

Načini djelovanja anestetika

Kovačević, Marcela

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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:105:369077>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marcela Kovačević

Načini djelovanja anestetika

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Marcela Kovačević

Načini djelovanja anestetika

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KBC Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Mladena Perića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015.

Sadržaj:

Sažetak	
Summary	
1. Uvod.	1
2. Načini djelovanja lokalnih anestetika	2
2.1. Svojstva živčanih vlakana	2
2.2. Učinak lokalnih anestetika na prijenos signala	4
2.3. Fizikalno-kemijske značajke lokalnih anestetika	6
2.4. Primjena vazokonstriktora	8
2.5. Sistemna toksičnost lokalnih anestetika	9
3. Načini djelovanja općih anestetika	11
3.1. Farmakokinetika obilježja općih anestetika	11
3.1.1. Inhalacijski anestetici	11
3.1.2. Intravenski anestetici	13
3.2. Molekularni mehanizmi općih anestetika	14
3.2.1. GABA _A -receptor-kloridni kanal	14
3.2.2. Glicin	16
3.2.3. K ⁺ - kanal	16
3.2.4. Glutamatergični ionski kanali	17
3.2.5. HCN kanali	17
3.2.6. Na ⁺ - kanali	17
3.3. Učinci općih anestetika s obzirom na različita područja CNS-a	18
3.3.1. Guedelovi stadiji anestezije	19
3.3.2. Elektroencefalografija	21

4. Zaključak	23
Zahvale.....	24
Literatura.....	25
Životopis	27

Sažetak

NAČINI DJELOVANJA ANESTETIKA

Marcela Kovačević

Cilj ovog rada je da opiše načine djelovanja anestetika, lokalnih i općih, sa naglaskom na molekularne mehanizme, ali osvrćući se i na farmakokinetiku kao bitan čimbenik koji utječe na njihov učinak. Pri pisanju rada pregledani su razni članci novijeg datuma i knjige kao pomoćna literatura s ciljem objedinjenja spoznaja sa različitih gledišta o djelovanju anestetika. Pokazano je da lokalni anestetici privremeno blokiraju provodljivost perifernog živca djelujući prvenstveno na Na^+ -kanale ovisne o naponu. Međutim učinak lokalnih anestetika je ovisan o brojnim farmakokinetским i fizikalnim čimbenicima poput liposolubilnosti, pH otopine anestetika, ali i okolnog tkiva, pKa lijeka, protoku krvi, te svojstvima živca na kojeg se djeluje kao i sposobnosti anestetika da penetrira kroz membrane. Mehanizam općih anestetika je dugo bio temeljen na pretpostavci nespecifičnog djelovanja na lipidne membrane, međutim novija istraživanja potvrđuju da opći anestetici zapravo djeluju specifično na membranske proteine. Kao glavni cilj njihova djelovanja je GABA_A -receptor kloridni kanal, ali ostvaruju učinak i djelovanjem na brojne druge kanale, kako inhibicijske tako i ekscitacijske. Stavljen je i naglasak na razliku u distribuciji učinka na različite regije središnjeg živčanog sustava što se ogleda u specifičnim značajkama opće anestezije koje mogu biti izražene u većoj ili manjoj mjeri. Dok su mehanizmi lokalnih anestetika prilično razjašnjeni, mehanizmi općih anestetika i dalje ostaju nejasni i predmet su brojnih istraživanja rezultati kojih će doprinijeti ne samo svrsi anesteziologije nego i općenito boljem razumijevanju aktivnosti moždanih regija.

KLJUČNE RIJEČI: anestetik; mehanizam; Na^+ -kanal, GABA_A ; živčani impuls

Summary

MECHANISMS OF ACTION OF ANESTHETICS

Marcela Kovačević

The aim of this thesis is to explain the mechanisms of action of anesthetics, local and general, focusing on molecular mechanisms, but also describing pharmacokinetics, as an important factor which influences their effect. Many recent articles and books as complementary literature, were assessed with the goal of uniting knowledge from different points of view. It has been shown that anesthetics temporarily block conduction of peripheral nerve, acting predominantly on a sodium voltage-gated channels. However, the effect of local anesthetics is dependent on numerous pharmacokinetic and physical factors like liposolubility, pH of the solution and the surrounding tissue as well, pKa of the drug, blood flow, characteristics of the nerve and the ability of the anesthetic to penetrate the membranes. The mechanism of general anesthetics has been based for a long time on the assumption of nonspecific mechanism of action on lipid membranes, however newer researches have shown that general anesthetics are in fact acting specifically on membrane proteins. Their prime molecular target is GABA_A-receptor chloride channel, but they are affecting other channels as well, inhibitory and excitatory likewise. The difference in the distribution of the effect on different regions of the central nervous system has been also highlighted since it reflects specific elements of general anesthesia more or less expressed during the procedure. While the mechanisms of local anesthetics have been well understood, mechanisms of general anesthetics are remaining unclear and are a subject of numerous studies which will contribute not only to the purpose of anesthesiology but also to better understanding of activity of brain regions.

KEYWORDS: anesthetic; mechanism; Na⁺-channel; GABA_A; nerve impulse

1. Uvod

Cilj anestetika (grč. an-bez, aisthesis-osjet) je da izazove reverzibilni gubitak osjeta i time olakša kirurške i druge bolne zahvate. Anesteziju možemo podijeliti na opću i lokalnu anesteziju.

Prva upotreba opće anestezije nastupila je 1846.godine u Bostonu, kada je zubar William Morton primijenio dietil eter za eksciziju tumora na području vrata pred brojnom publikom među kojom su bili i novinari zbog čega se primjena anestezije brzo proširila u svijetu.

