastaviti održavanje anestezije inhalacijskim agensima.

Izofluran i desfluran nisu pogodni za uvod u anesteziju zbog svog iritabilnog učinka i češćih nuspojava poput kašlja i laringospazma. Međutim, inhalacijski su anestetici koji se rabe za održavanje anestezije u djece. Halotan ima nepovoljan učinak na srce (češće aritmije, depresija srca) (Blayney et al. 1999) stoga se sve manje koristi. U tablici 7 prikazana je usporedba najčešće korištenih inhalacijskih anestetika.

Uporaba dušikovog oksidula u dječjoj anesteziji je još uvijek predmet rasprave. Dušikov oksidul djeluje na inhibiciju sinteze DNA leukocita i eritrocita s posljedičnom depresijom koštane srži, postoji rizik od neuroloških posljedica, djeluje na fertilitnost i kongenitalne anomalije (Jukić et al. 2013). Iako ima brojne nuspojave, široko je rasprostranjena njegova uporaba u dječjoj anesteziji. Koristi se pri kraćim zahvatima zbog svog analgetičkog učinka kako bi se izbjegla uporaba opioda (Pedersen et al. 2013) ili u smjesi s kisikom kao dodatak drugom anestetiku za vrijeme vođenja opće anestezije (Butterworth et al. 2013).

Tablica 7. Usporedba inhalacijskih agensa u djece. Prema: Homer et al. (2015), str. 11

Halotan	Sevofluran	Izofluran
MAK (%) Novorođenče 0.9 Dijete 1.2 Odrasli 0.75	MAK (%) Novorođenče 3.3 Dijete 2.5 Odrasli 1.7	MAK (%) Novorođenče 1.6 Dijete 1.9 Odrasli 1.2
Slatkastog mirisa, dobro se tolerira	Neiritabilan	Oporog mirisa, iritira, nepogodan za indukciju anestezije
Visoka liposolubilnost, spor početak/prekid anestezije	Mala liposolubilnost, brz početak/prekid anestezije	Mala liposolubilnost, brz početak/prekid anestezije
Česte aritmije, česta miokardijalna depresija	Dobra hemodinamička stabilnost; moguć pad tlaka zbog smanjenja sistemnog vaskularnog otpora	Dobra hemodinamička stabilnost; moguć pad tlaka zbog smanjenja sistemnog vaskularnog otpora
Respiratorna depresija zabilježena	Respiratorna depresija česta	Respiratorna depresija zabilježena

2.2.2. Uvod intravenskim anestetikima

Doza većine intravenskih anestetika je veća u djece nego u odraslih zbog veće količine izvanstanične tekućine i ukupne količine vode u tijelu. Preporuka je da se svaka doza titrira do postignutog željenog učinka, a za svaki anestetik postoje orijentacijske doze.

Za uvod u anesteziju od intravenskih anestetika danas se najčešće rabi propofol zbog brojnih prednosti poput brzog nastupa učinka, brzog oporavka i manjka nuspojava. Zbog velikog plazmatskog klirensa brzo se eliminira iz organizma i stoga je mogućnost akumulacije lijeka mala. Propofol, međutim, nije lijek izbora za uvod u anesteziju u djece u intenzivnoj jedinici kao ni za sedaciju duljeg trajanja jer su opisani slučajevi rijetkog sindroma s letalnim ishodom (*propofol infusion syndrome*) (Chidambaran et al. 2015). Sindrom je obilježen metaboličkom acidozom, rabdomiolizom, kardiovaskularnom nestabilnošću i na kraju multiorganskim zatajenjem (Parke et al. 1992; Vasile et al. 2003). Učinak propofola na smanjenje tlaka i promjenu frekvencije srca je varijabilan, a smatra se da nastaje zbog smanjenog sustavnog vaskularnog otpora. Sedacija propofolom se postiže u prosječnoj dozi od 2,5-5 mg/kg, a doza može biti i viša u dojenčadi. Ukoliko se rabi u održavanju anestezije, tada je njegova doza 100-200 µg/kg/min, a koristi se zajedno s drugim lijekovima. Prilikom iniciranja propofola prisutna je žareća bol na mjestu injekcije (i do 85% slučajeva). Bol se može ublažiti prethodnim davanjem lokalnih anestetika (EMLA krema, lidokain 0,2 mg/kg), polaganim iniciranjem i primjenom u široke vene (Jukić et al 2013). Smatra se da indukcija anestezije sevofluranom i propofolom ima istu učinkovitost (Joo 2000).

Tiopental je barbiturat i drugi je intravenski anestetik koji se koristi za uvod u anesteziju. Iako su i za njegovo djelovanje također potrebne veće doze zbog velikog volumena distribucije, klirens mu je smanjen i njegov učinak može biti produljen (vrijeme polueliminacije može biti i do tri puta dulje nego u odraslih) (Sorbo et al. 1984). Tiopental može izazvati hipotenziju, naročito u djece sa smanjenim cirkulirajućim volumenom, stoga ga se izbjegava kod djece s prirođenom srčanom greškom. Potrebna doza tiopentala je nešto niža u novorođenčadi u usporedbi s dojenčadi i odraslom djecom. To se tumači smanjenim vezanjem tiopentala za proteine plazme i boljim prijelazom u mozak. Doza za novorođenče je 4-5 mg/kg, za dojenče 7-8 mg/kg, a za odraslu djecu 5-6 mg/kg (Butterworth et al. 2013; Jukić et al. 2013).

Od ostalih intravenskih anestetika rabe se etomidat i ketamin. Etomidat je sedativno hipnotičko sredstvo bez analgetskog učinka. Primjenjuje se u dozi od 0,1-0,6 mg/kg (prosječno 0,3 mg/kg). Dobar je u djece s hemodinamskom nestabilnošću (u hitnijim stanjima) jer standardnim doziranjem ne izaziva promjene kardiovaskularnog sustava. Međutim, češća je pojava mioklonusa pa se ne koristi u djece s epilepsijom. Ketamin se rabi kao intravenski anestetik ili analgetik, posebice pri kraćim zahvatima koje se ponavljaju

(liječenje opekline, zračenje). Također može pomoći s djetetom koje ne surađuje. Doza ketamina kojom se postiže anestetički učinak je 0,5-2 mg/kg intravenski odnosno 5-7 mg/kg intramuskularno. Za djecu koja imaju veliki strah od igala moguć je i oralni unos (5 mg/kg) koji uzrokuje varijabilnu razinu sedacije za otprilike 10-20 min. Potiče salivaciju, stoga ga se daje zajedno s antikolinergikom. Može uzrokovati noćne more i strahove poslije anestezije (5-10% slučajeva u djece), stoga je premedikacija benzodiazepinima nužna jer značajno smanjuje taj rizik (Kliegman et al. 2015). Koristan je u kritično bolesne novorođenčadi jer je njegov učinak na kardiovaskularnu depresiju minimalan. I ketamin ima cerebralni ekscitacijski učinak pa se izbjegava u djece s epilepsijom. Može uzrokovati mučninu i povraćanje (učestalost 15-33%) (Homer et al. 2015).

2.3. Održavanje anestezije

Održavanje anestezije podrazumijeva primjenu sedacijsko-hipnotičkog sredstva, analgetika i neuromišićnog relaksatora parenteralnim putem (inhalacijskim i/ili intravenskim) tijekom cijelog kirurškog postupka. Anestezija se može u djece održavati u pravilu istim lijekovima kao i u odraslih.

