

# Djelovanje intravenskih anestetika na moždani protok krvi

---

**Tripković, Marko**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:452178>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-10**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marko Tripković**

**DJELOVANJE  
INTRAVENSKIH ANESTETIKA  
NA MOŽDANI PROTOK KRVI**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2017.**

**MARKO TRIPKOVIĆ**

**DJELOVANJE  
INTRAVENSKIH ANESTETIKA  
NA MOŽDANI PROTOK KRVI**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC – a Zagreb, pod vodstvom doc dr sc Ante Sekulića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

## **SAŽETAK**

### **DJELOVANJE INTRAVENSIH ANESTETIKA NA MOŽDANI PROTOK**

Marko Tripković

Intravenski anestetici se danas široko primjenjuju pri anesteziološkim postupcima. Počeli su se primjenjivati sredinom 20. stoljeća, te se od tada intenzivno proučavaju. Najprije su se počeli primjenjivati barbiturati, a kasnije su se u kliničku praksu uveli benzodiazepini, etomidat, ketamin te propofol. Međusobno se razlikuju po farmakokinetici, mehanizmu djelovanja na CNS, djelovanju na druge sustave te nuspojavama. Osobina svih intravenskih anestetika je brzi nastup djelovanja, a zbog osobitosti moždanog protoka i zbog njihovog vezanja na lipide djelovanje na CNS se očituje brzim nastupom sedacije i anestezije. Djelovanje je, osim midazolama koji je predstavnik benzodiazepina kratkotrajno, jer se brzo izlučuju iz organizma te im brzo pada koncentracija u CNS-u.

U svim studijama o intravenskim anesticima posebno se istražuje učinak na moždani protok, te moguće protektivno djelovanje na CNS. Svojim učinkom na moždani metabolizam, kao i učinkom na vrijednosti krvnog tlaka smanjuju moždani protok i potrošnju kisika u CNS-u. Iznimku od ovog učinka predstavlja ketamin, koji povećava moždani protok i vrijednosti intrakranijalnog tlaka što ograničava njegovu upotrebu kod nekih pacijenata.

Ključne riječi: moždani protok, intravenski anestetik, CNS

## **SUMMARY**

### **THE EFFECT OF INTRAVENOUS ANESTHETICS ON CEREBRAL BLOOD FLOW**

Marko Tripković

Today intravenous anesthetics are in usage in many of the anesthetics procedures. They have been used since the middle of the 20<sup>th</sup> century and since then are focus of many studies. First to use were barbiturates, and later benzodiazepines, etomidate, ketamine and propofol. The differences between them are in pharmacokinetics, effects on CNS, and effects on other systems and side effects. Their main feature are rapid action, and due to the characteristics of the cerebral blood flow and their binding to lipids rapid onset of sedation and anesthesia. Their effect is shorter term besides midazolam who is a benzodiazepine, because they are rapidly excreted from the body and their concentration decreases in CNS.

In every intravenous anesthetics study there is a part that deals with their influence on cerebral blood flow, and possibly their protective CNS features. With their effect on cerebral metabolism, as their effect on blood pressure they decrease cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption. The exception is ketamine which increases cerebral blood flow and intracranial pressure that limit its usage in some patients.

Key words: cerebral blood flow, intravenous anesthetic, CNS

## **POPIS KRATICA**

AB - arteria basilaris

ACA - arteria cerebri anterior

ACI - arteria carotis interna

ACM - arteria cerebri media

ATP - adenzin-trifosfat

AV - arteria vertebralis

CBF- eng. Cerebral blood flow

CMRO<sub>2</sub>-eng. Cerebral oxygen consumption rate

CNS -eng. Central nervous system

CO<sub>2</sub> -ugljikov dioksid

CPP - eng. Cerebral perfusion pressure

CVR-eng.Cerebral venous resistance

FDG-F-fluor-deoksiglukoza

GABA-gama-aminomaslačna kiselina

ICP -eng. Intracerebral pressure

MABP- eng. Mean arterial blood pressure

NMDA-N-metil-D-aspartat

O<sub>2</sub> -kisik

PaCO<sub>2</sub>-parcijalni tlak ugljikova dioksida

PaO<sub>2</sub>-parcijalni tlak kisika

PET-pozitronska emisijaska tomografija

SPECT-foton emisijaska kompjuterizirana tomografija

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. POVIJEST INTRAVENSKI ANESTETIKA.....	3
3.PROTOK KRV I KROZ MOZAK I METABOLIČKA MOŽDANA POTRAŽNJA ZA KISIKOM.....	5
3.1. Protok krvi kroz mozak.....	5
3.2. Metabolička moždana potražnja za kisikom.....	6
4. NAČINI SNIMANJA MOŽDANOG PROTOKA.....	8
5. FARMAKOKINETIKA INTRAVENSKIH ANESTETIKA.....	9
6. MEHANIZAM DJELOVANJA INTRAVENSKIH ANESTETIKA.....	11
7. INTRAVENSKI ANESTETICI.....	12
7.1.Barbiturati.....	12
7.1.1. Utjecaj barbiturata na moždani protok krvi.....	13
7.2.Etomidat.....	14
7.2.1. Utjecaj etomidata na moždani protok krvi.....	15
7.3. Propofol.....	17
7.3.1. Utjecaj propofola na moždani protok krvi.....	18
7.4. Ketamin.....	22
7.4.1. Utjecaj ketamina na moždani protok krvi.....	23
7.5. Midazolam.....	25
7.5.1. Utjecaj midazolama na moždani protok krvi.....	25
8. ZAKLJUČAK.....	27
9. ZAHVALA.....	28
10. LITERATURA.....	29
11. ŽIVOTOPIS.....	32



## 1. UVOD

Intravenski anestetici su se počeli primjenjivati u medicini sredinom 20-og stoljeća i do danas su poznati mnogobrojni njihovi učinci. Po svojoj definiciji intravenski anestetici su lijekovi koji dovode do gubitka svijesti u jednom vremenu cirkulacije (cca 10 - 20 sekundi) ako se primijene u prikladnoj dozi. Prema drugoj definiciji to su lijekovi različitog kemijskog sastava koji se unose u venski dio cirkulacije, prenose se do mozga i izazivaju promjene moždane fiziologije različitog stupnja kao što su anksioliza, sedacija, duboka sedacija, hipnoza i anestezija. Intravenski anestetici se mogu primjenjivati jednokratno (bolus doza), višekratnom primjenom iste ili različitih doza, te trajnom infuzijom (1)

Idealni intravenski anestetik bi bio onaj koji bi doveo do hipnoze, amnezije, analgezije, mišićne relaksacije, koji bi bio jeftin, imao brz nastup djelovanja, bio bez nuspojava i bez neželjenih djelovanja na kardiovaskularni sustav ili respiratorni sustav, ali takav još ne postoji.

Razne studije su pokazale učinak intravenskih anestetika na CNS i na sam moždani protok. Zbog svog djelovanja koriste se za uvod u anesteziju, odražavanje anestezije, za sedaciju pri jednostavnim operacijskim zahvatima te u jedinicama intenzivnog liječenja kod bolesnika kod kojih je potrebna kraća ili duža sedacija. Osim u raznim područjima kirurgije koriste se pri pojedinim zahvatima u kardiologiji, gastroenterologiji, radiologiji i dr.

Intravenski anestetici imaju mnoge učinke na organizam, a najznačajniji su učinci na kardiovaskularni sustav, respiracijski sustav te na CNS.

Učinci na kardiovaskularni sustav suma su učinaka na miokard, koronarni protok, elektrofiziologiju miokarda, krvne žile te na neurohormonsku refleksnu funkciju. Najčešće imaju negativan učinak na funkciju miokarda, te se pri upotrebi mora kontrolirati njihov učinak. Učinak na respiracijski sustav također je negativan, a posljedica je učinka na periferne kemoreceptore, te uzrokuju depresiju respiracijskog centra i supresiju funkcije motornih neurona, interkostalnih mišića i ošita. Posljedica učinaka na respiracijski sustav je da intravenski anestetici mijenjaju obrazac disanja te ritam i frekvenciju. Također značajno je smanjen i ventilacijski odgovor na ugljikov dioksid i hipoksiju.

U području CNS-a utječu na moždani protok te će se u ovom radu prikazati učinak pojedinih intravenskih anestetika na sam moždani protok.

## 2. POVIJEST INTRAVENSKIH ANESTETIKA

Počeci intravenske anestezije sežu u 17.st kad je Christopher Wren, engleski znanstvenik i arhitekt počeo eksperimentirati na psima koristeći gušče pero te je uštrcao vino i pivo u njihove vene. Kasnije je primjenjivao opij te antimon što je kod životinja uzrokovalo teške nuspojave te su uginule. U slijedećem stoljeću nema značajnog napretka do 1830. godine kada su napravljene lancete za vakcinaciju i supkutano davanje morfina. 1845. godine irski liječnik Rynd izumio je šuplju iglu za davanje morfina »u živce«, a 1855. godine je izumljena štrcaljka što je značajno pridonijelo daljnjem napretku intravenske anestezije.

Prvi pokušaji intravenske anestezije bili su davanje kloralhidrata 1872. godine od strane Pierre Oréa iz Lyona. U slijedećim godinama objavljeno je 36 slučajeva intravenske anestezije, ali zbog teških komplikacija te nekoliko opisanih slučajeva poslijeoperacijske smrti metoda se nije puno preporučivala. 1909. godine u Njemačkoj je pokušana kirurška anestezija iv. injekcijama kloroforma i etera, a 1916. u Švicarskoj iv. uporaba morfina i skopolamina. U odnosu na inhalacijsku anesteziju ovi pokušaji nisu pokazivali napredak te intravenska anestezija u tom obliku nije predstavljala značajan napredak.