Pacijent je kasnije izvijestio da je bio pri svijesti tokom operacije, ali da ga nije boljelo. Opći anestetici su dakle u upotrebi već gotovo 170 godina, međutim i dalje postoje nejasnoće u njihovom mehanizmu djelovanja. Dugi niz godina se smatralo da djeluju nespecifično otkako su Meyer i Overton ustanovili da postoji snažna veza između liposolubilnosti plina i njegove potentnosti kao općih anestetika. Smatralo se da je ciljno mjesto djelovanja lipidna membrana što nije moglo objasniti specifične učinke općih anestetika na električnu aktivnost neurona. Tek početkom 1980-ih istraživanje mehanizama djelovanja anestetika preusmjerilo se na membranske proteine kao njihovo ciljno mjesto. (Evers A.S., 2011)

Provođenje regionalne anestezije započinje 1884. godine, 38 godina nakon otkrića opće anestezije, kada je Karl Koller, austrijski oftalmolog, primijenio otopinu kokaina na pacijentovo oko zbog operacije glaukoma. Nakon tog događaja pobuđuje se širok interes za lokalnim metodama anestezije kako bi se što više umanjili opasni učinci koje je nosila opća anestezija. (Smith T., 2009)

2. Načini djelovanja lokalnih anestetika

Cilj lokalnih anestetika je privremeni prekid provodljivosti perifernih živaca kako bi se postigla inhibicija osjetnih i motoričkih podražaja i prije svega zaustavila bol. Lokalni anestetici nisu selektivni za određenu vrstu vlakana, nego je kontroliranjem doze moguće utjecati primjerice samo na osjetna vlakna, a da pritom motorička ostanu netaknuta jer se vlakna ovisno o funkciji međusobno razlikuju po strukturnim svojstvima. Lokalni anestetici prema tome različito brzo djeluju na različite osjete. Osjet boli je prvi inhibiran, zatim osjeti topline i hladnoće, nakon njih osjet dodira i zadnji je inhibiran duboki osjet. (Loeser J.D., 2001)

2.1. Svojstva živčanih vlakana

Živčana vlakna možemo klasificirati ovisno o promjeru i brzini provođenja impulsa u skupine A, B i C. Glavna razlika je u mijeliniziranoj ovojnici koja djeluje kao izolator sa znatnim električnim otporom i bitno ometa protjecanje iona koji lako prolaze jedino kroz aksolemu Ranvierovih suženja. Pa prema tome razlikujemo mijelinizirana (A i B) i nemijelinizirana (C) vlakna. (Judaš M., 1997)

Kod mijeliniziranih vlakana brzina provođenja je proporcionalna duljini internodalnih segmenata odnosno debljini mijelinske ovojnice. A-vlakna imaju najdeblju mijelinsku ovojnicu, promjera su od 1-20 μm i najbrže provode impulse i to brzinom do 120 m/s. B-vlakna su oskudnije mijelinizirana, promjera do 3 μm i imaju brzinu provođenja do 15 m/s. Tip provođenja impulsa kod mijeliniziranih vlakana je saltatorni. Naime, akcijski potencijal "skače" od jednog do drugog Ranvierovog suženja konstantnom brzinom i amplitudom jer energija potrebna za njegovo vođenje ne potječe od podražaja, nego se ona oslobađa cijelom duljinom aksona i širi elektrotonički kroz aksolemu i izvanstaničnu tekućinu do drugog neaktivnog suženja. Tu pojavu omogućuju i nejednoliko raspoređeni naponski kanali u

membrani mijeliniziranih aksona. K^+ -kanali smješteni su samo u membrani ispod mijelinske ovojnice, a Na^+ -kanali su smješteni u membrani Ranvierovih suženja pa ona služe kao mjesto samoobnavljanja živčanog impulsa. (Judaš M., 1997)

Za razliku od mijeliniziranih, u nemijeliniziranim vlaknima depolarizira se cijela membrana pa se troši puno više energije na provedbu akcijskog potencijala zbog čega je i brzina provođenja puno manja, do 2 m/s. (Judaš M., 1997)

Učinak određene koncentracije lijeka je izraženiji u aksonima s češćim depolarizacijama pa tako za blokadu tankih osjetnih vlakana za bol poput A- δ i C koja okidaju visokom frekvencijom, a trajanje akcijskog potencijala im je relativno dugo, je potrebna niža koncentracija anestetika nego za debela motorička vlakna poput A- α (ekstrafuzalna) koja okidaju nižom frekvencijom, a imaju kraći akcijski potencijal. (Katzung B., 2012)

Veličina živca je bitna za učinak lokalnog anestetika. Da bi izveo blokadu lijek prvo mora prodrijeti kroz epineurij i perineurij. Tanki živci poput digitalnih (1-2 mm u promjeru) mogu biti blokirani sa 1-2 ml 0.5% lidokaina, a veliki živci poput ishijadičnog (10-15 mm u promjeru) trebaju veće volumene koncentriranijeg lokalnog anestetika (12 do 20 mL 1.0 do 1.5% lidokaina). (Loeser J.D., 2001)

Za učinak je bitan i smještaj vlakana u živčanom snopu. U velikim živčanim deblima vlakna smještena cirkumferencijalno prva su izložena lokalnom anestetiku kad se on primijeni u okolno tkivo. U udovima proksimalna osjetna vlakna smještena su u vanjskom dijelu živčanog debla, dok je distalna osjetna inervacija smještena u središnjem dijelu živca. Stoga se tijekom infiltracijske blokade velikog živca analgezija najprije razvija proksimalno, a zatim se širi distalno kako lijek prodire dublje u sredinu živca. (Katzung B., 2012)

2.2. Učinak lokalnih anestetika na prijenos signala

Osnovni mehanizam djelovanja lokalnih anestetika je blokada natrijskih kanala ovisnih o naponu koji su potrebni za stvaranje akcijskog potencijala i njihovim blokiranjem je onemogućeno provođenje informacije. (Hemmings H.C.Jr., 2006)