Balansirana opća anestezija podrazumijeva primjenu inhalacijskog anestetika uz dodatak opioida. Sevofluran i izofluran, nama dostupni anestetici, imaju svoje prednosti i svoje nuspojave. Ipak, zbog svojih prednosti sevofluran je u djece inhalacijski anestetik odabira. Sevofluran izaziva najmanju učestalost podražljivog učinka na respiratornu sluznicu. Zbog bronhodilatacijskog učinka može biti uspješno primijenjen u djece s astmom. Budući da kao i svi inhalacijski anestetici izaziva depresiju respiratorne funkcije, tijekom održavanja anestezije potrebno je asistiranje i praćenje disanja. Izofluran je dobar inhalacijski anestetik za održavanje anestezije koji se u djece ne može primjenjivati kao sredstvo uvoda u anesteziju zbog nadražljivog učinka na sluznicu. Dušikov oksidul ima hipnotički i analgetički učinak male snage pa se rabi kao pomoćno sredstvo pri općoj anesteziji.

TIVA (totalna intravenska anestezija) je poštena anesteziološka metoda kako za pacijenta tako i za osoblje. Odlikuje se brzim i ugodnim uvodom, manjom incidencijom poslijeoperacijske mučnine, povraćanja i poslijeoperacijskog delirija te hemodinamičkom stabilnošću (McCormack 2008; Chidambaran et al. 2015). Uključuje primjenu sedacijsko – hipnotičkog sredstva uz primjenu opioida te se ovisno o potrebi dodaje mišićni relaksator. Primjena u djece mlađe od godinu dana rezervirana je samo za anesteziologe s iskustvom u provođenju TIVA-e i u starije djece. Anestezija vođena ciljnom koncentracijom lijeka (TCI – *Target Controlled Infusion*) je računalno asistirana tehnika administriranja lijekova koja omogućuje postizanje željene koncentracije lijeka u plazmi bolesnika. Novi TCI – sustavi pružaju mogućnost teoretskog predviđanja koncentracije na mjestu djelovanja prije negoli

koncentracije u plazmi. Za prikaz i interpretaciju podataka dobivenih mjerenjem koncentracije lijeka u plazmi u ovisnosti o vremenu koriste se različiti farmakokinetički modeli (s obzirom na svojstva lijeka) te je organizam zamišljen kao skup odjeljaka. Odjeljci su anatomski različito smještene cjeline, ali sličnih svojstava: protoka krvi, afiniteta za lijek i postizanja ravnoteže distribucije. Utemeljeni sustav omogućuje doziranje lijeka s obzirom na dob, spol i tjelesnu masu. Odabrana (izračunana) ciljna vrijednost se održava sve dok je anesteziolog ne promijeni. Farmakokinetika propofola tako je već 1996. godine inkorporirana u TCI – sustav, a kasnije su postale dostupne sheme i za druge lijekove (primjerice, remifentanil i fentanil) (Jukić et al. 2013).

Najčešće rabljen intravenski anestetik za održavanje anestezije je propofol. Zbog prije navedenih pozitivnih učinaka (brz nastup i brz prekid djelovanja) lako ga je titrirati u djece i može se dobro kontrolirati. Nema dokaza o značajnijoj akumulaciji lijeka čak ni pri duljoj primjeni. S obzirom da propofol nema analgetski učinak, u bolnim postupcima mora biti kombiniran s analgeticima ili lokalnom anestezijom. U svrhu kontrole boli tijekom opće anestezije najbolje je dati opioide. Remifentanil (opioid ultrakratkog djelovanja) u kontinuiranoj infuziji je dobar izbor u kombinaciji s propofolom za kontrolu boli tijekom operacije (McCormack 2008). Sve se više koristi u anesteziji djece u zemljama u kojima je dostupan (Marsh & Hodkinson 2009). Zbog njegova kratkog djelovanja potrebno je osigurati adekvatnu poslijeoperacijsku analgeziju. Propofol ima antiemetičko djelovanje i rizik od postoperativne mučnine je smanjen na minimum. TIVA ima važnu ulogu kod djece koja su izložena ponavljajućim dijagnostičkim i terapijskim postupcima te apsolutno indicirana anesteziološka metoda u djece gdje postoji rizik za nastanak maligne hipertermije. Osim toga, propofol omogućuje intubaciju bez primjene mišićnih relaksatora zbog supresije laringealnih i faringealnih refleksa (Lerman & Jöhr 2009).

Ako se propofol rabi kao samostalno sredstvo u nekim postupcima kao što su CT, MRI, doza od 200-250 µg/kg/min izaziva potpuni gubitak svijesti. Uz primjenu opioida (za održavanje anestezije) doza je 100-200 µg/kg/min.

2.4. Uporaba opioida prilikom anesteziološkog postupka u djece

S obzirom na sve brojnija saznanja o masovnom stresnom odgovoru u djece prilikom kirurškog postupka, uporaba opioida danas je rutinska. Unatoč čestoj uporabi, valja imati na umu brojne nuspojave opioida poput mučnine, povraćanja, svrbeža, retencije urina, konstipacije. Nastanak respiracijske depresije je najozbiljnija nuspojava koju izazivaju opioidi, a sufentanil pokazao se opioidom koji najmanje utječe na njenu pojavu. Prednost uporabe opioida je održana hemodinamska stabilnost tijekom operacije. Upotrebljavaju se u premedikaciji, uvodu u anesteziju, održavanju anestezije te za perioperacijsku kontrolu boli. Mogući su mnogi putovi primjene u djece. Intravenska primjena tijekom operacije u djece s već postavljenim venskim putem je najjednostavnija. I pri pažljivoj primjeni, zbog nezrelosti opioidnih receptora u djece teško je predvidjeti nastanak komplikacija od kojih je svakako najozbiljnija depresija respiracije. U hitnim slučajevima nužna je dostupnost kisika i naloksona (antagonist opioida). Doza naloksona za reverziju učinka opioida je 5/10 µg/kg, a zbog kraćeg trajanja učinka naloksona u odnosu na opioide potrebno je ponoviti dozu ili ga primijeniti kao infuziju. Oralni i rektalni oblici opioida su također dostupni i rezervirani su za prijeoperacijsko razbolje, posebice ako venski put nije moguće uspostaviti. Supkutani ili intramuskularni način primjene je alternativa intravenskom, ali apsorpcija lijekova je sporija i teško je predvidjeti njihov učinak. Osim toga, za budno dijete to je bolan i stresan postupak. Ostali putovi primjene (sublingvalni, transdermalni, intranazalni) rezervirani su za specifične slučajeve ili kad drugi oblik lijeka nije dostupan (Homer et al. 2015). Općenito je u dječjoj populaciji sporija eliminacija lijekova koja u dobi od otprilike godinu dana doseže vrijednosti kao u odraslih. Najveće razlike stoga su prisutne u novorođenčadi, dok je u djece starije dobi ponašanje lijekova u organizmu približno jednako kao u odraslih.