Prvi intravenski barbiturat Somnifen napravio je Redonnet 1920. godine. Somnifen je bio kombinacija dva barbiturata: barbitala i diallylbarbiturične kiseline. Najprije se koristio pri porodu, a kasnije i pri operacijskim zahvatima. Nije utjecao na tijek poroda, ali je primijećeno da je novorođenče izrazito somnolentno. 1932 uveden je heksobarbiton koji je imao kraće djelovanje te se koristio pri uvodu u anesteziju.

Lundy i Towell 1934. godine uvode tiopental u anesteziju te on postaje jedan od glavnih intravenskih anestetika koji se i danas naširoko koristi. Prva uporaba na ljudima bila je 08. 03. 1934. – Ralph M. Waters (Madison, Wisconsin, SAD); lijek je prozveo kratkotrajnu anesteziju ali vrlo slabu analgeziju. Uskoro su započela intenzivna ispitivanja tiopentala na klinici Mayo u SAD-u. Ispitivanja su dokazala njegovu djelotvornost te se uvođenje tiopentala 1934. godine može smatrati početkom intravenske anestezije. Kasnije se u Velikoj Britaniji počinje primjenjivati metoheksital (oksibarbiturat) koji se koristio sve donedavno.

Benzodiazepini su uvedeni još 1955. (Klordiazepoksid-Librium), ali se danas u kliničkoj praksi koriste diazepam koji je uveden 1963. te midazolam uveden 1975.

godine. Etomidat (imidazolski ester) ulazi u primjenu 1964 godine, ali unatoč slabom utjecaju na kardiovaskularni sustav zbog neželjenih djelovanja na nadbubrežnu žlijezdu u ograničenoj je upotrebi.

Ketamin ulazi u primjenu 1965. godine ali usprkos povoljnom utjecaju na krvni tlak u hipovolemičnih pacijenata njegove psihomimetičke nuspojave ga ograničavaju u upotrebi. Tiopental je do 1983. godine bio najvažniji intravenski anestetik kad je uveden propofol koji je danas vrlo popularan. Napravljene su i određene modifikacije 1986. godine te je propofol počeo zamijenjivati druge intravenske anestetike zbog svojih poželjnijih svojstava: brzi oporavak i manje postoperacijskih nuspojava (1,2)

Današnja istraživanja intravenskih anestetika usmjerena su na propofol i slične lijekove koji bi imali minimalni utjecaj na kardiovaskularni i respiracijski sustav te najmanje nuspojava pri perioperacijskoj primjeni.

### **3. PROTOK KRVI KROZ MOZAK I METABOLIČKA MOŽDANA POTRAŽNJA ZA KISIKOM**

#### **3.1 PROTOK KRVI KROZ MOZAK**

Za protok krvi u mozgu važne su 2 arterijska sustava. Prednji arterijski sustav za prehranu velikog mozga čine lijeva i desna unutarnja karotidna arterija (ACI, art. carotis interna), sa završnim ograncima: srednjom moždanom arterijom (ACM, art. cerebri media) i prednjom moždanom arterijom (ACA, art. cerebri anterior). Stražnji arterijski sustav čine lijeva i desna vertebralna arterija (AV, art. vertebralis) koje se u visini pontocerebelarnog žlijeba spajaju u arteriju bazilaris (AB, art. basilaris) i čine tzv. vertebrobazilarni sustav. Ove četiri arterije se spajaju na bazi mozga i oblikuju Willisov prsten. Arterije iz Willisovog prstena protječu površinom mozga a od njih proizlaze pijalne arterije koje se granaju u manje arterije zvane penetrirajuće arterije i arteriole. Stanice glatke muskulature u stijenci arteriola omogućavaju reagiranje na različite podražaje mehanizmom vazokonstrikcije ili vazodilatacije i tako reguliraju moždani protok. Virchow Robinov prostor razdvaja penetrirajuće krvne žile od moždanog tkiva. Penetrirajuće krvne žile u moždanom tkivu prelaze u intracerebralne arterije koje se granaju u kapilare u kojima se odvija izmjena kisika, hranjivih tvari, metabolita, ugljikova dioksida između krvi i tkiva. Normalni krvni protok u mozgu CBF (engl. cerebral blood flow ) iznosi 50 do 60 ml na 100 g moždane mase tj ako se računa na cijeli mozak to iznosi 750 do 900 ml/min. Usprkos tomu što čini samo 2 % tjelesne mase, mozak dobiva 15% srčanog minutnog volumena u mirovanju.(3,4).

Na regulaciju moždanog protoka utjecaj imaju razni čimbenici. Anatomski, mozak se nalazi u lubanji, u koštanom prostoru koji ne mijenja svoj volumen. Osim mozga koji zauzima 80 % volumena toga prostora, tu se nalazi 100-150 mL krvi (oko 12 % intrakranijskog volumena) te 120 mL likvora (oko 8 % intrakranijskog volumena). Povećanje bilo kojeg intrakranijalnog volumena preko određene granice uvjetuje porast intrakranijskog tlaka, a to može utjecati na protok krvi u mozgu, odnosno na cerebralni perfuzijski tlak. Cerebralni perfuzijski tlak (engl. cerebral perfusion pressure, CPP) predstavlja razliku između srednjeg arterijskog tlaka (engl.

mean arterial blood pressure, MABP) i intrakranijskog tlaka (engl intracranial pressure, IP). Ovaj odnos se može napisati:  $CPP = MABP - ICP$ . Normalna vrijednost CPP iznosi 70 mm Hg.

Protok krvi ovisi o krvnom tlaku i vaskularnoj rezistenciji. Za mozak tako vrijedi da je moždani protok jednak odnosu cerebralnog perfuzijskog tlaka i cerebralnog vaskularnog otpora:

$CBF = CPP/CVR$ . (CBF: cerebral blood flow; CPP: cerebral perfusion pressure; CVR: cerebral vascular resistance).(3,4)

Značajno je da u postoje sistemi hemodinamičke autoregulacije te će protok krvi ostati nepromjenjen iako se srednji arterijski tlak mijenja u rasponu od 40 - 160 mm Hg, a izvan tih vrijednosti CBF se mijenja u ovisnosti o MABP. Navedeni mehanizam održava se vazokonstrikcijom ili vazodilatacijom moždanih arteriola te rezultira povećanim ili smanjenim moždanim vaskularnim otporom. To je ujedno i glavni mehanizam moždane autoregulacije koji osigurava konstantan moždani protok, unatoč varijacijama u moždanom perfuzijskom tlaku.

Osim srednjeg arterijskog tlaka na moždani protok značajno utječu parcijalni tlakovi kisika ( $PaO_2$ ) i ugljikovog dioksida ( $PaCO_2$ ). Tako hipoksemija u kojoj je  $PaO_2 < 7$  kPa značajno diže moždani protok. Parcijalni tlak ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi značajno utječe na moždani protok. Pri normotenziji promjene u protoku krvi kroz mozak su gotovo linearne s promjenama vrijednosti  $PaCO_2$  od 20 do 75 mm Hg (2.7 - 10 kPa). Za svaki mm Hg promjene  $PaCO_2$  protok krvi kroz mozak se mijenja za 3 do 5 %.. Snažna hiperventilacija s posljedičnom hipokapnijom može značajno sniziti protok krvi kroz mozak, te će pri vrijednostim  $PaCO_2$  od 15 - 20 mm Hg (2.0 - 2.6 kPa) protok pasti na 40 - 60 % normalne vrijednosti, a pri porastu  $PaCO_2$  na 70 - 80 mm Hg (9.3 - 10.6 kPa) moždani protok će porasti na 100 - 120 % normalne vrijednosti (4,5, 6)

### **3.2 METABOLIČKA MOŽDANA POTRAŽNJA ZA KISIKOM**

Kao i sva tkiva u našem tijelu tako i mozak zahtijeva kisik za obavljanje svojih metaboličkih potrebi. Za energiju mozak koristi glukozu te u mirovanju ekstrahira približno 10 % glukoze prisutne u krvi. Glukoza se biokemijskim procesima uz

prisustvo kisika pretvara u adenzinotriposfat (ATP) koji predstavlja energiju za sve reakcije u stanicama. Mozak je zbog toga obvezatno aeroban organ koje ne može uskladištiti kisik te ga konstantno koristi u količini od 40 do 70 mL/min i on se mora stalno dopremati moždanim protokom. U slučaju prekida dotoka krvi u mozak rezerve glikogena, glukoze i kisika su toliko male da je moguće proizvesti ATP za otprilike svega tri minute rada mozga. Srećom, doprema kisika je veća nego potrošnja te iznosi 150 mL/min u normalnim stanjima (20 mL kisika na 100 mL krvi; protok je 50 mL krvi na 100 g moždanoga tkiva na minutu). (3,4)

Intravenski anestetici u svom djelovanju na moždani protok dovode do smanjenja metaboličkih potreba mozga i tako smanjuju potrebu za kisikom te anestetici poput tiopentala, etomidata i propofola smanjuju metaboličku moždanu potražnju za kisikom (CMRO<sub>2</sub>; cerebral oxygen consumption rate) i tako djeluju protektivno na mozak.