Naime, ioni su električki nabijeni, a koncentracije su im različite s obje strane stanične membrane pa je i električni potencijal na svakoj strani membrane različit, što dovodi do pojave koju nazivamo membranski potencijal. Signalne funkcije neurona temelje se na promjenama membranskog potencijala. (Judaš M., 1997)

Akcijski potencijal je kratkotrajni val depolarizacije koji je posljedica ciklusa promjena membranske propusnosti za Na^+ i K^+ . Natrijski kanali mogu biti ovisno o potencijalu na membrani u otvorenom, zatvorenom ili stanju mirovanja. Otvaranje Na^+ -kanala dovodi do depolarizacije i nastanka i širenja akcijskog potencijala. Potom se Na^+ -kanali brzo zatvaraju, a otvaraju se K^+ -kanali. Ta dva procesa (inaktivacija Na^+ -kanala i aktivacija K^+ -kanala) omogućuju repolarizaciju membrane, tj. povratak membranskog potencijala na vrijednost u mirovanju. Prije dovršetka tih procesa, u membrani ne može nastati novi akcijski potencijal. (Judaš M., 1997)

Lokalni se anestetici vežu na vezna mjesta u unutrašnjoj pori (Lipkind G.M., 2005) natrijskog kanala i blokiraju kanal ovisno o vremenu i naponu s tim da se vežu jačim afinitetom za otvorene i zatvorene kanale koji prevladavaju pri pozitivnijim membranskim potencijalima, nego za kanale u stanju mirovanja koji prevladavaju pri negativnijim membranskim potencijalima. (Katzung B., 2012) Ovisno o tome, mnogi čimbenici mogu utjecati na vezanje lokalnih anestetika na natrijski kanal, pa tako pri povećanoj koncentraciji izvanstaničnog kalcija dolazi do povećanja površinskog potencijala na membrani koji pogoduje stadiju mirovanja slabog afiniteta i na taj način djelomičnog antagoniziranja

djelovanja lokalnih anestetika. Isto tako povećanje izvanstanične koncentracije kalija dovodi do depolarizacije membranskog potencijala i pogoduje inaktiviranom stanju što pojačava učinke lokalnih anestetika. (Katzung B., 2012)

Kada se koncentracije lokalnih anestetika progresivno povećavaju, LA se vežu na sve više natrijskih kanala pa dolazi do povećanja praga za ekscitaciju, provođenje impulsa se usporava, brzina rasta akcijskog potencijala pada, amplituda akcijskog potencijala se smanjuje i na kraju se gubi sposobnost stvaranja akcijskog potencijala. Oporavak natrijskih kanala od blokade je 10 do 1000 puta sporiji nego nakon normalne inaktivacije zbog produljenog refraktornog perioda. (Katzung B., 2012)

Učinak vezanja lokalnih anestetika za brojna druga mjesta poput kalijevih i kalcijevih kanala, NMDA, supstanca P receptora, G protein–vezanih receptora, pa čak i enzima poput adenilat ciklaze je za sada manje jasan. (Katzung B., 2012)

2.3. Fizikalno-kemijske značajke anestetika koje utječu na učinak

Molekule lokalnih anestetika se sastoje se od lipofilnog aromatskog prstena, intermedijarnog esterskog ili amidnog lanca i terminalnog amina (Becker D. E., 2006). Svaka od ovih komponenti doprinose svojstvima anestetika.

2.3.1. Aromatski prsten doprinosi liposolubilnosti (Becker D. E., 2006). Veća liposolubilnost olakšava difuziju anestetika kroz neuralne ovojnice i membrane što korelira sa potentnosti jer veća masa lijeka može ući u živac. Primjerice bupivakain koji je liposolubilniji od lidokaina pa time i potentniji koristi se u koncentraciji od 0.5% (5mg/mL) radije nego 2% (20mg/mL) (Becker D. E., 2006).

2.3.2. Oblik terminalnog amina značajno utječe na liposolubilnost anestetika ovisno nalazi li se u ionskom ili neionskom (liposolubilnom) obliku. Ionizirani oblik je aktivniji kemijski oblik, no u ciljnoj molekuli teško izlazi iz zatvorenih kanala isto tako nije sposoban prodirati kroz biološke membrane poput liposolubilnog oblika. (Katzung B., 2012) Relativni udio ta dva oblika ključan je za učinak anestetika i ovisi o pKa i pH tjelesnih tekućina. pKa predstavlja pH pri kojem su ionizirani i neionizirani oblik u jednakom postotku. Većina komercijalnih lokalnih anestetika dolaze u obliku hidrokloridne soli koja ima pH 4,0-6,0 kako bi se povećala topljivost i stabilnost, zbog čega je većina lijeka u ioniziranom obliku budući da je pKa većine lokalnih anestetika veći od 7.4. (Loeser J.D., 2001) Nakon injekcije dolazi do puferiranja u tkivu na fiziološki pH čime se stvara dovoljna koncentracija slobodnih baza za difuziju kroz neuralne membrane. Međutim, puferski kapacitet se može iscrpiti ponavljanim injekcijama i dovesti do tahifilaksije (gubitka učinkovitosti). (Katzung B., 2012)

Dodavanjem natrijeva bikarbonata (1-2ml) otopini lokalnog anestetika dolazi do povećanja pH otopine što povećava količinu lijeka u liposolubilnom (neionskom) obliku te povećava brzinu nastupa i produljuje trajanje. (Allman K.G., 2011)

Tablica 1. Svojstva lokalnih anestetika (Allman K.G., 2011)

	pKa	Relativna liposolubilnost	Relativna potencija	Vezanje za proteine (%)	Nastup djelovanja	trajanje
Prokain	8.9	1	1	6	spor	kratko
Lidokain	7.7	150	2	65	brz	srednje
Prilokain	7.7	50	2	55	brz	srednje
Etidokain	7.7	5000	6	96	brz	dugo
Mepivakain	7.6	50	2	78	brz	srednje
Ropivakain	8.1	400	6	94	srednji	dugo
Bupivakain	8.1	1000	8	95	srednji	dugo
Levobupivakain	8.1	1000	8	95	srednji	dugo