U djece se od opioida najčešće rabe morfin te fentanil i njegovi derivati. U neonatalnoj dobi klirens morfina je snižen te je poluvijek eliminacije veći u odnosu na dojenčad i stariju djecu. Morfin je zlatni standard analgezije s kojim se uspoređuje djelovanje ostalih opioida. Pri ponavljanim dozama valja biti vrlo oprezan u novorođenčadi zbog nezrelosti jetrenih enzima koji sudjeluju u metabolizmu opioida i zbog smanjene ekskrecije bubrezima. Izaziva i otpuštanje histamina pa je u djece s astmom potrebna iznimno pažljiva primjena. Iako ima nepoželjne učinke, još uvijek se često primjenjuje u kontroli postoperativne boli u djece. Daje se u infuziji, a u ustanovama koje imaju mogućnost PCA ili NCA (patient/nurse control analgesia) to je preferirani način primjene morfina jer omogućuje najbolju kontrolu boli i sigurnost primjene čak i u novorođenčadi (Homer et al. 2015). Temeljem njegove široke uporabe i istraženosti, određene su i efektivne doze morfina koje neće uzrokovati nastanak nuspojava (Tablica 8) (Jukić et al. 2013). Zbog njegovog produljenog djelovanja u djece i

hemodinamičke nestabilnosti koju uzrokuje, danas ga zamjenjuje generacija sintetskih opioida.

Tablica 8. Doziranje morfina. Prema: Homer et al. (2015), str. 75

Način primjene	Doza
Titrirana loading doza iv.	Dodavati po 50 µg/kg, ponoviti do 4x
Bolus doze iv.	20 µg/kg po bolusu, ponoviti do postizanja učinka
Per os*	80 µg/kg svaka 4h (1 mjesec-1 godina) 200-400 µg/kg svaka 4h (>1 godina)
iv. ili supkutana infuzija	10-40 µg/kg/h
PCA	Bolus doza 10-20 µg/kg Lockout interval 5 min Background infuzija 0-4 µg/kg/h
NCA	Bolus doza 10-20 µg/kg Lockout interval 20-30 min Background infuzija 4-20 µg/kg/h **

*Može se dati novorođenčadi u dozi od 80 µg/kg, ali je moguća potreba za povećanjem intervala doziranja na 6h; dijete obavezno pratiti

**U novorođenčadi background doza se izostavlja da bi se smanjila mogućnost produljenog efekta morfina. To omogućuje osobi koja kontrolira analgeziju da koristi bolus dozu za titriranje analgezije i predvidi nastanak bolne epizode

Fentanil je opioid s vrlo dobro izraženim analgetskim i sedativnim djelovanjem. Može se rabiti kao analgetik ili anestetik. Danas je najčešće korišten opioid za u dječjoj anesteziji, posebice novorođenčadi, jer ima minimalne hemodinamičke učinke. Također ima manje utjecaja na gastrointestinalni sustav i retenciju urina u usporedbi s morfinom (Witt et al. 2016). Oko 80 do 100 puta je jači od morfina i stoga je izuzetno potentan analgetik. Zbog visoke liposolubilnosti početak djelovanja mu je brz, a djelovanje traje kratko (30-40 min). Može se primijeniti parenteralnim, inhalacijskim ili transmukoznim putem. Nije liberator otpuštanja histamina pa rjeđe uzrokuje hipotenziju. Moguća nuspojava je rigidnost mišića toraksa, rijetka pojava opisana već i pri malim dozama fentanila, kada je ponekad potrebna intubacija, relaksacija i mehanička ventilacija (Prakash et al. 2010; MacGregor & Bauman 1996). Opisana je pojava rigidnosti u nedonoščadi čak i davanjem fentanila majci tijekom poroda (Eventov-Friedman 2010). Pažljivim i polaganim iniciranjem može se umanjiti rizik nastanka ove nuspojave. Klinički učinak fentanila ostvaruje se dozom od 2-3 µg/kg u bolusu te dozom održavanja 1-3 µg/kg/h (Kliegman et al. 2015). Alfentanil je derivat fentanila koji ima 25% njegovog učinka, ali mu djelovanje nastupa četiri puta brže i traje kraće. Daje se infuzijom u dozi 15-50 µg/kg (0,5-1 µg/kg/min) (Jukić et al. 2013). Farmakokinetičke osobitosti omogućuju brzu kontrolu analgezije i buđenja iz anestezije. U dozi od 10 µg/kg i u kombinaciji s propofolom (2,5 mg/kg) može omogućiti endotrahealnu intubaciju bez upotrebe

mišićnog relaksansa. Remifentanil je ultrakratko djelujući opioid koji se koristi kao dodatan lijek u uvodu i održavanju intravenske anestezije (TIVA). Kao i alfentanil, u kombinaciji s propofolom omogućuje intubaciju bez uporabe mišićnih relaksatora. Zbog svoje esterske strukture hidroliziraju ga nespecifične tkivne i plazmatske esteraze. Sve se više primjenjuje u djece zbog svojih specifičnih farmakokinetičkih obilježja te se sve više istražuju njegovi potencijali, uključujući i njegov analgetski učinak (Sammartino et al. 2010; Marsh & Hodkinson 2009). Zbog brzog nastupa učinka dobar je za trenutno postizanje analgezije, ali zbog kratkotrajnog djelovanja ne pruža primjerenu poslijeoperacijsku analgeziju. Stoga se intraoperativno primjenjuje kontinuiranom infuzijom u uobičajenoj dozi od 0,1-0,5 µg/kg/min. Sufentanil je najjači opioid dostupan za kliničku uporabu. Ima 5 do 10 puta jači učinak od fentanila, a poslijeoperacijska respiracijska depresija manje je izražena u odnosu na fentanil (Bailey et al. 1990). Pokazao se i dobrim dodatnim lijekom u epiduralnoj analgeziji (doza 2 µg/kg/dan). Točno definirana doza sufentanila još uvijek se u djece ne može se jasno iščitati temeljem objavljenih podataka, ali preporuka je 0,5 µg/kg bolus doza s ponavljanjem sufentanila u dozi od 0,1 µg/kg (Jukić et al. 2013).

Od ostalih opioida rijetko su u upotrebi kodein, tramadol i meperidin. Kodein ostvaruje svoj učinak konverzijom u morfin u organizmu. Za to su odgovorni specifični jetreni enzimi koji u dječjoj dobi nisu dovoljno razvijeni, stoga je njegov analgetski učinak u djece upitan. Osim toga, smatra se da često uzrokuje i respiratornu depresiju. U nekim se zemljama njegova uporaba u djece ispod 12 godina ne preporučuje (Homer et al. 2015). Tramadol ima u odnosu na morfin samo 10-20% njegovog analgetskog učinka. Njegova uporaba u djece mlađe od godinu dana nije preporučljiva. Za razliku od drugih opioida rjeđe uzrokuje respiracijsku depresiju pa se može primijeniti u specifičnim slučajevima kada postoji rizik od opstrukcije dišnih puteva uslijed sedacije (Russel et al. 2013). Meperidin je postao zanimljiv kada se pokazalo da rjeđe uzrokuje respiratornu depresiju u djece nego morfin. Lijek je koji se može dati u kombinaciji s midazolamom u premedikaciji (0,5-1 mg/kg) za manje dijagnostičko - terapijske postupke kao što je primjerice endoskopija. Nije pogodan za dulju upotrebu jer se akumulira u obliku neurotoksičnog metabolita normeperidina. Interferira s brojnim lijekovima i smatra se da ima još nekolicinu nepoželjnih učinaka, stoga se danas njegova uporaba u pedijatrijskoj populaciji izostavlja u brojnim zemljama (Benner & Durham 2011).