#### 4. NAČINI SNIMANJA MOŽDANOG PROTOKA

Postoji nekoliko načina snimanja protoka krvi u mozgu. U današnje vrijeme većina se temelji na Kety-Schmidtovoj metodi. Ova se metoda temelji na Fickovom pravilu prema kojem je količina neke inertne tvari koju organ "uzme" u jedinici vremena iz krvi jednaka je razlici u količini te tvari u arterijskoj i venskoj krvi. Najstarija je metoda udisanje dušikova oksidula kroz 15 minuta i mjerenjem njegova sadržaja u arterijskoj i jugularnoj krvi može se odrediti vrijeme kad će se sadržaj izjednačiti. Razlika koju zatvaraju obje krivulje proporcionalna je protoku krvi kroz mozak.(1)

Danas se koriste neuroradiološke metode koju mogu mjeriti regionalni protok krvi kroz mozak. Mogu se koristiti radioaktivne tvari poput ksenona i kriptonu koje se vežu na tracere i mjeri se njihova razliku u arterijskom i venskom dijelu moždanog protoka. Ako CMRO<sub>2</sub> ostane konstantan, promjene u saturaciji kisikom između arterijskog i venskog dijela moždanog protoka odražuju se na sami moždani protok pa je zato  $CBF = a(C_a - C_v)$ . Nedostaci metode su da je invazivna i da može precijeniti moždani protok u stanjima kad je on nizak.(4)

Pozitronska emisijska tomografija (PET) je još jedna metoda kojom se može mjeriti moždani protok. Ta metoda može koristiti radioizotope, ali se danas uglavnom primjenjuje F-fluor-deoksiglukoza (FDG) kojom se mjeri regionalna potrošnja glukoze u moždanoj cirkulaciji te može prikazati mjesta smanjenog moždanog protoka.(5).

SPECT (foton emisiona kompjuterizirana tomografija) je metoda koja koristi i principe kompjuterizirane tomografije (CT-a) i radioaktivnih tracera te prikazuje trodimenzionalnu raspodjelu radioaktivnosti. Tracer se aplicira u krvotok i emitira gama zrake koje se onda mogu očitovati. Razlika u odnosu na PET je što tracer ostaje u krvotoku te što je SPECT jeftinija metoda od PET-a. Metode koje su još mogu primijeniti su magnetska rezonanca i transkranijalni ultrazvuk koji se koristi Dopplerovim efektom za mjerenje brzine protoka krvi u velikim krvnim žilama, ali to nije metoda kojom se određuje protok krvi kroz mozak nego brzina strujanja krvi u krvnim žilama. (4, 7, 8)



## 5. FARMAKOKINETIKA INTRAVENSKIH ANESTETIKA

Farmakokinetika predstavlja promjenu koncentracije anestetika u plazmi. Glavna karakteristika intravenskih anestetika je njihov brz početak nastupa i njihovo kratko djelovanje. Farmakokinetika intravenskih anestetika se opisuje troprostornim farmakokinetičkim modelom koji ima jedan središnji i dva vanjska odjelka. Iz središnjeg dijela anestetik se raspodjeljuje u vanjske odjeljke odakle se raspodjeljuje u tkiva. Istovremeno se anestetik uklanja iz središnjeg odjelka i izlučuje iz organizma. Nakon jednokratne doze anestetik se najprije raspoređuje u krv, zatim u tkiva koja su dobro prokrvljena, a nakon toga u slabije prokrvljena tkiva. Volumen u kojem će se anestetik raspodijeliti naziva se volumen distribucije, a to ovisi o vezanju za proteine plazme i ionizaciji. Izrazito vezanje za proteine plazme ili jaka ionizacija pridonose malom volumenu distribucije. Dobra topljivost u mastima, značajno vezanje u tkivima te mali promjer molekule anestetika pridonose velikom volumenu distribucije.

Nakon intravenske primjene koncentracija anestetika u krvi naglo raste a zatim pada. Vrijeme u kojem koncentracija anestetika u krvi padne na polovičnu vrijednost u odnosu na početnu razinu naziva se  $t_{1/2}$ . Istovremeno s raspodjelom u tkivima anestetik se i izlučuje iz organizma, a volumen plazme iz kojeg se anestetik potpuno ukloni u jedinici vremena se naziva klirens. Vrijeme koje je potrebno da anestetik izgubi pola svoje farmakološke aktivnosti naziva se i poluvrijeme eliminacije i označuje  $t_{1/2}$  eliminacije.

Osobina intravenskih anestetika (osim midazolama) je brzo i kratko djelovanje što je posljedica njihove brze redistribucije. Nakon intravenske injekcije koncentracija anestetika u mozgu se brzo povećava zbog velikog protoka krvi u mozgu a nakon toga se brzo jednoliko redistribuira u ostale organe i sam učinak anestetika opada. Ako se želi produljiti njihovo djelovanje potrebno je ponavljati doze intravenski primjenjenog anestetika ili ga primjenjivati kontinuirano putem trajne infuzije. (1,3,9)

Tablica 1. Farmakokinetika intravenskih anestetika (10)

	PROPOFOL	TIOPENTAL	KETAMIN	ETOMIDAT
Trajanje djelovanja (min)	3-8	5-10	5-10	3-8
T <sub>1/2</sub> distribucije (min)	2-4	2-4	11-16	2-4
Vežanje za proteine (%)	97	83	12	77
T <sub>1/2</sub> eliminacije (h)	4-23	11	2-4	2.9 - 5.3

## 6. MEHANIZAM DJELOVANJA INTRAVENSKIH ANESTETIKA

Glavno mjesto djelovanja intravenskih anestetika je na kompleksu GABA<sub>A</sub> receptora. Vezanjem za GABA<sub>A</sub> receptor dolazi do propuštanja klorida i hiperpolarizacije membrane. Pojačavaju prenošenje inhibicijskih impulsa u sinapsama a prijenos ekscitacijskih impulsa smanjuju, a samim time i do glavnih učinaka intravenskih anestetika-sedacije, anksiolize, hipnoze i amnezije.

Pojedini intravenski anestetici se razlikuju po mjestu djelovanja na GABA<sub>A</sub> receptore. Tiopental ima tri različita djelovanja: potencira odgovor na vezanje  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline, direktno aktivira GABA<sub>A</sub> receptore te izravno blokira kloridne kanaliće. Etomidat se vežući na GABA<sub>A</sub> receptore suprimira retikularnu formaciju a djeluje i na dijelove središnjeg sustava koji su povezani s ekstrapiramidnim putevima. Midazolam se također spaja s GABA<sub>A</sub> receptorom, ali mu je vezno mjesto različito od onoga za barbiturate. Vezno mjesto propofola se također razlikuje od veznog mjesta barbiturata i midazolama. Propofol skraćuje vrijeme u kojem je otvoren nikotinski kolinergički receptor, a blokira i natrijske kanaliće u kori velikoga mozga. Različiti mehanizam djelovanja ima ketamin koji djeluje na glutamat koji se nalazi u ekscitacijskim sinapsama, a veže se i na opijatne  $\mu$  receptore. Antagoniziranjem glutamata preko NMDA receptora postiže se njegov učinak. (1,3).

## 7. INTRAVENSKI ANESTETICI

### 7.1 BARBITURATI

Barbiturati su slabe kiseline koje se pri neutralnom pH slabo otapaju u vodi. Pripravljaju se u racemičnoj smjesi sastavljenoj od vodotopljivih natrijevih soli i natrijeva bikarbonata koje održavaju alkaličan pH. Mogu biti u 2 oblika kao oksibarbiturati (fenobarbiton, pentobarbiton) koji imaju produljeni nastup djelovanja i produljeno djelovanje te tiobarbiturati (na drugom ugljikovu atomu je sumpor umjesto kisika) u koje spada tiopental, koji brzo djeluju i djelovanje im brzo prestaje. Također postoje metilirani oksibarbiturati i metilirani tiobarbiturati koji se u praktičnom radu ne koriste zbog ekscitacijskih nuspojava. (1,9)

Tiopental natrijev 5-etil-5-(metilbutil)-2-tiobarbiturat uveden je u kliničku praksu 1933 godine, te je od tada ostao "zlatni standard" s kojim se uspoređuju svi novi intraveniski anestetici. Tiopental je žuti prašak gorkog okusa, primenjuje se kao 2.5 % (ili 5 %) natrijeva sol topljiva u vodi. Mehanizam djelovanja se bazira na GABA receptorima gdje ima trostruki učinak. Potencira odgovor na vezanje  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline, direktno aktivira GABA<sub>A</sub>- receptore te izravno blokira kloridne kanaliće u sustavu GABA<sub>A</sub>- receptora. Također djeluje na razini neuronskih skupina unutar središnjeg živčanog sustava gdje modulira prijenos impulsa u sinapsama te pojačava prenošenje inhibicijskih impulsa. Posebno mjesto gdje djeluje je retikularna formacija. (1)

Nakon jednokratne intravenske primjene djelovanje mu je bzo, ali brzo i prestaje nakon 5 - 10 minuta zbog redistribucije iz mozga u mišić i ostala tkiva. Koncentracija mu se brzo smanjuje te se naziva "ultrakratki" barbiturat. Ovisno o dozi tiopental snizuje krvni tlak. Ako se primijeni brzo doći će do značajnog pada krvog tlaka jer se smanjuje otpor u perifernim krvnim žilama a blokirani su i kompenzacijski mehanizmi. Frekvencija srca poraste refleksno kao dio kompenzacijskog mehanizma da se popravi krvni tlak. Također tiopental ima negativno inotropno djelovanje na miokard te pada udarni volumen. Minutni volumen se smanjuje ovisno o primjenjenoj dozi, srednje doze snizuju minutni volumen za 10 - 25 %, a velike doze za 50 %. U miokardu poraste utrošak kisika za 50 %, ali poraste i protok u miokardu za 50 %.(1,11) Tiopental djeluje na respiracijski sustav smanjujući disajni volumen i

usporavajući disanje te može dovesti do apneje. Glavni uzrok je depresija centra za disanje. Nakon kratkog vremena spontano se disanje opet pojavljuje osobito ako postoji stimulacija. Na bubrežnu cirkulaciju djeluje smanjujući protok krvi kroz bubrege a može se neznatno smanjiti i glomerularna filtracija. Protok krvi kroz jetru se neznatno smanjuje ali je moguća indukcija mikrosomalnih enzima u jetri te se mijenja metabolizam nekih tvari. Zbog ovog učinka moguć je akutni napadaj u bolesnika s porfirijom te je kod njih tiopental kontraindiciran.