2.3.3. Intermedijarna veza molekule lokalnih anestetika određuje put biotransformacije. Aminoesteri se hidroliziraju u plazmi pomoću pseudokolinesteraze i imaju kratki poluvijek eliminacije (manji od minute) pa time i kraće trajanje učinka. (Loeser J.D., 2001) Za razliku od njih aminoamidi se metaboliziraju sporije u jetri pomoću mikrosomalnih enzima CYP3A4 i CYP1A2. (Hemmings H.C.Jr., 2006)

2.3.4. Sposobnost vezanja za proteine također ima utjecaja na trajanje djelovanja lokalnih anestetika. S obzirom da su lokalni anestetici baze, vežu se za $\alpha 1$ glikoprotein, a to korelira sa njihovim afinitetom za proteine natrijskih kanala pa primjerice bupivakain koji ima visok postotak vezanja za proteine ima i dugo djelovanje. (Becker D. E., 2006)

2.4. Primjena vazokonstriktora

Područja sa većim protokom krvi poput epiduralnog ili interkostalnog imaju bržu apsorpciju lokalnih anestetika i trajanje učinka će biti kraće nego kod tkiva sa manjim protokom poput ishijadičnog živca. Većina LA dovodi do vazodilatacije, pojačavajući cirkulacijsku apsorpciju pa se inkluzijom vazokonstriktora u otopinu lokalnog anestetika može se privremeno smanjiti protok krvi u mjestu injekcije za oko jedan sat. (Loeser J.D., 2001) Dodatak vazokonstriktora smanjuje razine lokalnih anestetika u krvi i do 30 % pa osim što brže nastupa blokada i duže traje, rizici od sistemnih toksičnih učinaka su smanjeni (Katzung B., 2012). Bitno je naglasiti da primjena adrenalina prolongira učinak kratkotrajnih i srednjedjelujućih lokalnih anestetika (lidokain, mepivakain), međutim ima minimalan učinak na trajanje blokade sa dugodjelujućim lokalnim anestheticima (bupivakain, ropivakain). (Loeser J.D., 2001)

Kod primjene u spinalnoj anesteziji, adrenalin produljuje trajanje anestezije djelovanjem na $\alpha 2$ -adrenergične receptore koji inhibiraju oslobađanje tvari P i smanjuju izbijanje osjetnih impulsa što je dovelo do upotrebe klonidina i deksmedetomidina. (Katzung B., 2012) Oni su također $\alpha 2$ -adrenergični agonisti i imaju potentni analgetski učinak na spinalnoj razini kada se primjenjuju epiduralno ili intratekalno te mogu biti korisni kod neosjetljivosti na opioide. (Hemmings H.C.Jr., 2006)

Vazokonstriktore treba izbjegavati primjenjivati na područja terminalne cirkulacije za primjerice digitalne i penilne blokade zbog potencijalne ishemije. (Loeser J.D., 2001). Također, agonistički učinak adrenalina na $\beta 1$ -receptore dovodi do srčane stimulacije što treba uzeti u obzir kod kardiovaskularnih bolesnika. (Becker D. E., 2006) Brza apsorpcija adrenalina ili neželjena intravaskularna injekcija mogu dovesti do predvidivih adrenalinskih

učinaka: tahikardije, hipertenzije, palpitacija, bljedoće i tresavice što se mora razlikovati od toksičnih učinaka lokalnih anestetika. (Loeser J.D., 2001)

2.5. Sistemna toksičnost lokalnih anestetika

Lokalni anestetici imaju direktni toksični učinak na mnoge organe međutim klinički najvažniji su središnji živčani i kardiovaskularni sustav. Sistemna toksičnost lokalnih anestetika je izazvana visokim razinama lokalnih anestetika u plazmi i pojavljuje se obično kod slučajne intravaskularne injekcije ili predoziranja, a može se pojaviti kod brze apsorpcije u jako vaskulariziranom području, kontinuirane infuzije lokalnih anestetika te kumulativnog efekta višestrukih injekcija. (Allman K.G., 2011).

Porastom razine lokalnih anestetika simptomi postaju sve jasniji. Pri blagoj toksičnosti pojavljuju se cirkumoralna utrnutost, metalni okus, tinitus, ispadi vida, poremećaj govora. Kod umjerene toksičnosti dolazi do pojave promijenjenog stanja svijesti, konvulzija i kome. Teška toksičnost je karakterizirana respiratornim arestom, srčanim aritmijama i kardiovaskularnim kolapsom. (Allman K.G., 2011)

Toksičnost lidokaina može se pojaviti pri koncentracijama većima od 5 µg/mL, ali konvulzivni napadaji zahtijevaju koncentracije veće od 8 µg/mL (Becker D. E., 2006).

Tablica 2: Sistemni učinci lidokaina (Loeser J.D., 2001)

koncentracija u plazmi µg/mL	Učinci
1-5	Analgezija
5-10	omaglica, tinitus, utnuće jezika
10-15	konvulzije, nesvijest
25-25	koma, respiratorni arest
>25	kardiovaskularni kolaps

Bupivakain je kardiotoksičniji od lidokaina te prije dovodi do kardiovaskularnog kolapsa u odnosu na CNS toksičnost. CC:CNS omjer usporedbe ta dva lijeka je 2.0:7.1. Naime, iako oba tokom sistole brzo blokiraju natrijske kanale, bupivakain disocira sporije tijekom diastole pa je pri kraju diastole velik broj kanala blokiran što potencira kardiotoksičnost. (Rakhee G., 2012)

Kod pojave sistemne toksičnosti, prema ASRA smjernicama, potrebno je odmah prekinuti sa doziranjem i započeti terapiju po protokolima CPR-a. Prioritet je osigurati optimalnu oksigenaciju i ventilaciju te prevenirati konvulzije za što se preferiraju benzodiazepini. Zatim je potrebno što ranije dati infuzije lipidne emulzije da bi se ukinuli toksični učinci lokalnih anestetika na srce i središnji živčani sustav.