Opioidi se rabe u premedikaciji najčešće u kombinaciji sa sedativima. Cilj opioidne premedikacije je postizanje osrednje sedacije, anksiolize i analgezije uz održanu hemodinamičku stabilnost. Rizik uporabe je predoziranje, izazivanje respiracijske depresije, mučnina i povraćanje. Najčešće se u te svrhe rabi fentanil koji se intravenski titrira do željene doze, a posebno je pogodno za djecu što se može primijeniti transmukozno. Za uvod u

anesteziju opiodi se rabe kako bi se izbjegla hemodinamička nestabilnost prilikom trahealne intubacije. Mala doza opioda smanjuje laringealni refleks te reducira dozu sedativa i hipnotika. Za održavanje anestezije rabe se u kombinaciji s inhalacijskim ili intravenskim anestheticima u sklopu TIVA-e. Fentanil i njegovi derivati reduciraju MAK (minimalnu alveolarnu koncentraciju) inhalacijskih lijekova. Postoje izvješća o redukciji do 90% uporabom alfentanila i remifentanila (Kato & Ikeda 1998; Chen et al. 2015). Ova su dva opioda također najbolji izbor za provođenje TIVA-e u kombinaciji sa sedacijsko-hipnotičkim agensima zbog brzog nastupa i kratkog trajanja djelovanja. U svrhu postoperativne analgezije se rabe u kontroli srednje do jake boli, najbolje kontinuirano putem infuzije ili PCA-crpke pri čemu su lijekovi izbora morfin, fentanil i sufentanil zbog svoje potentnosti. Najčešće se rabe zajedno s drugim neopiodnim analgeticima (Jukić et al. 2013; Kliegman et al. 2015).

2.5. Uporaba mišićnih relaksatora prilikom anesteziološkog postupka u djece

Ovisno o potrebi kirurškog liječenja i za olakšavanje endotrahealne intubacije daju se intravenski male doze neuromišićnih blokatora. Treba istaknuti da su to ionizirane molekule koje slabo prolaze kroz membranu stanice te se zadržavaju u izvanstaničnoj tekućini (volumen distribucije).

Danas se u anesteziji djece najčešće rabe nedepolarizirajući mišićni relaksatori. Od depolarizirajućih u uporabi je jedino sukcinilkolin. Zbog brojnih nuspojava FDA (US Food and Drug Administration) ga je 1994. godine proglasila nesigurnim za uporabu u dječjoj populaciji osim u posebnim hitnim situacijama (potreba za hitnom intubacijom i nastanak laringospazma), a intramuskularnu primjenu ograničila samo kada intravenski pristup nije moguć (Meakin 2007). U tim specifičnim situacijama je neizostavan lijek zbog svog iznimno brzog nastupa djelovanja (30 do 45 sekundi). Hidrolizira se plazmatskom kolinesterazom o čijoj aktivnosti izravno ovisi duljina trajanja neuromišićne blokade. Uzrokuje niz neželjenih pojava: postoperativna bol (mišićni spazam), hiperkalemija, maligna hipertermija, povišenje intrakranijalnog, intraokularnog tlaka, bradikardija, aritmije, hipotenzija, mioglobinurija i oštećenje bubrega (Meakin 2007; Kliegman et al. 2015; Nelson 592). Spazam masetera može biti prvi znak maligne hipertermije. Zloćudna hipertermija se u djece najčešće pojavljuje s pridruženim bolestima mišićno – skeletnog sustava te u genski predodređenim obiteljima. Obilježavaju ju tahikardija, porast tjelesne temperature, generalizirana ukočenost, cijanoza. Nastaje zbog poremećaja u metabolizmu kalcija, a nastupa minutama ili satima nakon djelovanja lijekova „okidača“ (najčešće kombinacija inhalacijskih anestetika i sukcinilkolina). U takvim situacijama nužno je prekinuti davanje lijekova, hiperventilirati dijete čistim kisikom, dati fiziološku otopinu te primijeniti dantrolen koji inhibira izlazak iona kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma. Početna je doza dantrolena 2,5 mg/kg iv, a slijede doze od 1-2

mg/kg u intervalima od 45 minuta do potpune kontrole kliničkih simptoma (nakon toga se nastavlja s dozom 1-2 mg/kg svakih 6-8 sati). Hiperkalemija je također opasna nuspojava kod djece s opeklinama, traumom i mišićnom distrofijom, uzrokuje aritmije koje mogu rezultirati srčanim zastojem. Bradikardija je češća nuspojava u djece te se u tim slučajevima daje atropin ili glikopirolat. Zbog veće količine izvanstanične tekućine i time većeg volumena distribucije, u najranijoj dobi daju se doze sukcinilkolina veće nego u odraslih (3 mg/kg iv. novorođenčad i dojenčad, 2mg/kg iv. djeca).

Zbog navedenih se nuspojava sukcinilkolina prilikom održavanja anestezije koriste lijekovi iz skupine nedepolarizirajućih mišićnih relaksatora. Razvoj neuromišićne ploče nije završen nakon rođenja, a sazrijevanje neuromišićnog prijenosa odvija se tijekom prvih mjeseci života. Stoga je osjetljivost svakog djeteta na uporabu relaksatora individualna te tako treba i pristupiti. Nedepolarizirajuće relaksatore možemo podijeliti na temelju trajanja učinka i na temelju kemijske strukture. Prva podjela dijeli ih na kratko, srednje dugo i dugodjelujuće relaksatore, dok ih druga svrstava u dvije skupine: aminosteroidnu i benzilizokinolonsku (Tablica 9). Aminosteroidna se veže uz nuspojave kao što su tahikardija i hipertenzija, dok se uz benzilizokinolonsku skupinu vežu oslobađanje histamina i hipotenzija.

Tablica 9. Podjela mišićnih relaksatora koji se koriste u dječjoj anesteziji. Prema: Jukić et al. (2013), str. 138

Lijek	Kemijska skupina	Farmakološke osobine
Sukcinilkolin	Dikolin – ester	Ultrakratkog učinka, depolarizirajući
Atrakurij	Benzilizokinolon	Srednje dugog djelovanja, nedepolarizirajući
Pankuronij	Aminosteroid	Dugog djelovanja, nedepolarizirajući
Rokuronij	Aminosteroid	Srednje dugog djelovanja, nedepolarizirajući
Vekuronij	Aminosteroid	Srednje dugog djelovanja (u novorođenčadi dugog), nedepolarizirajući

Kratkodjelujući nedepolarizirajući relaksatori nisu dostupni na europskom tržištu. Za uporabu u dječjoj populaciji rabe se atrakurij, pankuronij, rokuronij i vekuronij. Atrakurij je predstavnik benzilizokinolonske skupine što znači da su mu glavne nuspojave vezane uz oslobađanje histamina (hipotenzija, tahikardija, bronhospazam). Zbog kraćeg djelovanja lijek je izbora za kraće zahvate. Početna intubacijska doza mu je 0,6-0,8 mg/kg. Pankuronij, prototip aminosteroida, ima vagolitičko i simpatomimetičko djelovanje i može dovesti do porasta srčane frekvencije i srčanog tlaka. Zbog tih je svojstava koristan kod bolesnika u šoku ili s volumnim deficitom. Također, zbog toga što je dojenčad sklonija bradikardiji, vagolitički

učinak pankuronija se smatra prednošću. Uobičajena intubacijska doza je 0,1-0,15 mg/mg, a trajanje djelovanja mu je 60 do 75 minuta. Vekuronij je demetilirani pankuronij i ima veći volumen distribucije u novorođenčadi nego u djece i odraslih. Zbog toga je i dulje vrijeme eliminacije te se vekuronij u novorođenčadi smatra relaksatorom dugog djelovanja (blokada u novorođenčadi traje 1h u odnosu na djecu kad je 18 minuta) (Jukić et al. 2013). Doza za intubaciju je 100 µg/kg i rabi se u operacijama koje traju dulje od 40 minuta (Kliegman et al. 2015.) Rokuronij je izvedenica vekuronija s puno bržim nastupom djelovanja i kraćim trajanjem. Stoga je za kraće operacije rokuronij (uz atrakurij) lijek izbora. Doza mu je 0,6-1,2 mg/kg, pri čemu se doze u gornjoj granici rabe za brzu intubaciju kada je potrebno izbjeći uporabu sukcinilkolina. U nekoliko kliničkih studija pokazalo se kako doza rokuronija od 0,6 mg/kg omogućuje intubaciju u 100% djece unutar 60 sekundi te je ozbiljna alternativa sukcinilkolinu (Meakin 2007). Intubacijske doze i doze održavanja prikazane su u Tablici 10. (Jukić et al. 2013, Kliegman et al. 2015, Butterworth et al. 2013).