Tiopental se razgrađuje u jetri, a malim dijelom u bubregu, mozgu i nekim drugim tkivima. Indikacije za njegovu primjenu su uvod u anesteziju, održavanje anestezije, liječenje epileptičkog statusa i snižavanje intrakranijskog tlaka. Kontraindikacije su preosjetljivost na barbiturate, porfirija, status astmaticus, srčana dekompenzacija, akutni infarkt srca te teška hipovolemija i šok.(1,11)

### **7.1.2 Utjecaj barbiturata na moždani protok krvi**

Barbiturati djeluju na moždani protok krvi tako da ga smanjuju i uz to smanjuju moždanu metaboličku potražnju. (1,11)

U jednoj od prvih studija u kojoj se proučavao utjecaj tiopentala na moždani protok krvi iz 1962 godine Pierce i suradnici (12) su u svom istraživanju promatrali utjecaj tiopentala na zdrave dobrovoljce u normalnim ali i u hipokapnijskim uvjetima. Kod svih se u anesteziji koristio tiopental, kod jedne skupine su se vrijednosti  $pCO_2$  bile normalne, a u drugoj skupini su se hiperventilacijom inducirale niske vrijednosti  $pCO_2$ . Rezultati su pokazali smanjenje CBF i  $CMRO_2$  kod normokapničke skupine, a pri smanjenju vrijednosti  $pCO_2$  dolazi do daljnjeg smanjenja CBF, dok nema daljnjeg smanjenja vrijednosti  $CMRO_2$ . Moždani protok se nakon primjene tiopentala snizio sa 53 ml/100g/min na 27.6 ml/100g/min, a pri smanjenju vrijednosti  $pCO_2$  dolazi do daljnjeg smanjenja na samo 16.4 ml/100g/min. Autori zaključuju da smanjen CBF nije povezan sa djelovanjem tiopentala na arterijski tlak niti sa smanjenjem metaboličke potrebe mozga za kisikom već je posljedica povećane cerebralne vaskularne rezistencije. Povećan CVR je posljedica vazokonstriktorskog djelovanja tiopentala na glatke mišiće krvnih žila u mozgu.

U kasnijoj studiji Gokaslan i suradnici (13) su promatrali učinak barbiturata na pacijente sa ozljedom glave koja je zahtijevala i da pacijenti budu u barbituratnoj komi kako bi se kontrolirao intracerebralni protok. U ovoj studiji CBF se mjerio

Kety-Schmidtovom tehnikom u kojoj se koristio dušični oksidul kao indikator protoka. Bez obzira na krajnji ishod pacijenata kod svih se dokazalo da barbiturati smanjuju CBF i  $CMRO_2$ , a kod pacijenata kod kojih je sniženje moždanog protoka bilo značajno (prosječno sa 60.2 ml/100/g/min na samo 34.4 ml/100/g/min) vrijednosti ICP su također bile značajno smanjenje.

Sniženje CBF i  $CMRO_2$  uvjetuju i sniženje ICP te se tiopental primjenjuje za izazivanje barbituratne kome kod bolesnika nakon traume CNS-a.

## 7.2 ETOMIDAT

Etomidat je intravenski anestetik koji nije kemijski sličan drugim intravenskim anestheticima. Kemijski je etomidat D-etil-1-imidazol-5-karboksilat. Jezgru mu čini imidazolski prsten koji ga čini topljivim u vodi pri kiselim vrijednostima pH a topljivim u mastima pri fiziološkim vrijednostima pH. (11). Mehanizam djelovanja se temelji na suprimiranju retikularne formacije vezanjem na GABA receptore a djeluje i na dijelove središnjeg živčanog sustava koji su vezani s ekstrapiramidnim putevima (1).

Koristi se za uvod u anesteziju u bolesnika sa ograničenom kardiovaskularnom funkcijom zbog toga što ima mali utjecaj na kardiovaskularni ali i respiratorni sustav. Raspodjela mu je brza posebno od mozga pa do jako perfundiranih tkiva što je odgovorno za njegov kratak anestetski učinak. Djelovanje mu prestaje zbog razgradnje u jetri i djelovanja esteraza u krvi.

U usporedbi s drugim intravenskim anestheticima etomidat najmanje remeti krvni optok. Snizuje protok krvi u miokardu za 50 % i utrošak kisika za 20 %. Nakon primjene doze koja se koristi za uvod u anesteziju može doći do kratkotrajne hiperventilacije koju slijedi kratkotrajna apneja, a tijekom uvoda mogu se pojaviti štucanje i kašalj. Ne izaziva porast histamina u krvi. Nakon njegove primjene smanjuje se osjetljivost respiracijskih centara u mozgu na razinu ugljičnog dioksida. Kontraindikacije za njegovu primjenu su preosjetljivost na etomidat, profirija te adrenalna insuficijencija.

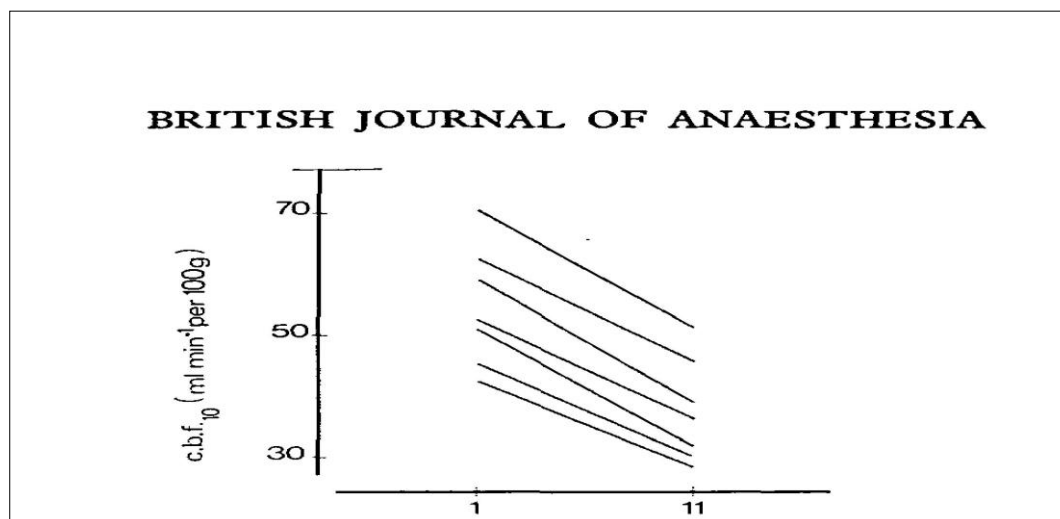
Visoka je incidencija boli na mjestu intravenske primjene, postoperativne mučnine i povraćanja. Uz njegove pozitivne vrijednosti glavna mana mu je što

inhibira stvaranje kortizola u nadbubrežnoj žlijezdi što ograničava njegovu primjenu, a i postanestetičko povraćanje je učestalije nego nakon drugih intravenskih anestetika. (1,11)

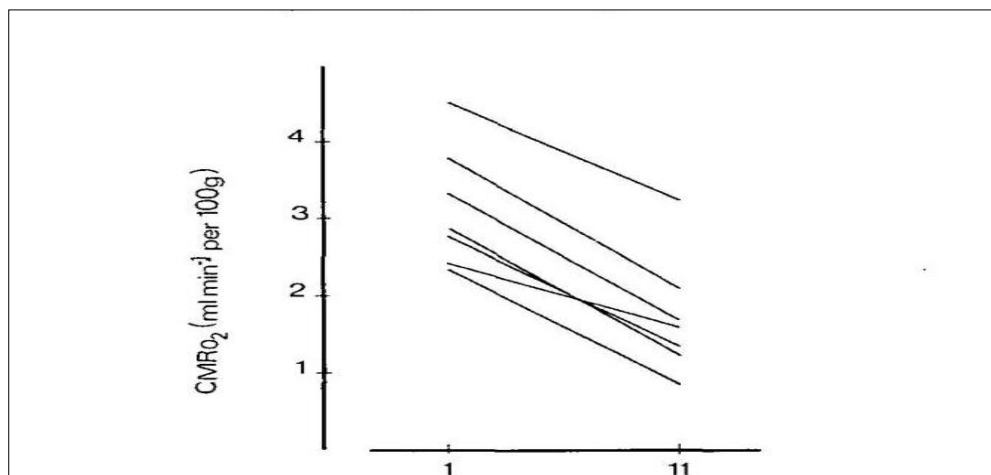
### 7.2.1. Utjecaj etomidata na moždani protok krvi

Prvu studiju o učinku etomidata na moždani protok krvi proveli su 1978 godine Renou i suradnici (14). U svojoj studiji promatrali su utjecaj etomidata na moždani protok kod 7 pacijenata pripremljenih za karotidnu angiografiju. CBF se mjerio prije anestezije (bazalna vrijednost) te nakon uvida u anesteziju etomidatom. U svom istraživanju su dokazali smanjenje moždanog protoka za 40 %. Uz smanjenje CBF dolazi i do smanjenja metaboličke potrebe mozga za kisikom (prosječno 45 %). Smanjenje  $CMRO_2$  kako se objašnjava u studiji povezano je sa CBF na način da smanjenje CBF dovodi do smanjenja potrošnje kisika u mozgu. Na slici 1 i 2 linearno se prikazuje smanjenje CBF i  $CMRO_2$  od početne vrijednosti do vrijednosti nakon primjene etomidata..