Početno se daje velika intravenozna bolus doza 20% lipidne emulzije (oko 1.5 ml/kg) te odmah zatim primjenjuje se kroz desetak minuta kontinuirana infuzija (0.25 – 0.5 ml/kg/min) uz oporavak vitalnih znakova. U slučaju perzistiranja kardiovaskularnog kolapsa može se ponoviti bolus doza ili povećati infuzija. Pri tom je izuzetno važna uspješnost vanjske masaže srca koja omogućuje bolji protok lipidne emulzije koronarnom cirkulacijom. (G.L., 2012)

Budući da resuscitacija može trajati satima, ako lipidne infuzije ne dovedu do poboljšanja treba razmotriti ECMO koja može uspješno održavati perfuziju vitalnih organa dok se lijek u konačnici ne eliminira te na taj način prevenirati neurološka oštećenja. (Froehle M., 2012)

Konačno, prevencija je ključ uspješnosti. Iako sve nuspojave ne mogu biti predviđene, komplikacije mogu biti minimalizirane striktnim držanjem smjernica za doziranje anestetika, identifikacijom pacijenata sa povećanim rizikom i implementacijom primjerene tehnike poput aspiracije iglom prije injekcije lokalnih anestetika.

3. Načini djelovanja općih anestetika

Cilj djelovanja općih anestetika je osigurati analgeziju, amneziju, gubitak svijesti, inhibiciju autonomnih refleksa te relaksaciju mišića prilikom operativnog zahvata. Učinak svakog pojedinog anestetika ovisit će o dozi, svojstvima specifičnog lijeka i o općem bolesnikovom zdravlju.

3.1. Farmakokinetika obilježja općih anestetika

3.1.1. Inhalacijski anestetici

Postizanje adekvatne koncentracije udahnutog anestetika u mozgu nužno je za osiguranje dovoljne dubine anestezije. Anestetici lako difundiraju kroz alveolokapilarnu membranu, a brzina kojom raste parcijalni tlak anestetika u krvi, a time i u mozgu određuje brzinu djelovanja samog anestetika. Topljivost anestetika, odnosno liposolubilnost, je glavni čimbenik koji određuje brzinu promjene parcijalnog tlaka anestetika u krvi, a izražava se kao particijski ili raspodjelni koeficijent (λ). Kada anestetik niske topljivosti u krvi difundira iz pluća u arterijsku krv, relativno malo molekula potrebno je za podizanje parcijalnog tlaka koji raste brzo pa će uvod u anesteziju biti brži. Isto vrijedi i za brzinu oporavka. Inhalacijski anestetici se zanemarivo malo metaboliziraju (osim halotana 40%) i eliminacija, koja se uglavnom odvija preko respiratornog sustava, sporija je za jako lipofilne anestetike jer se duže zadržavaju u mozgu i masnom tkivu. Pa je tako oporavak od učinaka dušičnog oksidula, desflurana i sevoflurana vrlo brz za razliku od halotana i izoflurana. (Katzung B., 2012)

Potentnost anestetika se mjeri minimalnom alveolarnom koncentracijom (MAK) koja predstavlja najmanju koncentraciju anestetika u alveolama kojom se spriječava pokret kao odgovor na bolni podražaj odnosno kiruršku stimulaciju u 50% ispitanika. Dakle što je MAK niža, anestetik je potentniji. (Campagna J.A., 2003)

Brojni čimbenici utječu na vrijednost MAK-a. Smanjuje ju povećanje životne dobi, hipotermija, hipoksija, hipotenzija, trudnoća, zatim primjena opioda, drugih anestetika (zbog aditivnog učinka), benzodiazepini, barbiturati i α 2-agonisti. Povišuje ju mlađa dob, hipertermija i kronična konzumacija alkohola (Hemmings H.C.Jr., 2006).

Tablica 3: Farmakološke značajke inhalacijskih anestetika (Katzung B., 2012)

	Dušični oksidul	Desfluran	Sevofluran	Isofluran	Enfluran	Halotan
MAK (%)	>100	6-7	2.0	1.4	1.7	0.75
Particijski koeficijent krv/plin	0.47	0.42	0.69	1.40	1.80	2.30
Particijski koeficijent mozak/krv	1.1	1.3	1.7	2.6	1.4	2.9
Metabolizam	-	<0.05 %	2-5 %	<2%	8%	>40%

Postoje i druge skale analgone MAK-u, poput MAC-awake koja označava koncentraciju inhalacijskog anestetika u alveolama potrebnu da spriječi odgovor na glasovnu naredbu u 50 % ispitanika te koristi kod mjerenja perceptivne svjesnosti. (Campagna J.A. M. K., 2003) MAC-awake je obično pola vrijednosti MAK-a što objašnjava zašto je svjesnost relativno rijetka u pacijenata koji su se sposobni pokretati kada anestezija postane lagana. (Hemmings H.C.Jr., 2006) Također postoji i MAC-BAR koja označava onu alveolarnu koncentraciju inhaliranih anestetika potrebnu da blokira promjene u krvnom tlaku i srčanoj frekvenciji kao odgovor na kiruršku stimulaciju u 50% ispitanika. (Campagna J.A. M. K., 2003)