Tablica 10. Neuromišićni relaksatori – intubacijske doze i doze održavanja. Prema: Jukić et al. (2013), str. 891

Lijek	Intubacijska doza (mg/kg)	Doza održavanja (mg/kg)
Sukcinilkolin	2	
Atrakurij	0.6-0.9	0.2
Pankuronij	0.1	0.04-0.06
Vekuronij	0.07-0.1	0.02
Rokuronij	0.6-1.2	0.15

Ako postoji bilo kakav ostatak učinka mišićne blokade, nužno je učiniti reverziju po završetku anestezije. Ona se uspješno postiže neostigminom (35-50 µg/kg) za reverziju učinka nedepolarizirajućih mišićnih relaksatora. Neostigmin je reverzibilni inhibitor acetilkolinesteraze pa je prije njegove primjene potrebno spriječiti muskarinski učinak primjenom atropina (20 µg/kg) ili glikopirolata (10 µg/kg). Sugamadeks je novo sredstvo za reverziju neuromuskularnog bloka koji unutar nekoliko minuta od početka primjene inkapsulira i veže steroidnu jezgru neuromišićnog blokatora. Podatci o primjeni u djece još uvijek su rijetki, ali dosadašnje studije pokazuju uglavnom pozitivne rezultate (Plaud et al. 2009; Kara et al. 2014). Za kratkodjelujuće relaksatore reverzija nije potrebna.

3. REGIONALNA ANESTEZIJA

U današnje vrijeme regionalna anestezija se sve više primjenjuje, posebice regionalna anestezija vođena ultrazvukom. Ultrazvučne metode pretrage omogućuju izravan uvid u mjesto primjene lokalnih anestetika i olakšavaju sigurnu primjenu bloka (Tsui et al. 2010; Suresh et al. 2014). Regionalna anestezija osigurava izvrsnu analgeziju tijekom kirurškog zahvata kao i u ranom poslijeoperacijskom razdoblju (Lako et al 2009; Bösenberg et al. 2011).

Izbor anesteziološke tehnike ovisi o dobi i općem stanju djeteta, iskustvu anesteziologa, kao i suglasnosti i odluci roditelja te samog djeteta. Stoga se, ovisno o situaciji, regionalna anestezija primjenjuje u općoj anesteziji, sedaciji ili u potpuno budnog djeteta. U novorođenčadi i manje djece najčešće se primjenjuje u kombinaciji s inhalacijskom anestezijom. Doprinos regionalne anestezije je primjena manjih doza inhalacijskih anestetika, što ima brojne druge prednosti (smanjena potreba za uporabom mišićnih relaksatora, brže buđenje, brži povratak apetita i smanjen rizik uobičajenih komplikacija u općoj anesteziji) (Polaner & Drescher 2011; Boretzky 2014). Utjecaj koji opći anestetici imaju na mozak u razvoju je problem koji je privukao sve veći interes i vrijedi ga uzeti u obzir. Nekoliko studija na štakorima i primatima pokazalo je da anestetici (agonisti NMDA receptora, antagonisti GABA receptora) možda imaju utjecaj na indukciju apoptoze neurona u nezrelom mozgu (Mellon et al. 2007; Sanders & Davidson 2009; Perouansky & Hemmings 2009; Sun 2010). Stoga se svako smanjenje potrebne doze anestetika u općoj anesteziji (pa tako i provođenje regionalne anestezije) smatra prednošću.

U djece do 8 godina primjena regionalnih anestetika pokazala se iznimno sigurnom za hemodinamičku stabilnost (Oberlander et al. 1995; Larousse et al. 2007; Galante et al. 2008). Ostale prednosti uključuju manju potrebu za poslijeoperacijskom ventilacijskom podrškom, kraći boravak u JIL-u i inhibicija neuroendokrinog stresnog odgovora (Murat et al. 1988; Bosenberg et al. 1992; Wolf et al. 1993).

Kontraindikacije za postupak regionalne anestezije jesu anomalije kralješnice ili kralješničke moždine, koagulopatije ili antikoagulantno liječenje, infekcije mjesta punkcije ili odbijanje roditelja ili djeteta. Relativne kontraindikacije su hidrocefalus, povišeni intrakranijski tlak, konvulzije ili psihomotorički poremećaji.

Komplikacije regionalne anestezije su relativno rijetke (procjenjuje se 1:1000) (Polaner & Drescher 2011; Ecoffey et al. 2010). Pri tome je najčešća komplikacija punkcija dure prilikom provođenja lumbalnog epiduralnog bloka i sakralnog epiduralnog bloka. Rjeđe nastaju zbog intravaskularne primjene anestetika. Intratekalnom primjenom nastaje potpuna spinalna anestezija, a intravaskularna primjena dovodi do komplikacija kao što su epileptički status, toničko – klonički grčevi ili prolazne srčane aritmije sve do srčanog zastoja. Zbog navedenih

komplikacija potrebno je uvijek naglasiti važnost provjere položaja igle prije i tijekom davanja lijeka. Od ostalih komplikacija, ovisno o anesteziološkoj tehnici, mogu nastati hematomi ili infekcije na mjestu primjene, punkcija sakruma ili rektuma, slabost donjih udova ili retencija urina (Jukić et al. 2013).