Slika 1. Utjecaj etomidata na CBF u sedam pacijenata. (Preuzeto iz: Renou i suradnici 1978)( 14)

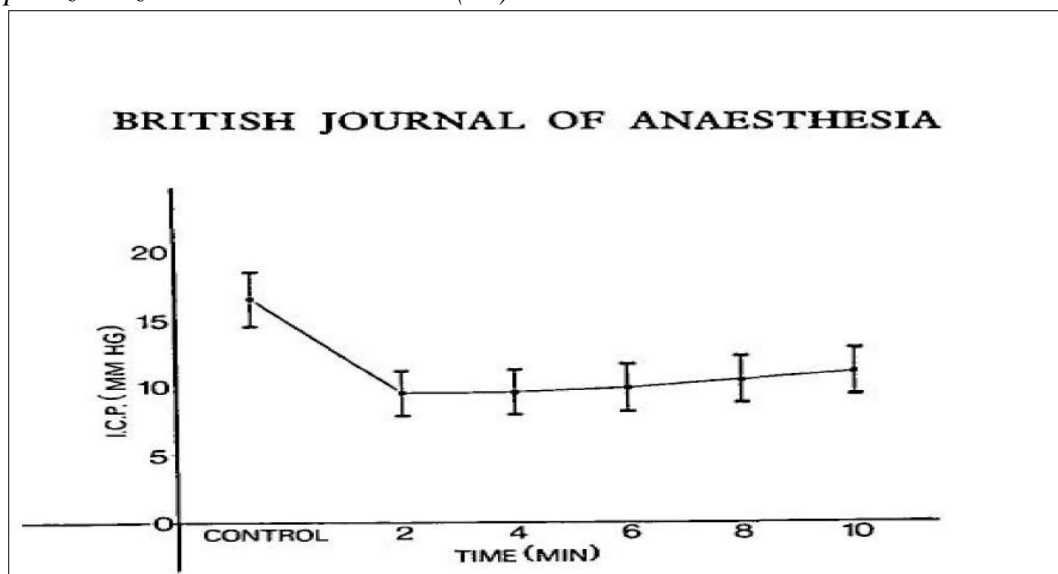


Slika 2. Utjecaj etomidata na CMRO<sub>2</sub> u sedam pacijenata ( Preuzeto iz Renou i suradnici 1978)( 14)



Prvu studiju u kojoj se uz CBF mjerio i intrakranijalni tlak proveli su 1979 godine Moss i suradnici (15). U svom istraživanju pokazali su utjecaj etomidata na intrakranijalni tlak kod pacijenata podvrgnutih neurokirurškom zahvatu zbog kranijalne povrede. Za uvod u anesteziju koristili su tiopental, a zatim se primjenjivao etomidat, te se kontrolirala vrijednost ICP. Dokazali su da je smanjenje ICP nakon primjene etomidata u tih pacijenata povezano sa smanjenjem protoka krvi u mozgu, pa se može istaknuti da je etomidat siguran za primjenu u bolesnika sa intrakranijalnim lezijama. Na slici 3. prikazane su vrijednosti intrakranijalnog tlaka nakon uvida u anesteziju, te nakon primjene etomidata.

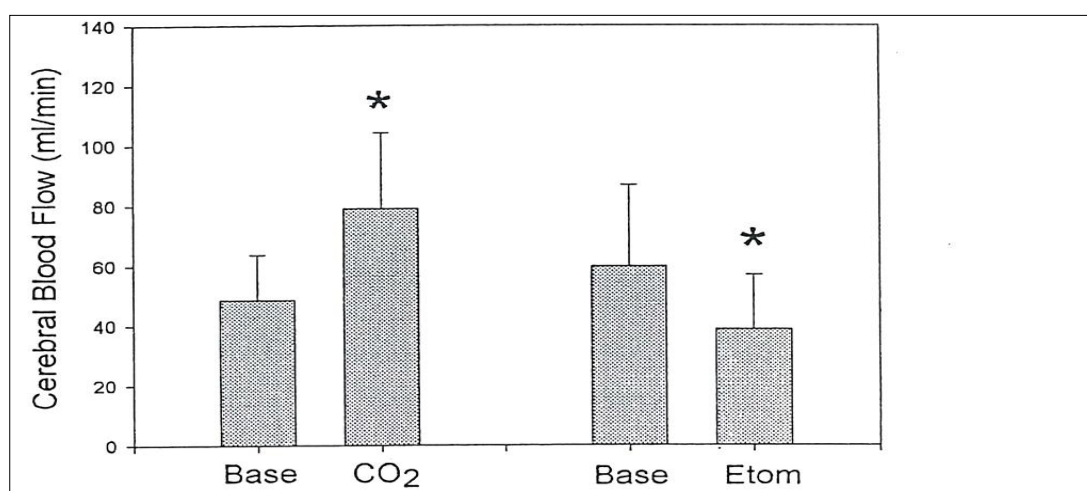
Slika 3. Smanjenje ICP u u 10 pacijenata prije(kontrole) i poslije primjene etomidata, preuzeto iz: Moss i suradnici 1979 (15)





Hoffman i suradnici (16) su promatrali utjecaj etomidata na CBF i CMRO<sub>2</sub> kod neurokirurških pacijenata koji su operirani zbog cerebralne aneurizme, a promatrali su i učinak hiperkapnije. U studiji su utvrdili da infuzija etomidata u dozi od 125 mcg/kg/min smanjuje CBF i CMRO<sub>2</sub> oko 40 %. Kod hiperkapnije dolazi do porasta CBF, ali nema porasta CMRO<sub>2</sub>. Na slici 4. prikazan je porast CBF kod hiperkapnije te sniženje CBF pri infuziji etomidata. Značajno je da etomidat snižava CMRO<sub>2</sub> te ima i protektivni učinak na CNS.

Slika 4. Promjene u CBF za vrijeme hiperkapnije i nakon primjene etomidata, preuzeto iz Hoffmann i suradnici 1997 (16)



### 7.3. PROPOFOL

Propofol 2,6-di-izopropilofenol je derivat fenola topljiv u mastima, ali slabo topljiv u vodi te je danas jedan od najvažnijih intravenskih anestetika u kliničkoj primjeni. Uveden je u kliničku praksu 1986 godine. Budući da je slabo topljiv u vodi priprema se u 1% vodenoj otopini koja sadrži 10 % sojinog ulja, 1.2 % lecitina i 2.25 % glicerola. Djelovanje na središnji živčani sustav je preko GABA receptora te nikotinskih kolinergičkih receptora, a blokira i natrijske kanaliće u kori velikoga mozga. U malim dozama djeluje sedacijski, a u višim uzrokuje gubitak svijesti. Zbog svojih svojstava brze distribucije i eliminacije te brzog povratka svijesti koristi se za indukciju u anesteziji, a isto tako za jednodnevnu kirurgiju zbog male incidencije nuspojave. (1) Ima brzi nastup djelovanja poput barbiturata ali je vrijeme oporavljanja

puno brže. Postoperativnih komplikacija poput mučnina i povraćanja je manje jer ima snažno antiemetičko djelovanje.(1,11). Sama smjesa je dobar medij za rast bakterija pa može dovesti do kontaminacije te ga se ne smije držati otvorenog u pripremi dulje od šest sati, Kontraindikacija za primjenu su preosjetljivost na propofol te porfirija, a pažljivo ga treba koristiti u bolesnika s poremećenim metabolizmom masti i s pankreatitisom.

Od sistemskih učinaka ovisno o dozi snizuje arterijski krvni tlak i minutni volumen srca te ima blago negativno inotropno djelovanje. Utrošak kisika u miokardu i koronarni protok se smanjuju u istoj mjeri, remeti baroreceptorski refleks i kompenzacijske mehanizme kojima se regulira visina krvnog tlaka. Djelovanje na respiracijski sustav se očituje u povećanoj frekvenciji disanja i smanjenju volumena udisaja ovisno o primjenjenoj dozi. Nakon primjene propofola razina ugljikovog dioksida u arterijskoj krvi ne uzrokuje brže disanje. Od drugih učinaka značajno je da ne remeti motilitet gastrointestinalnog sustava, prolazno uzrokuje oslabljenu funkciju bubrega, te smanjuje protok kroz jetru ali bez kliničkog značaja. Zbog svoje fenolske jezgre može izazvati anafilaktičku reakciju pa se mora sa oprezom koristiti u bolesnika sa alergijskom dijatezom(1,11)

### **7.3.1 Utjecaj na moždani protok krvi**

Studije o učincima propofola su mnogobrojne, te postoji i veliki broj istraživanja koja pokazuju kakav je utjecaj propofola na moždani protok krvi.

Prvu studiju o utjecaju propofola objavili su Stephan i suradnici 1987 godine te su kod pacijenata podvrgnutih kardijalnim operacijama aortokoronarnog premošćivanja utvrdili da propofol u dozi 2 mg/kg te u trajnoj infuziji od 0.2 mg/kg/min uzrokuje smanjenje CBF za 51 %, te  $CMRO_2$  za 36 % uz istodobno sniženje EEG aktivnosti. (17)

Vandeesten i suradnici(18) su slijedeće godine istraživali utjecaj propofola na CBF kod pacijenata operiranih zbog prolapsa intervertebralnog diska. Primjenjivali su propofol u dozi potrebnoj da se postigne koncentracija u krvi od 4.06 mcg/mL. Kod pacijenata se provodila inhalacijska anestezija enfluranom. Dokazali su značajno