3.1.2. Intravenski anestetici

Većina intravenskih anestetika je karakterizirana brzim nastupom i kratkim trajanjem djelovanja. Za brzi prestanak djelovanja je glavni čimbenik redistribucija, a ne eliminacija. Naime, nakon intravenske injekcije, koncentracija u mozgu brzo dosegne efektivnu razinu zbog velikog cerebralnog protoka, a nakon toga se ravnomjerno distribuira po tijelu te koncentracija u mozgu opada i anestetički učinak nestaje. Budući da je lijek i dalje u organizmu jer metabolizam intravenskih anestetika se najviše odvija preko jetre i može trajati satima, kod ponovljene injekcije dolazi do prezasićenja i učinak je teško predvidjeti. Samo etomidat i propofol mogu biti davani u infuziji tokom dužeg razdoblja. (Lüllmann H., 2005)

Da bi djelovao, intravenski anestetik mora prijeći krvnomoždanu barijeru što najviše ovisi o liposolubilnosti, međutim na učinak također utječu i druge farmakokinetičke značajke poput vezanja na proteine, brzine primjene lijeka i zdravstvenog stanja bolesnika od kojeg najviše utjecaja ima stanje cirkulacije jer o njoj direktno ovisi distribucija i redistribucija. (Hemmings H.C.Jr., 2006)

Tablica 4: Farmakokinetičke značajke intravenskih anestetika (Katzung B., 2012)

	Propofol	Tiopental	Ketamin	Etomidat
Trajanje djelovanja (min)	3-8	5-10	5-10	3-8
T_{1/2} distribucije (min)	2-4	2-4	11-16	2-4
Vezanje za proteine (%)	97	83	12	77
T_{1/2} eliminacije (Sati)	4-23	11	2-4	2.9-5.3

3.2. Molekularni mehanizmi općih anestetika

Opći anestetici djeluju specifično vežući se za brojne receptore u središnjem živčanom sustavu, membranske proteine, modificirajući na taj način funkcije različitih ionskih kanala. Sam mehanizam djelovanja varira i uključuje aktivaciju inhibitornih receptora i inhibiciju ekscitacijskih receptora. Ciljna vezna mjesta međutim su tek djelomično razjašnjena.

3.2.1. GABA_A-receptor-kloridni kanal

Primarni molekularni cilj općih anestetika je GABA_A-receptor-kloridni kanal koji ima funkciju glavnog posrednika inhibicije sinaptičkog prijenosa. Jedna trećina svih sinapsi su GABA-ergične. Aktivacija GABA_A-receptora smanjuje ekscitabilnost neurona influsom klorida i hiperpolarizacijom membrane. Na taj način inhibira neurotransmisiju i održava neuronalnu komunikaciju omogućavajući precizno sinkroniziranje akcijskih potencijala. Budući da su smješteni u dijelovima živčanog sustava zaslužnima za izvođenje viših naredbi, centralni su za pamćenje i svjesnost. Postoje jaki dokazi da su GABA_A-receptori uključeni u posredovanje nekih klasičnih komponenata opće anestezije hipnoze, depresije spinalnih refleksa i amnezije. (Zhou C., 2012)

GABA_A-receptor -kloridni kanal sastoji se od pet različitih podjedinica. U različitim dijelovima SŽS-a sadržavaju različite kombinacije podjedinica(α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , ϕ , π , ρ 1-3) pa svaki podtip receptora ima i različita farmakološka obilježja. Biofizički profil GABA_A-receptora i njihova osjetljivost na opće anestetike mogu biti dramatično promijenjeni ovisno o kompoziciji njihovih podjedinica. (Zhou C., 2012)

Također GABA_A-receptori postoje kao intrasinaptički i ekstrasinaptički što također ima odjeka na učinke pojedinih anestetika. Primjerice isofluran selektivno pojačava učinak

intrasinaptičkih GABA_A-receptora, za razliku od tiopentala koji je manje selektivan i pojačava učinke GABA na intrasinaptičke i ekstrasinaptičke receptore. (Zhou C., 2012)

GABA_A-receptori posjeduju više različitih veznih mjesta koja su u interakciji sa mnogim općim anestheticima, također molekule anestetika ne djeluju izravno na vezno mjesto za GABA nego na određena mjesta u transmembranskim dijelovima α i β podjedinica. I intravenozni i inhalacijski anestetici poboljšavaju funkciju GABA_A-receptora osim dušičnog oksidula, ketamina i ksenona koji ne pokazuju značajan učinak na GABA_A-receptor. (Zhou C., 2012)

Isofluran, desfluran i sevofluran pojačavaju amplitudu odgovora na nisku koncentraciju GABA i produljuju trajanje sinaptičke inhibicije posredovane sa GABA tako da drže kanal otvorenim. Pri suprakliničkim koncentracijama sposobni su izravno aktivirati kanal bez prisutnosti GABA. Međutim, vezno mjesto inhalacijskih anestetika i dalje ostaje nejasno. Istraživanjima na mutiranim GABA_A-receptorima otkrivene su dvije specifične aminokiseline u transmembranskim segmentima $\alpha 1$ podjedinice koje sudjeluju u interakciji sa inhalacijskim anestheticima, serin 270 i alanin 291, koje su ključne za agonistički učinak inhalacijskih anestetika na GABA_A receptor. (Katzung B., 2012) Mutacije tih područja pokazuju značajne promjene u učinku inhalacijskih anestetika na receptor. (Zhou C., 2012)

Intravenozni anestetici pokazuju isti mehanizam djelovanja na funkciju GABA_A-receptora kao inhalacijski, ali smatra se da se interakcija intravenskih anestetika sa GABA_A-receptorom odvija unutar β podjedinica koje su šire rasprostranjene od α pa zbog toga pokazuju manje razlika u djelovanju na intrasinaptičke i ekstrasinaptičke receptore. Od svih korištenih anestetika etomidat pokazuje najveću selektivnost za GABA_A-receptor i ima najmanje interakcija značajnih za anestetički učinak sa ostalim ionskim kanalima. Kao i isofluran veže se stereospecifično sa GABA_A-receptorom. Tiopental je učinkovitiji agonist od