U dječjoj anesteziji od lokalnih anestetika najčešće se rabe lidokain, bupivakain, levobupivakain i ropivakain. Lidokain je lokalni anestetik amidnog tipa s relativno brzim nastupom djelovanja (3 do 5 min). Rabi se u obliku spreja za anesteziju sluznice usne šupljine, ždrijela ili nosa, a u obliku gela za anesteziju sluznice uretre. Za infiltraciju se koristi 1%-tna otopina lidokaina, često s adrenalinom u omjeru 1:200 000 za vazokonstrikciju i produljenje djelovanja. Ta se otopina ne smije rabiti na mjestima krajnje opskrbljenosti arterijama (uška, prsti, penis). Maksimalna doza lidokaina je 5 mg/kg. Za dugotrajniju analgeziju rabi se bupivakain, 0.25% ili 0,5% do maksimalne doze od 2 mg/kg. Bupivakain je dugo godina bio lijek izbora u regionalnoj anesteziji u dječjoj populaciji, međutim nosi rizik kardiotsičnosti. Zato su danas prisutni noviji lokalni anestetici levobupivakain (S-enantiomer bupivakaina) i ropivakain koji su manje toksični i omogućuju dulje trajanje anestezije uz manju motoričku blokadu (Breschan et al. 2015; da Conceicao 1999; Scott et al. 1989). Primjenjuju se u različitim koncentracijama (ovisno o potrebi za diferencijalnom blokadom simpatičkog, senzoričkog ili motoričkog odgovora): levobupivakain 0.125%, 0.25%, 0.5%, ropivakain 0.2%, 0.475%, 0.75%. Ropivakain se ne preporučuje u izvedbi penilnog bloka kao ni digitalnih blokova zbog svog vazokonstriktivnog učinka (Timponi et al. 2006). Maksimalne doze za oba lijeka su 2 do 2,5 mg/kg (Butterworth et al. 2013; Jukić et al. 2013). Gotovo dvije trećine postupaka regionalne anestezije odnosi se na neuroaksijalne, odnosno kaudalne blokove. Dije se na jednokratne (single shot) metode i kontinuirane (uz primjenu katetera). Kaudalni blokovi pokazali su se korisnima u brojnim vrstama operacija u području ispod razine pupka za kontrolu boli tijekom i nakon operacije (Shanthanna et al. 2014; Lako et al. 2009). Valja naglasiti da nakon rođenja kralješnička moždina završava na razini L3, a duralna vreća na S3-4 te doseže položaj kao u odrasluga (S1-2) u dobi od godinu dana. Kaudalni blok izvodi se najčešće u općoj anesteziji, iako se u novorođenčadi i dojenčadi preporučuje izvođenje uz prethodnu primjenu EMLA kreme (mješavina 2,5% prilokaina i 2,5% lidokaina) na mjestu punkcije (40-60 min prije zahvata) te sedaciju midazolamom (Jukić et al. 2013). Za provođenje epiduralne anestezije u epiduralni se prostor uz lokalne anestetike iniciraju i brojni adjuvantni lijekovi s ciljem produljenja trajanja učinka živčane blokade (Tablica 11). Uporaba adjuvantnih lijekova ne preporučuje se za djecu do 6 mjeseci starosti. Davanje opioida i klonidina kao adjuvantnih lijekova produljuje analgetski učinak regionalne anestezije (Constant et al. 1998). Subarahnoidalna (spinalna) anestezija provodi se u slučajevima kada kaudalni blok nije moguće uspostaviti. Punkcija se izvodi na razini L4-5. U tablici 12 prikazane su doze anestetika za neuroaksijalne blokove.

Tablica 11. Aditivi za epiduralnu anesteziju. Prema: Jukić et al. 2013, str.934

Aditiv	Jednokratna primjena
Adrenalin 1:200 000	5 µg/mL
Fentanil	1 µg/kg
Ketamin	0,5 mg/kg
Klonidin	2 µg/kg
Morfin	0.05 – 0,1 mg/kg
Midazolam	0.5 mg/kg
Tramadol	0.2 mg/kg

Tablica 12. Doze lokalnih anestetika za neuroaksijalne blokove. Prema: Jukić et al. 2013

Kaudalna anestezija	Epiduralna anestezija	Subarahnoidalna anestezija
0.25 % levobupivakaina ili 0.2 % ropivakaina od 1 ml/kg tjelesne mase	<ul style="list-style-type: none"> – Torakalni blok: 0.25 % levobupivakaina ili 0.2 % ropivakaina 0.3-0.5 ml/kg tjelesne mase, bolus – Lumbalni blok: 0.25 % levobupivakaina ili 0.2 % ropivakaina 0.7 ml/kg tjelesne mase, bolus – Kontinuirana primjena 0.2- 0.4 mg/kg/h 	<ul style="list-style-type: none"> – 0.5 % levobupivakaina 0.3 ml + 0.1 ml/kg tjelesne mase za djecu s više od 2 kg – 0.5 % levobupivakaina 1,25 mg/kg tjelesne mase u novorođenčadi

Periferni blokovi živaca čine tek nešto više od trećine postupaka regionalne anestezije u djece. Najčešći razlog tomu jest nedostatak opreme (UZV) i iskustva anesteziologa. Uporaba ultrazvuka i u ovim blokovima je zlatni standard. Dije se na blokove gornjih i donjih udova, te na blokove trupa. Prednost periferne nervne blokade je što dijete ne mora biti natašte, odnosno ne odgađa se bolni postupak ili kirurški zahvat nekoliko sati, a dobra je i poslijeoperacijska analgezija.

ZAKLJUČAK

Anestezija djece razlikuje se od anestezije odraslih brojnim anatomskim, fiziološkim i psihičkim osobitostima od novorođenačke dobi do adolescencije, kao i mogućim različitim pratećim bolestima i primjerenom kirurškom liječenju. Praktički svi lijekovi koji se primjenjuju u odraslih primjenjuju se i u djece, ali su prilagođeni osobitostima djece pojedinih dobnih skupina. Kliničko istraživanje lijekova u djece je ograničeno etičkim pitanjima, tehničkim preprekama te dopusnicom roditelja i stoga se doza mnogih lijekova u anesteziji djece zasniva na izvedenim dozama odraslih osoba i kliničkom iskustvu anesteziologa.

Priprema djeteta za anesteziju započinje prije same anestezije kratkim druženjem s djetetom i obitelji. Ponašanje djeteta s obzirom na uzrast i individualne karakteristike odredit će odluku anesteziologa o premedikaciji. Ako se ostvari ozračje povjerenja (sukladno dobi djeteta) premedikacija može biti posve nepotrebna. Uobičajena je premedikacija sedativima, daje se uglavnom nakon 6. mjeseca života, dok se novorođenčadi ne daje. Najčešće se daju benzodiazepini (midazolam) oralnim putem 20-ak minuta prije uvoda u anesteziju.

Ovisno o dobi djeteta, kirurškom zahvatu i eventualnim bolestima djeteta, anesteziolog će odabrati tip anestezije. U praksi se u dojenčadi i male djece najčešće rabi inhalacijski uvod u anesteziju, dok se starijoj djeci daje mogućnost odabira. Inhalacijski uvod postiže se sevofluranom u mješavini plinova kisika i dušikova oksidula. Izofluran kao ni desfluran ne mogu se rabiti za inhalacijski uvod u anesteziju zbog svojih iritabilnih svojstava. Najčešće se kao sredstva za intravensku indukciju rabe propofol, tiopental ili etomidat.

Održavanje anestezije inhalacijskim putem zasniva se na balansiranoj anesteziji koja podrazumijeva uporabu inhalacijskog anestetika uz dodavanje opioida tijekom kirurškog zahvata. Zbog svojih prednosti sevofluran je u djece inhalacijski anestetik izbora, a mogu se dati i izofluran ili desfluran. TIVA (totalna intravenska anestezija) je poštena anesteziološka tehnika kako za dijete tako i za osoblje. TIVA uključuje primjenu sedacijsko-hipnotičkog sredstva (anestetika) i analgetika (opioida) uz pridodan mišićni relaksator (prema potrebi kirurškog zahvata). TCI (*Target Controlled Infusion*) je računalno omogućuje anesteziologu da postigne ciljanu koncentraciju lijeka u plazmi bolesnika. Utemeljeni sustav omogućuje primjenu određene doze lijeka s obzirom na dob, tjelesnu masu i spol. Novi TCI – sustavi pružaju mogućnost predviđanja koncentracije na mjestu djelovanja prije nego koncentracije u plazmi. Propofol je anestetik koji se najčešće rabi za intravensko održavanje anestezije. Farmakokinetika propofola kao i remifentanila i fentanila inkorporirane su u TCI – sustav. Ako je tijekom kirurškog postupka potrebna mišićna blokada, dajemo neuromišićne relaksatore. U tu se svrhu rabe nedepolarizirajući mišićni relaksatori (atrakurij, pankuronij, vekuronij, rokuronij), dok se jedini depolarizirajući mišićni relaksator suksinilkolin rabi samo u

slučajevima kada je potrebna hitna intubacija (rizik od aspiracije zbog regurgitacije) ili nastanka laringospazma. Zbog brojnih nuspojava u ostale svrhe se ne upotrebljava.