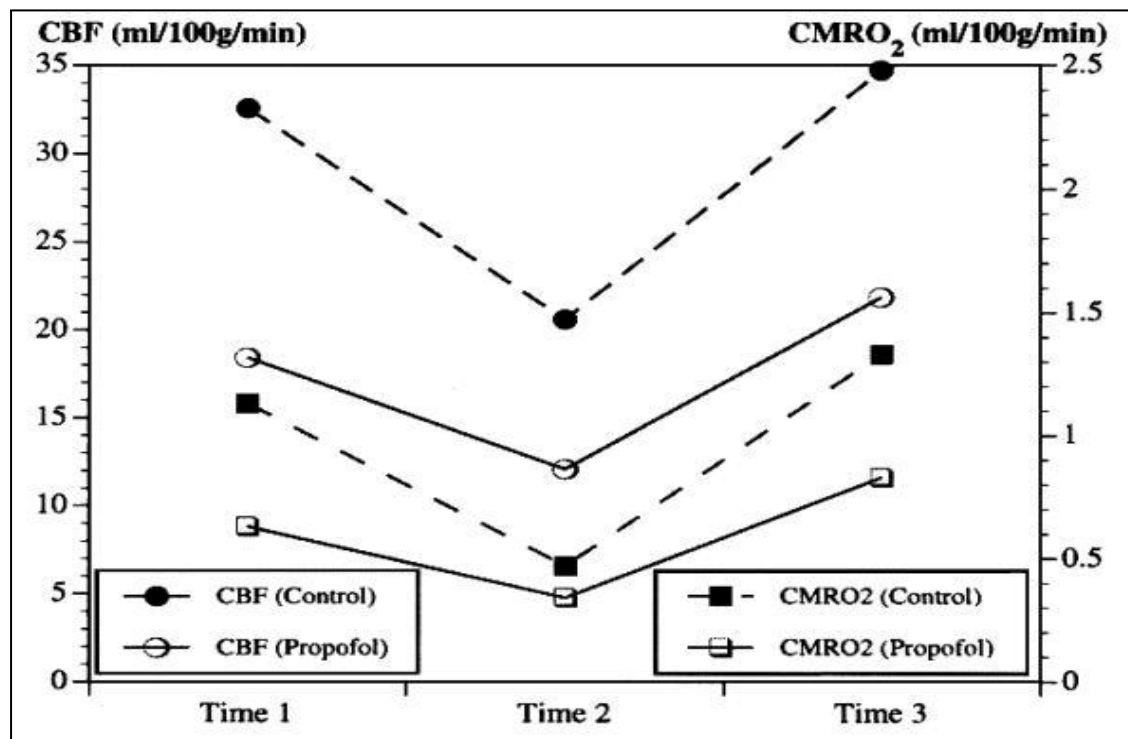
smanjenje moždanog protoka za 27% u odnosu na stanje prije infuzije propofola. Uz smanjenje CBF došlo je i do smanjenja CMRO<sub>2</sub> od 18.25 % dok se CVR povećao.

*Tablica 2. Utjecaj propofola na moždani protok (Preuzeto iz: Vandestein i suradnici 1987) (18)*

	CBF ml/100g/min	CVR mmHgml/100g/min	CMRO <sub>2</sub> ml/100g/min
Enflurane	51.0 (11.8)	1.41 (0.3)	3.48 (1.5)
Propofol	36.9 (12.6) p < 0.05	2.13 (0.8) p<0.001	2.88 (1.2) p < 0.05

Newman i suradnici (19) u svom istraživanju su promatrali utjecaj propofola na moždani protok u kardiorurških pacijenata kod kojih se primjenjivao i kardiopulmonarni bypass. Kod ovih pacijenata su česte i perioperacijske komplikacije CNS-a. Usporedili su dvije skupine pacijenta kontrolnu te ispitivanu skupinu u kojoj su bolesnici primali propofol. Kontrolirali su vrijednosti CBF i CMRO<sub>2</sub> na početku primjene kardiopulmonarnog bypass-a, nakon hipotermije te nakon ponovne normotermije. U kontrolnoj skupini vrijednosti CBF u ova 3 mjerenja su iznosila 32.59 - 20.61 - 34.73 ml/100g/min. Uz primjenu propofola dolazi do značajnog smanjenja CBF na vrijednosti od 18.43 - 12.07 - 21.89 ml/100g/min. Vrijednosti CMRO<sub>2</sub> se također smanjuju u svim mjerenjima, te su u kontrolnoj skupini 1.13 - 0.47 - 1.33 ml/100g/min, a u ispitivanoj skupini 0.63 - 0.34 - 0.83 ml/100g/min. Na slici 5 grafički su prikazane ove promjene u vrijednostima CBF i CMRO<sub>2</sub> u sva tri mjerenja.

Slika 5. Promjene u CBF i CMRO<sub>2</sub>, T1-normotermni, T2-hipotermni, T3-normotermni, preuzeto iz: Newman i suradnici 1995)(19)

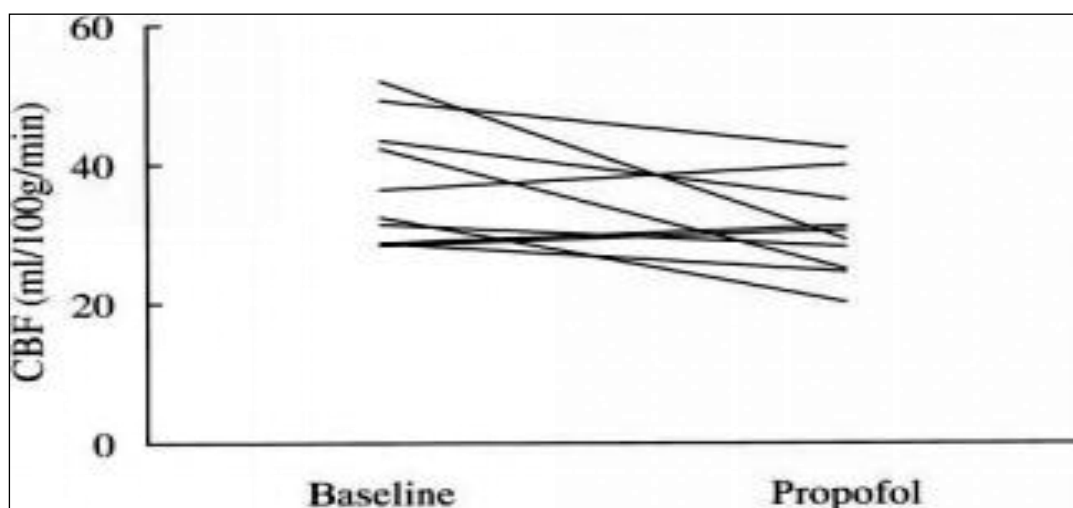


Pinaud i suradnici (20) u svom istraživanju prikazuju utjecaj propofola na moždani protok i intrakranijalni tlak u osoba koje su zadobile politraumu te uz ozljedu glave imaju i ozljede ekstremiteta koje zahtijevaju ortopedske operacije. Propofol se primjenjivao u trajnoj infuziji, a mjerenja su se vršila prije infuzije propofola, za vrijeme infuzije, te nakon prestanka primjene propofola. Kontrolirale su se vrijednosti regionalnog CBF (rCBF), ICP i CVR. Vrijednosti rCBF se smanjila sa  $35 \pm 6$  na  $26 \pm 5$  ml/100g/min;  $p < 0.01$ . Vrijednosti ICP se smanjila sa  $11.3 \pm 2.6$  na  $9.2 \pm 2.55$  mm Hg;  $p < 0.01$ . Istovremeno vrijednost CVR se nije promijenila. Prema ovim podacima propofol smanjuje CBF i ICP, ali može smanjiti i CPP zbog svog učinka na srednji arterijski tlak.

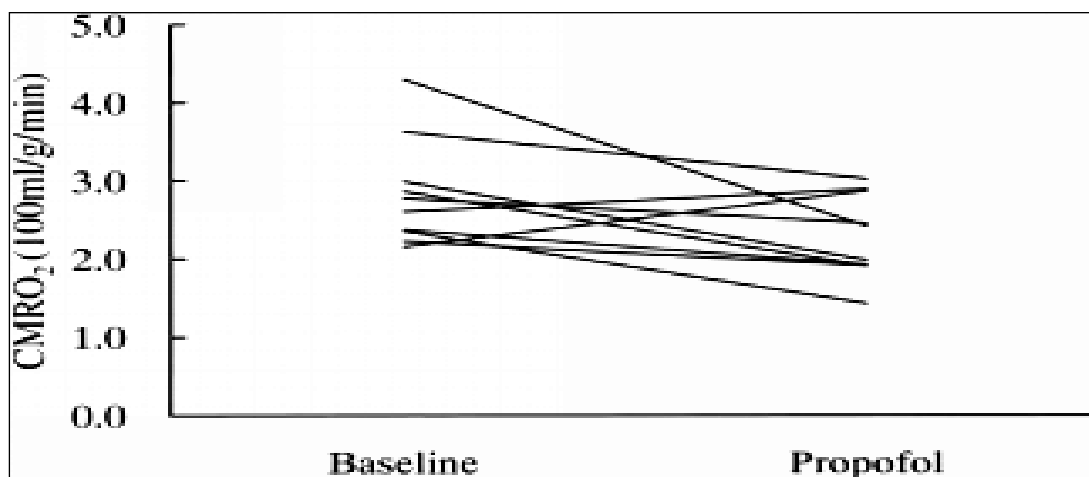
Oshima i suradnici (21) su promatrali kakav utjecaj ima propofol na pacijente koji su podvrgnuti artroskopskoj kirurgiji koljena i nisu imali neuroloških bolesti. Kod pacijenata se primjenila opća anestezija, a u cilju smanjenja bolnih področaja intraoperacijski primijenila se i kontinuirana epiduralna anestezija. Kontrolirali su vrijednosti CBF i CMRO<sub>2</sub>, a mjerili su i arteriovensku razliku kisika. Dokazali su

smanjenje CBF a 34.4 ml/100g/min na 30 ml/100g/min te smanjenje CMRO<sub>2</sub> sa 2.7 ml/100g/min na 2.2 ml/100g/min. Usporedbom vrijednosti utvrdili su jaku korelaciju između ovih vrijednosti, ali nije bilo promjene u vrijednosti arteriovenske razlike kisika. U zaključku navode da infuzija propofola proporcionalno smanjuje vrijednosti CBF i CMRO<sub>2</sub> bez promjena arteriovenske razlike kisike, što potvrđuje da su održani normalna moždana cirkulacija i moždani metabolizam, iako se točan uzrok pada CBF ne može sa sigurnošću ustvrditi.