GABA u receptorima koji sadržavaju $\alpha 6$ podjedinice, te kao propofol i etomidat u visokim koncentracijama može direktno aktivirati GABA_A-receptor. (Zhou C., 2012)

3.2.2. Glicin

Glicin je glavni inhibitorni neurotransmiter u kralježničnoj moždini i moždanom deblu koji je vezan na kloridne kanale poput GABA i djeluje preko strihnin-osjetljivih i strihnin neosjetljivih receptora. (Hemmings H.C.Jr., 2006) Pokazalo se da inhalacijski anestetici imaju značajan učinak na ovaj receptor utječući na imobilnost kod bolnog podražaja te da postoje kvantitativne razlike među anestheticima u njihovoj sposobnosti da potenciraju učinak glicina na receptorima: halotan sa najjačim učinkom, isofluran srednje, a ciklopropan ima minimalni učinak. (Zhang Y., 2003)

3.2.3. K⁺- kanal

K⁺- selektivni kanali su transmembranski ionski kanali koji su konstitutivno otvoreni u mirovanju i pokazuju centralnu važnost za funkciju neurona. Aktivacija ovih kanala hiperpolarizira neurone i smanjuje odgovor na ekscitatorni sinaptički podražaj. Najnovija *in vivo* istraživanja su pokazala da K_{2P}-kanal TREK1 ima ključnu ulogu u mehanizmu neuralne protekcije, anestezije, boli i depresije. TREK1 je signalni integrator koji odgovara na širok raspon fizioloških i patoloških inputa. Ljudski TREK1 je visoko ekspresioniran u mozgu, sa izraženom zastupljenošću u GABA-ergičnim interneuronima nucleusa caudatusa i putamena. Također se eksprimira u prefrontalnom korteksu, hipokampusu, hipotalamusu i serotonergičnim neuronima moždanog debla i senzornim neuronima ganglija dorzalnih korijenova. Za K_{2P}-kanale se vjeruje da reguliraju ekscitabilnost membrane. U SŽS-u TREK kanali mogu biti aktivirani rastezanjem, temperaturom i H⁺, te višestruko nezasićenim masnim kiselinama i inhalacijskim anestheticima, što ujedno dovodi do neuroprotektivnog

učinka. Aktivacija tih kalijevskih kanala rezultira hiperpolarizacijom i utišavanjem neuralne funkcije. (Zhou C., 2012)

3.2.4. Glutamatergični ionski kanali

Glutamat je glavni ekscitacijski neurotransmiter. Glutamatergična neurotransmisija može biti aktivirana sa tri različite obitelji ligand-vezanih ionskih kanala: AMPA, kainat i NMDA. NMDA receptori imaju ključnu ulogu u učenju i pamćenju. Mnoge različite vrste lijekova djeluju antagonistički na NMDA receptore. (Zhou C., 2012) Ketamin svoju funkciju u središnjem živčanom sustavu duguje antagoniziranju ekscitacijskog neurotransmitora glutamata na N-metil-D-aspartat (NMDA) receptorima. Taj receptor može biti i mjesto djelovanja dušičnog oksidula. (Katzung B., 2012)

3.2.5. HCN kanali

HCN kanali sudjeluju u ekscitabilnosti stanične membrane. Pokazalo se da inhibicija anestetikima HCN1kanala u kortikalnim neuronima doprinosi sporovalnoj kortikalnoj sinkronizaciji koja prati hipnotički učinak anestetika. Istraživanja u vezi učinka propofola na rekombinantne HCN1, HCN2 i HCN4 kanale pokazuje da propofol inhibira i usporava aktivaciju sva tri kanala u klinički relevantnim koncentracijama. Učinak propofola je čini se oblikovan njegovim niskim afinitetom za aktivirano otvoreno stanje kanala. (Zhou C., 2012)

3.2.6. Na⁺ - kanali

Naponski natrijski kanali su regulirani membranskim potencijalom i dovode do pasivnog protoka iona natrija u i izvan stanice. Ranija istraživanja na mijeliniziranim aksonima su pokazivala da su naponski natrijski kanali neosjetljivi na opće anestetike, međutim nemijelinizirani aksoni manjeg promjera i živčani završetci su se pokazali osjetljivima na djelovanje. Općenito dva glavna mehanizma doprinose inhibiciji natrijskih

kanala inhalacijskim anestheticima. To su blok neovisan o naponu i pojačana inaktivacija uslijed hiperpolarizacijskih promjena kod brze inaktivacije stabilnog stanja ovisnoj o naponu. (Zhou C., 2012)

3.3. Učinci općih anestetika s obzirom na različita područja CNS-a

Bitnost mjesta djelovanja je godinama bila zanemarivana jer se vjerovalo da opći anestetici djeluju nespecifično na sve stanice. Međutim, raznovrsni neurofarmakološki učinci općih anestetika se javljaju ovisno o osjetljivosti različitih neuralnih područja na djelovanje anestetika. (Hemmings H.C.Jr., 2006) Opći anestetici smanjuju prijenos bolnih podražaja od kralježnične moždine prema mozgu, a supraspinalno deprimiraju brojne regije i uzrokuju smanjenje protoka krvi i metabolizma glukoze u mozgu. (Campagna J.A., 2003) Imobilnost se javlja kao posljedica depresije spinalnih refleksa, amnezija djelovanjem na hipokampus, amigdala, entorinalni i perinalni korteks, zatim hipnotički učinak nastaje djelovanjem na talamus, korteks i moždano deblo. (Hemmings H.C.Jr., 2006)

Praćenjem kliničkih znakova tokom djelovanja dietil-etera Arthur Ernest Guedel je 1937. godine opisao četiri stadija anestezije što se koristi i danas kao glavna metoda procjene učinaka anestetika.