Strategija primjene opioida u djece promijenila se spoznajom o masivnom stresnom odgovoru na kirurško liječenje te je njihova uporaba danas rutinska. Primjena svih opioida nosi rizik nastanka respiracijske depresije. Najčešće se koriste morfin te fentanil i njegovi derivati (alfentanil, remifentanil, sufentanil), od kojih je sufentanil najpotentniji te uzrokuje manju respiracijsku depresiju.

Regionalna anestezija omogućuje dobru analgeziju tijekom kirurškog zahvata kao i u ranom poslijeoperacijskom razdoblju. Uporaba ultrazvučnih metoda omogućuje izravan uvid u mjesto primjene lokalnih anestetika što smanjuje rizik od komplikacija i omogućuje primjenu bitno manje doze lijeka. U novorođenčadi i male djece primjenjuje se najčešće u kombinaciji s općom anestezijom. Gotovo dvije trećine postupaka jesu neuroaksijalni, najvećim dijelom kaudalni blokovi. Lako i sigurno se primjenjuju za kirurške zahvate ispod pupka. Periferni blokovi živaca čine tek nešto više od trećine ukupnih postupaka regionalne anestezije u djece. Anestetici izbora za regionalnu anesteziju u djece jesu lidokain, a za dulje zahvate levobupivakain i ropivakain.

LITERATURA

1. Abdollahi MH, Foruzan-Nia K, Behjati M, Bagheri B, Khanbabayi-Gol M, Dareshiri S, Pishgahi A, Zarezadeh R, Lotfi-Naghsh N, Lotfi-Naghsh A, Naghavi-Behzad M (2014) The effect of preoperative intravenous paracetamol administration on postoperative fever in pediatrics cardiac surgery. *Niger Med J.* 55(5):379-83
2. Bailey PL, Streisand JB, East KA, East TD, Isern S, Hansen TV, Rozendaal FW, Pace NL, Stanley TH (1990) Differences in Magnitude and Duration of Opioid-Induced Respiratory Depression and Analgesia with Fentanyl and Sufentanil. *Anesth Analg* 70: 8-15
3. Benner KW, Durham SH (2011) Meperidine Restriction in a Pediatric Hospital. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 16(3):185–190
4. Berlin CM (2013) Principles of Drug Treatment in Children. The Merck Manuals. <http://www.merckmanuals.com/professional/pediatrics/principles-of-drug-treatment-in-children>. (9.2.2016.)
5. Blayney MR, Malins AF, Cooper GM (1999) Cardiac arrhythmias in children during outpatient general anaesthesia for dentistry: a prospective randomised trial. *Lancet* 354(9193):1864-6
6. Boretsky KR (2014) Regional anesthesia in pediatrics: marching forward. *Curr Opin Anaesthesiol.* 27(5): 556-60
7. Bosenberg AT, Hadley GP, Wiersma R (1992) Oesophageal atresia: caudothoracic epidural anaesthesia reduces the need for postoperative ventilatory support. *Paediatr Surg Int* 7: 289–291
8. Bösenberg AT, Jöhr M, Wolf AR (2011) Pro con debate: the use of regional vs systemic analgesia for neonatal surgery. *Paediatr Anaesth.* 21(12):1247-58
9. Breschan C, Jost R, Krumpolz R, Schaumberger F, Stettner H, Marhofer P, Likar R (2005) A prospective study comparing the analgesic efficacy of levobupivacaine, ropivacaine and bupivacaine in pediatric patients undergoing caudal blockade. *Paediatr Anaesth.* 15(4):301-6
10. Buck ML (2011) Intravenous Acetaminophen Use in Infants and Children. *Pediatr Pharm* 17(4). http://www.medscape.com/viewarticle/742445_7 (11.3.2016.)
11. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD (2013) Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology Fifth Edition. New York, United States: McGraw-Hill Education: 877-895
12. Chen BZ, Chu QJ, Yu JR, Yao YS, Tan L (2015) The effect of remifentanyl on the minimum alveolar concentration of isoflurane in children. *J Clin Anesth* doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2015.03.026>

13. Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A (2015) Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation. *CNS Drugs* 29(7): 543-63
14. Constant I, Gall O, Gouyet L, Chauvin M, Murat I (1998) Addition of clonidine or fentanyl to local anaesthetics prolongs the duration of surgical analgesia after single shot caudal block in children. *Br J Anaesth.* 80(3):294-8
15. Costi D, Cyna AM, Ahmed S, Stephens K, Strickland P, Ellwood J, Larsson JN, Chooi C, Burgoyne LL, Middleton P. (2014) Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database Syst Rev*;9:CD007084. doi: 10.1002/14651858.CD007084.pub2.
16. Cravero JP, Beach M, Thyr B, Whalen K (2003) The Effect of Small Dose Fentanyl on the Emergence Characteristics of Pediatric Patients After Sevoflurane Anesthesia Without Surgery. *Anesth Analg* 97:364 –7
17. Da Conceicao MJ, Coelho L, Khalil M (1999) Ropivacaine 0.25% compared with bupivacaine 0.25% by the caudal route. *Paediatr Anaesth.* 9(3):229-33
18. Dicker A, Ohlson KBE, Johnson L, Cannon B, Lindahl SGE, Nedergaard J (1995) Halothane selectively inhibits nonshivering thermogenesis: Possible implications for thermoregulation during anesthesia of infants. *Anesthesiology* 82:491–501
19. Duggan ST, Scott LJ (2009) Intravenous Paracetamol (Acetaminophen). *Drugs* 69 (1): 101-113
20. Dunn LT (2002) Raised intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73(Suppl I):i23–i27
21. Ecoffey C, Lacroix F, Giaufré E, Orliaguet G, Courrèges P (2010) Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF). *Paediatr Anaesth.* 20(12):1061-9
22. Epstein RH, Mendel HG, Guarnieri KM, Staudt SR, Lessin JB, Marr AT (1995) Sevoflurane versus halothane for general anesthesia in pediatric patients: a comparative study of vital signs, induction, and emergence. *J Clin Anesth.* 7(3):237-44
23. Eventov-Friedman S, Rozin I, Shinwel ES (2010) Case of chest-wall rigidity in a preterm infant caused by prenatal fentanyl administration. *Journal of Perinatology* 30: 149–150
24. Galante D, Pellico G, Meola S, Caso A, de Capraris A, Milillo R, Mirabile C, Olivieri M, Cinnella G, Dambrosio M (2008) Hemodynamic effects of levobupivacaine after pediatric caudal anesthesia evaluated by transesophageal doppler. *Pediatr Anaesth* 18: 1066–1074