Slika 6. Utjecaj propofola (6 mg/kg/h) na moždani protok (CBF). Baseline vrijednosti su izmjerene prije administracije propofola. Propofol je smanjio CBF (P,0.05 compared with base-line). (Preuzeto iz: Oshima i suradnici 2002 (21)



Slika 7. Utjecaj propofola (6 mg/kg/h) na moždanu metaboličku potražnju kisika (CMRO<sub>2</sub>). Baseline vrijednosti su izmjerene prije administracije propofola. Propofol je smanjio CMRO<sub>2</sub> (P,0.05 compared with baseline)(Preuzeto iz: Oshima i suradnici 2002(21)



Analizom prikazanih studija se može reći da propofol smanjuje moždani protok ne samo kod bolesnika s kranijalnim ozljedama nego i kod bolesnika kod kojih se izvode i drugi operacijski zahvati, kao i kod bolesnika kod kojih se primjenjuju i metode anestezije kao što je primjena epiduralnih katetera kojim se dodatno smanjuju operacijski bolni podražaji.

#### **7.4. KETAMIN**

Ketamin-2-(o-klorofeni)-2-(metilamino)-ciklo-heksanon hidroklorid je slaba baza, djelomično topljiv u vodi fenilciklidinski derivat. Postoji u 2 stereoizomerička oblika: R(+) enantiomer i S(-) enantiomer. “S entantiomer je 3 puta potentniji od R entantiomera u postizanju anestetskog učinka i ima manje psihoaktivnih nuspojava” . (1, 11)

Ketamin dovodi do kataleptičkog stanja sa sporim nistagmičnim pokretima koji se zove disocijativna anestezija. To stanje se dovodi u vezu sa njegovim nekompetitivnim vezanjem na NMDA receptore koje predstavlja njegov glavni mehanizam djelovanja. Osim na NMDA receptore djeluje je i na muskarinske receptore pa može dovesti do antikolinergičnih simptoma koje se primjećuju prilikom delirija i pri buđenju. Osim intravenskog načina primjene možemo ga primijeniti i intramuskularno. Zbog slabe vezanosti za proteine plazme i zbog visoke topljivosti u mastima brzo postiže velike koncentracije u mozgu a zatim se preraspodjeljuje u ostala tkiva. Metabolizira se preko jetre a izlučuje bubrezima.

Za razliku od ostalih intravenskih anestetika ima pozitivan učinak na kardiovaskularni sustav u vidu porasta tlaka, frekvencije za 20 % te minutnog volumena, ali kod hipovolemije može imati kardiodepresivno djelovanje. Ne uzrokuje respiratornu depresiju te ima veliku terapijsku širinu. Laringealni i drugi zaštitni refleksi dišnog puta su očuvani, ali može uzrokovati pojačanu sekreciju u dišnim putevima. Kontraindikacije za njegovu primjenu su povišeni intrakranijski tlak, psihijatrijske bolesti te preosjetljivost na ketamin.

### 7.4.1 Utjecaj ketamina na moždani protok krvi

Ketamin jedini predstavlja iznimku u djelovanju intravenskih anestetika na moždani protok krvi a sama istraživanja pokazuju suprotne rezultate.

U najstarijoj studiji iz 1962 godine Takeshita i suradnici (22) su promatrali utjecaj ketamina na pacijente bez ikakvih neuroloških ili kardiopulmonarnih problema. U svom istraživanju su dokazali da nakon intravenske primjene ketamina u dozi od 3 mg/kg dolazi do znatnog povećanja moždanog protoka (sa 47 na 76 ml/100g/min) uz sniženje moždanog vaskularnog otpora sa 1.91 na 1.28 mm Hg/ml/100g/min. Istovremeno je došlo do porasta moždanog perfuzijskog tlaka i PaCO<sub>2</sub>. Povećanje CBF je povezano sa samim ketaminskim vazodilatacijskim učinkom na moždane krvne žile i nije u vezi sa promjenama u pCO<sub>2</sub> i/ili CPP/CVP.

Tablica 3: Utjecaj ketamina na cerebralnu hemodinamiku( Preuzeto iz Takeshita i suradnici 1972)(22)

	Control		Ketamine		difference		P
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	
Mean art. pressure (mm Hg)	93	4	111	5	15.7	4.1	P<0.01
Jugular venous press. (mm Hg)	7	1.1	9	1.5	1.9	0.6	P<0.01
Perfusion pressure (mm Hg)	88	4	102	5	13.8	3.9	P<0.01
Cerebral blood flow (ml/100g/min)	47	1.8	76	3.9	20.2	3.1	P<0.01
Cerebral vas. resist. (mm Hg/ml/100 g/min)	1.91	0.09	1.38	0.06	-0.53	0.07	P<0.01

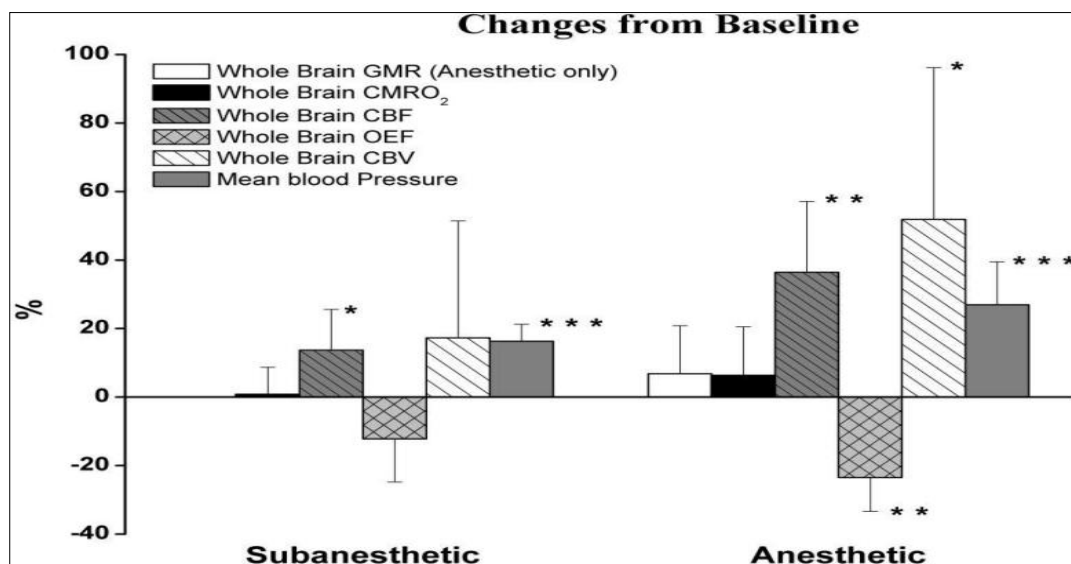
Strebel i suradnici (23) su promatrali u svom istraživanju utjecaj ketamina na brzinu protoka u a.cerebri medii u pacijenata koji su podvrgnuti operaciji kralježnice. Pacijenti su podijeljeni u 4 grupe. 1.grupa nije dobila ketamin, 2. grupa je dobila ketamin, 3. grupa ketamin plus midazolam, i 4. grupa ketamin plus esmolol. Rezultati su pokazali značajno povećanje protoka krvi u mozgu u grupama 2 i 4. Osim povećanja protoka krvi kroz nakon samostalne primjene rezultati pokazuju da neće doći do promjena u protoku u slučaju smanjenjog cerebralnog metabolizma što se

dogada nakon primjene midazolama kao u grupi 3. Ovi rezultati dokazuju da ketamin djeluje direktno na krvne žile, a taj se učinak ne može smanjiti niti primjenom beta blokatora (esmolola), dok pri primjeni midazolama nema povećanja protoka jer midazolam smanjuje moždani metabolizam i moždani protok.

Langsjo i suradnici (24) u svom istraživanju su promatrali utjecaj ketamina na regionalni moždani protok u zdravih pojedinaca uz pomoć PET-a. Rezultati su pokazali značajno povećanje protoka u svim regijama mozga bez porasta moždane metaboličke potražnje. Zanimljivo najveće povećanje moždanog protoka je primjećeno u regijama mozga povezanim sa boli.

U drugom svom istraživanju (25) promatrali su utjecaj subanestetskih i anestetskih doza S-ketamina u pacijenata bez neuroloških ozljeda uz pomoć PET-a. Rezultati su pokazali povećanje moždanog protoka i u subanestetskim i anestetskim dozama S-ketamina bez djelovanja na CMRO<sub>2</sub>. Subanestetske doze ketamina povećavaju CBF za 13.7 %, a anestetske doze za 36.4 %.

Slika 7. Utjecaj ketamina u subanestetičkim i anestetičkim dozama na moždani protok; (Preuzeto iz Langsjo i suradnici 2005)(25).



Zaključno za razliku od drugih intravenskih anestetika ketamin povećava moždani protok kao i intrakranijalni tlak te je kontraindicirana njena upotreba kod stanja praćenih povećanim intrakranijalnim tlakom.



## 7.5. MIDAZOLAM

Midazolam spada u skupinu benzodiazepina. Benzodiazepini imaju anksiolitično, sedacijsko, hipnotičko i antikonvulzivno djelovanje. Midazolam je po svom sastavu 8-klor-6-(2-fluorofenil-1-metil)-4H-imidazol-benzodiazepin. Njegovu strukturu čini imidazolski prsten koji je odgovoran za njegovu za stabilnost u vodenoj otopini i za ubrzani metabolizam. Otvaranje imidazolskog prstena ovisno je o pH. Kad je  $\text{pH} < 4$  prsten ostaje zatvoren a kad je veći ostaje otvoren i to dovodi do povećanja topljivosti u lipidima. Upravo to povećanje topljivosti je odgovorno za njegov učinak na središnji živčani sustav.