25. Homer R, Walker I, Bell G (2015) Update in anaesthesia: Paediatrics Special Edition - Volume 30. World Federation of Societies of Anaesthesiologists.
26. Joo HS, Perks WJ (2000) Sevoflurane Versus Propofol for Anesthetic Induction: A Meta-Analysis. *Anesth Analg* 91:213–9
27. Jukić M, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, Kvolik S (2013) Klinička anesteziologija. *Medicinska naklada*: 882-945
28. Kara T, Ozbagriacik O, Turk HS, Isil CT, Gokuc O, Unsal O, Seyhan E, Oba S (2014) Sugammadex versus neostigmine in pediatric patients: a prospective randomized study. *Rev Bras Anesthesiol.* 64(6): 400-5
29. Katoh T, Ikeda K (1998) The Effects of Fentanyl on Sevoflurane Requirements for Loss of Consciousness and Skin Incision. *Anesthesiology* 88:18-24
30. Kliegman RM, Stanton B, St.Geme J, Schor N.F (2015) Nelson Textbook of Pediatrics 20th Edition. Elsevier: 392-439
31. Kornetsky S (2012) Research Blood drawing Guidelines. Boston: Children's hospital.
32. Lako SJ, Steegers MA, van Egmond J, Gardeniers J, Staals LM, van Geffen GJ (2009) Incisional Continuous Fascia Iliaca Block Provides More Effective Pain Relief and Fewer Side Effects than Opioids After Pelvic Osteotomy in Children. *Anesth Analg.* 109(6):1799-803
33. Larousse E, Asehnoune K, Dartayet B, Albaladejo P, Dubousset AM, Gauthier F, Benhamou D (2002) The hemodynamic effects of pediatric caudal anesthesia assessed by esophageal Doppler. *Anesth Analg.* 94(5):1165-8
34. Lerman J, Jöhr M (2009) Inhalational anesthesia vs total intravenous anesthesia (TIVA) for pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth* 19: 521–534
35. MacGregor DA, Bauman LA (1996) Chest Wall Rigidity During Infusion of Fentanyl in a Two-Month-Old Infant After Heart Surgery. *Journal of Clinical Anesthesia* 8:251-254
36. Marsh DF, Hodkinson B (2009) Remifentanil in paediatric anaesthetic practice. *Anaesthesia* 64,:301–308
37. Marsh DF, Hodkinson B (2009) Remifentanil in paediatric anaesthetic practice. *Anaesthesia* 64: 301–308
38. McCormack JG (2008) Total intravenous anaesthesia in children. *Current Anaesthesia & Critical Care* 19 (5-6): 309-314
39. McNamara PJ, Alcorn J (2002) Protein Binding Predictions in Infants. *AAPS PharmSci* 4(1):E4
40. Meakin GH (2007) Neuromuscular blocking drugs in infants and children. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 7(5): 143-147
41. Mellon RD, Simone AF, Rappaport BA (2007) Use of anesthetic agents in neonates and young children. *Anesth Analg.* 104(3): 509-20

42. Murat I, Walker J, Esteve C, Nahoul K, Saint-Maurice C (1988) Effect of lumbar epidural anaesthesia on plasma Cortisol levels in children. *Can J Anaesth* 35: 20-4
43. Oberlander TF, Berde CB, Lam KH, Rappaport LA, Saul JP (1995) Infants tolerate spinal anesthesia with minimal overall autonomic changes: analysis of heart rate variability in former premature infants undergoing hernia repair. *Anesth Analg.* 80(1):20-7
44. Ohlson KBE, Lindahl SGE, Cannon B, Nedergaard J (2003) Thermogenesis Inhibition in Brown Adipocytes Is a Specific Property of Volatile Anesthetics. *Anesthesiology* 98:437–48
45. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, Greenaway CL, Bray RJ, Smith PJ, Waldmann CS, Verghese C (1992) Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 305(6854): 613-6
46. Pedersen RS, Bayat A, Steen NP, Jacobsson ML (2013) Nitrous oxide provides safe and effective analgesia for minor paediatric procedures--a systematic review. *Dan Med J.* 60(6):A4627
47. Perouansky M, Hemmings HC (2009) Neurotoxicity of general anesthetics. *Anesthesiology* 11: 1365–1371
48. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J, Stoddart PA, van Kuijk JH, Hermens Y, Mirakhur RK (2009) Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 110(2): 284-94
49. Polaner DM, Drescher J (2011) Pediatric regional anesthesia: what is the current safety record?. *Paediatr Anaesth* 21(7): 737-42
50. Prakash S, Mehra V, Gogia AR (2010) Fentanyl Induced Rigidity in an Infant. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 26(4): 567–568
51. Redhu S, Jalwal GK, Saxena M, Shrivastava OP (2010) A Comparative Study of Induction, Maintenance and Recovery Characteristics of Sevoflurane and Halothane Anaesthesia in Pediatric Patients (6 months to 6 years). *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2010 Oct;26(4):484-7
52. Russel P, von Ungern-Sternberg BS, Schug SA (2013) Perioperative analgesia in pediatric surgery. *Curr Opin Anesthesiol* 26:420–427
53. Sammartino M, Garra R, Sbaraglia F, de Riso M, Continolo N (2010) Remifentanyl in children. *Paediatr Anaesth* 20: 246–255
54. Sanders RD, Davidson A (2009) Anesthetic-induced neurotoxicity of the neonate: time for clinical guidelines? *PediatrAnesth* 19: 1141-6
55. Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GM, Bloomfield P, Lundh R (1989) Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg.* 69(5):563-9

56. Shanthanna H, Singh B, Guyatt G (2014) A Systematic Review and Meta-Analysis of Caudal Block as Compared to Noncaudal Regional Techniques for Inguinal Surgeries in Children. *BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 890626: doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/890626>
57. Son JS, Jang E, Oh MW, Lee JH, Han YJ, Ko S (2015) A comparison of postoperative emergence agitation between sevoflurane and thiopental anesthesia induction in pediatric patients. *Korean J Anesthesiol* 68(4): 373–378
58. Sorbo S, Hudson RJ, Loomis JC (1984) The pharmacokinetics of thiopental in pediatric surgical patients. *Anesthesiology* 61(6):666-70
59. Sun L (2010) Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development *Br J Anaesth.*; 105(Suppl 1): i61–i68
60. Suresh S, Sawardekar A, Shah R (2014) Ultrasound for Regional Anesthesia in Children. *Anesthesiology Clin* 32: 263–279
61. Timponi CF, Oliveira NE, Arruda RM, Meyrelles SS, Vasquez EC (2006) Effects of the local anaesthetic ropivacaine on vascular reactivity in the mouse perfused mesenteric arteries. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 98(5):518-20
62. Tsui BCH, Suresh S (2010) Ultrasound Imaging for Regional Anesthesia in Infants, Children, and Adolescents. *Anesthesiology* 112: 473–92
63. Van Hoff SL, O'Neill ES, Cohen LC, Collins BA (2015) Does a prophylactic dose of propofol reduce emergence agitation in children receiving anesthesia? A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth* 25(7): 668-676
64. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N (2003) The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med.* 29(9): 1417-25
65. Witt N, Coynor S, Edwards C, Bradshaw H (2016) A Guide to Pain Assessment and Management in the Neonate. *Curr Emerg Hosp Med Rep* 4:1–10
66. Wolf AR, Eyres RL, Laussen PC, Edwards J, Stanley IJ, Rowe P, Simon L (1993) Effect of extradural analgesia on stress responses to abdominal surgery in infants. *Br J Anaesth.* 70(6): 654-60

ŽIVOTOPIS

Zovem se Simona Milić. Rođena sam u Slavonskom Brodu (Republika Hrvatska) 29. veljače 1991.godine. Tamo završavam osnovnu školu i 2005.godine upisujem Gimnaziju Matija Mesić (prirodoslovno – matematički smjer). Gimnaziju završavam 2009.godine kada započinjem studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, koji završavam 2016.godine. Govorim engleski jezik.