Mehanizam djelovanja je modulacija sinaptičkog prijenosa impulsa spajanjem s  $\text{GABA}_A$ -receptorom. Može se primjenjivati oralno, intravenski, intranazalno i intramuskularno. Metabolizira se u jetri i izlučuje u bubrezima. Midazolam ne blokira reflekse koji su važni za održavanje normalne cirkulacije te neznatno smanjuje krvni tlak. Tijekom uvida u anesteziju neznatno mijenja ritam rada srca te minutni volumen. Uzrokuje respiracijsku depresiju koja može biti jača i dugotrajnija nego nakon primjene barbiturata. (1,11)

Koristi se za prijeoperacijsku medikaciju, intravensku sedaciju i za uvod u opću anesteziju te intravensku anesteziju zajedno s opioidima. Kontraindikacije su preosjetljivost na benzodiazepine. Kod starijih bolesnika može izazvati respiracijsku depresiju.(11)

### 7.5.1. Utjecaj midazolama na moždani protok krvi

Poznato je da benzodiazepini dovode do smanjenja moždanog protoka krvi i metaboličke moždane potražnje za kisikom(2)

Nakon uvođenja midazolama u kliničku praksu provedena su istraživanja o utjecaju na moždani protok te su 1982. godine Foster i suradnici (26) istraživali utjecaj midazolama na moždani protok u zdravih pojedinaca. Nakon intravenske primjene 0.15 mg/kg midazolama CBF se smanjio sa  $40.6 \pm 3.3$  na  $27.0 \pm 5.0$  2

ml/100g/min. Istovremeno došlo je do porasta vaskularne rezistencije i značajnog sniženja arterijskog tlaka.

Isti autori promatrali su utjecaj midazolama u hiperkapnijskim okolnostima. Rezultati su pokazali značajno smanjenje CBF i u tim okolnostima. Pri normokapniji CBF se smanji sa  $40.6 \pm 3.3$  na  $27.0 \pm 5.0$  ml/100g/min., a pri hiperkapniji CBF se smanjio sa  $58.8 \pm 4.4$  na  $49.1 \pm 10.2$  ml/100g/min. (26)

Drugo istraživanje proveli su Veselis (27) i suradnici koji su istraživali utjecaj midazolama na protok u pojedinim moždanim regijama pomoću PET-a. Rezultati su pokazali smanjenje protoka u svim regijama pogotovo onim vezanim za pažnju i memoriju.

U pojedinim studijama se prikazalo da nema smanjenja moždanog protoka uz primjenu midazolama, ali je važno napomenuti da se u njima promatrao utjecaj midazolama na moždani protok zajedno s nekim drugim anestetikom. Studije i sa ostalim benzodiazepinima dovode do istog zaključka da oni smanjuju i moždani protok i metaboličku potražnju mozga za kisikom (28).

## 8. ZAKLJUČAK

Intravenski anestetici se primjenjuju pri anesteziološkim postupcima, a najvažnija je primjena za uvod u anesteziju, provođenje kratkih anestezioloških postupaka pri operacijskim zahvatima i pri pojedinim terapijsko dijagnostičkim postupcima, ali i u situacijama kada je potrebno dugotrajno djelovanje kao npr. kod intubiranih bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja.

Odlikuju se specifičnom farmakokinetikom te su lijek izbora kada se želi postići brz učinak. Zbog lipofilnosti najbrže se postiže učinak na CNS koji se očituje sedacijom i anestezijom.

Ovi lijekovi se intenzivno istražuju te su se tijekom prošlog stoljeća u kliničku praksu uvodili novi intravenski anestetici, a zadnji koji je uveden je propofol. Istraživanjima se nastoje sintetizirati spojevi koji će postići najbolji željeni učinak uz najmanje nuspojava. U istraživanjima se proučava njihov učinak ponajprije na kardiovaskularni sustav te učinak na CNS. Osobitost učinka na CNS (osim ketamina) je smanjenje protoka i smanjenje potreba za kisikom, te se na tom njihovom svojstvu temelji neuroprotektivni mehanizam njihovog djelovanja..

## **9. ZAHVALA**

Zahvaljujem mentoru doc dr sc Anti Sekuliću na stručnoj pomoći i savjetima pri izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na velikoj podršci tijekom cijelog studiranja.

## 10. LITERATURA

1. A. Sekulić. Neopioidni intravenski anestetici. U Jukić M. i sur. Klinička anesteziologija, 70-85, Medicinska naklada Zagreb 2005.
2. [https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4614-8441-7\\_47](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-1-4614-8441-7_47)
3. Guyton AC. i Hall JE. Medicinska fiziologija. 12 izdanje. Medicinska naklada, Zagreb 2011.g
4. Šćap M. Intenzivno liječenje neurokirurških bolesnika. U Jukić M. i sur. Intenzivna medicina, 798 - 829. Medicinska naklada 2008.
5. Sekulić A. Anestezija za neurokirurške zahvate. U Jukić M. i sur. Klinička anesteziologija, 628 - 642-85, Medicinska naklada Zagreb 2005.
6. <http://www.neuroanesthesia.info/intravenousdrugs.htm>)
7. <http://www.mayfieldclinic.com/PE-SPECT.htm>
8. Vanitha N. Positron emission tomography in neuroscience research. *Annals of Neurosciences*. 2011;18(2):36. doi:10.5214/ans.0972.7531.1118202.
9. Hugh C, Hemmings JR. The pharmacology of intravenous anesthetic agents: a primer, *Anesthesiology news*, 2010.
10. Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2012). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
11. Majerić Kogler V, Karadža V. Klinička anesteziologija i reanimatologija, Medicinski fakultet, Katedra za anesteziologiju i reanimatologiju, Medicinski fakultet 2004.
12. Pierce EC, Lambertsen CJ, Deutsch S, et al. Cerebral circulation and metabolism during thiopental anesthesia and hyperventilation in man. *Journal of Clinical Investigation*. 1962;41(8):1664-1671.
13. Gokaslan Z.L., Robertson C.S., Narayan R.K., Contant C.F. (1989) Barbiturates, Cerebral Blood Flow and Intracranial Hypertension. In: Hoff J.T., Betz A.L. (eds) *Intracranial Pressure VII*. Springer, Berlin, Heidelberg

14. Renou AM, Vernhiet J, Macrez P, Constant P, Billerey J, Khadaroo MY, Caillé JM. Cerebral blood flow and metabolism during etomidate anaesthesia in man. *Br J Anaesth.* 1978 Oct;50(10):1047-51
15. Moss E, Powell D, Gibson RM, McDowall DG. Effect of etomidate on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Br J Anaesth.* 1979 Apr;51(4):347-52.
16. Hoffman WE, Charbel FT, Ausman JI. Cerebral blood flow and metabolic response to etomidate and ischemia. *Neurol Res.* 1997 Feb;19(1):41-4.
17. Stephan H, Sonntag H, Schenk HD: Effects of disoprivan on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity. *Anesthetist* 1987; 36:60-5.
18. Vandesteene A, Trempont V, Engelman E, Deloof T, Focroul M, Schoutens A, de Rood M. Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man. *Anaesthesia.* 1988 Mar;43 Suppl:42-3.
19. Newman MF<sup>1</sup>, Murkin JM, Roach G, Croughwell ND, White WD, Clements FM, Reves JG. Cerebral physiologic effects of burst suppression doses of propofol during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1995 Sep;81(3):452-7.
20. Pinaud M, Lelausque JN, Chetanneau A, Fauchoux N, Menegalli D. Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. *Anesthesiology* 73:404-409, 1990.
21. Oshima T, Karasawa F, Satoh T. Effects of propofol on cerebral blood flow and the metabolic rate of oxygen in humans, *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002 Aug;46(7):831-5
22. Takeshita H, Okuda Y, Sari A. The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. *Anesthesiology.* 1972 Jan;36(1):69-75
23. Strebel S, Kaufmann M, Maître L, Schaefer HG. Effects of ketamine on cerebral blood flow velocity in humans. Influence of pretreatment with midazolam or esmolol *Anaesthesia.* 1995 Mar;50(3):223-8.

24. Långsjö JW1, Kaisti KK, Aalto S, Hinkka S, Aantaa R, Oikonen V, Sipilä H, Kurki T, Silvanto M, Scheinin H. Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology*. 2003 Sep;99(3):614-23
25. Långsjö JW1, Maksimow A, Salmi E, Kaisti K, Aalto S, Oikonen V, Hinkka S, Aantaa R, Sipilä H, Viljanen T, Parkkola R, Scheinin H. S-ketamine anesthesia increases cerebral blood flow in excess of the metabolic needs in humans. *Anesthesiology*. 2005 Aug;103(2):258-68.
26. Forster, M.D., O. Juge, M.D., D. Morel, M.D.; Effects of Midazolam on Cerebral Blood Flow in Human Volunteers. *Anesthesia* 1982;56(6):453-455.
27. Robert A. Veselis, MD, Ruth A. Reinsel, PhD, Bradley J. Beattie, BS, Osama R. Mawlawi, MSc, Vladimir A. Feshchenko, PhD, Gene R. DiResta, PhD, Steven M. Larson, MD, Ronald G. Blasberg, MD; Midazolam Changes Cerebral Blood Flow in Discrete Brain Regions : An H2-15O Positron Emission Tomography Study. *Anesthes* 1997;87(5):1106-1117
28. Knudsen L, Cold G, Holdgård H, Jensen, S. (1990), The effects of midazolam on cerebral blood flow and oxygen consumption Interaction with nitrous oxide in patients undergoing craniotomy for supratentorial cerebral tumours. *Anaesthesia*, 45: 1016–1019. doi:10.1111/j.1365-2044.1990.tb14877.x

## **11. ŽIVOTOPIS**

Rođen sam u Zagrebu, 15. 05. 1992. godine gdje sam završio osnovnu školu. Maturirao sam u VII gimnaziji 2011 godine. Iste godine sam upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.