3.3.1. Guedelovi stadiji anestezije

3.3.1.1. Faza analgezije

Učinak analgezije nastupa djelovanjem na kralježničnu moždinu i talamus. Naime, niske koncentracije općih anestetika počinju djelovati na neurone želatinozne tvari stražnjih rogova kralježnične moždine. Dolazi do prekida prijenosa osjeta spinotalamičkim traktom, a time i bolnih podražaja. Za to vrijeme svijest ostaje očuvana i prisutna je lagana sedacija. (Katzung B., 2012) Veličina pupila je normalna i one su reaktivne, a mišićni tonus je

normalan. Disanje je održano dijafragmalnom i interkostalnom muskulaturom. Ta faza traje do gubitka svijesti. (Karadža V., 2004)

3.3.1.2. Faza ekscitacije

Povišenjem koncentracije dolazi do učinka anestetika na koru velikog mozga i hipotalamus. Pojavljuju se dezinhibicijski učinci anestetika kao rezultat blokade inhibicijskih neurona poput Golgijevih stanica tipa 2 i istodobne paradoksalne facilitacije učinaka ekscitacijskih neurotransmitora. Ti učinci za posljedicu imaju gubitak svijesti, ali prisutna je motorna hiperaktivnost, pacijent se odupire, povećan je tonus mišića, nepravilno disanje, kašljanje, povraćanje te simpatička hiperaktivnost sa hipertenzijom, tahikardijom i proširenjem zjenica. Trajanje te faze se nastoji ograničiti brzim porastom koncentracije anestetika. Druga faza završava ponovnim uspostavljanjem pravilnog disanja. (Katzung B., 2012)

3.3.1.3. Faza kirurške anestezije

Tijekom treće faze anestezije pojavljuje se progresivna depresija uzlaznih putova u retikularnom aktivirajućem sustavu. Gasi se i refleksna aktivnost kralježnične moždine, što doprinosi mišićnoj relaksaciji. Faza započinje povratom pravilnog disanja, a traje do potpuna prestanka disanja. Sastoji se od četiri razine koje se opisuju promjenama u pokretima očne jabučice, refleksa oka i širine zjenice. (Katzung B., 2012)

1. Prvo nastupa površna kirurška anestezija karakterizirana dubokim i pravilnim respiracijama, smanjenim tonusom mišića, a zjenice su sužene i centralno fiksirane uz zadržanu reakciju na svjetlost. Gube se refleksi gutanja i povraćanja, a dišni odgovor na kožnu inciziju još je prisutan. (Karadža V., 2004)

2. Srednje duboku kiruršku anesteziju karakterizira pravilna respiracija sa smanjenim dišnim volumenom te gubitak dišnog odgovora na kožnu stimulaciju. Tonus mišića i dalje se smanjuje. Pupile se postupno dilatiraju i nestaje kornealni refleks. Krvni tlak i puls su u normalnim granicama. (Karadža V., 2004)
3. Duboka kirurška anestezija započinje smanjenjem dubine respiracije zbog smanjene aktivnosti interkostalnih mišića što bolesnik pokušava kompenzirati pojačanim pokretima dijafragme. Potrebno je smanjiti koncentraciju inhalacijskog anestetika i obnoviti interkostalnu muskulatornu funkciju. (Karadža V., 2004)
4. Izrazito duboka kirurška anestezija je karakterizirana širokim zjenicama koje ne reaguju na svjetlost. Gubitak pupilarnog refleksa je znak hipoksije. Mišićni tonus i aktivnost interkostalnih mišića su odsutni uz smanjenu aktivnosti dijafragme što vodi do potpunog prestanka disanja. Krvni tlak pada, a puls je komenzacijski u porastu. (Karadža V., 2004)

3.3.1.4. Faza medularne depresije

Neuroni u respiracijskom i vazomotoričkom centru produljene moždine relativno su neosjetljivi na depresijski učinak opće anestezije. Međutim pri visokim koncentracijama anestetika dolazi do kardiovaskularnog kolapsa. (Katzung B., 2012) Bolesnik prestaje disati, sve refleksne aktivnosti su izgubljene, a pupile su fiksirane i dilatirane. Ova faza vrlo brzo može završiti fatalno i do nje se dolazi samo greškom. (Karadža V., 2004)

Lijekovi poput antikolinergika, opijata i relaksansa skeletnih mišića koji se koriste u premedikaciji intraperativnom zahvatu modificiraju Guedelovu shemu maskirajući neke kliničke znakove. Antikolinergički lijekovi poput atropina i glikopirolata mogu se koristiti za smanjenje sekrecije u ustima i dišnim putovima i liječenje bradikardije, ali šire zjenice. Mišićni relaksansi utječu na lokomotornu aktivnost, pokrete očiju, mišićni tonus i promjene

disanja, a opioidni analgetici deprimiraju i respiracijsku funkciju i frekvenciju srca s tim da opioidi sužavaju i zjenice. Također klinički znakovi učinaka suvremenih anestetika su manje uočljivi u odnosu na eter. (Katzung B., 2012)

Zbog toga su razvijene različite računalne tehnike i praćenja pacijenta koje doprinose boljoj procjeni dubine anestezije u pacijenata, poput elektroencefalografije i evociranih potencijala jer i vitalni znakovi pacijenta mogu ostati nepromijenjeni unatoč povratku svijesnosti što na taj način ostane neprimjećeno te potencijalno uzrokuje teške psihološke postoperativne komplikacije.

3.3.2. Elektroencefalografija

Djelovanje općih anestetika izravno utječe na amplitudu i frekvenciju EEG signala. (Kaul H.L., 2002) Kod indukcije primjećuje se smanjenje alfa aktivnosti (8-13Hz) koja je inače normalno prisutna u odraslih sa zatvorenim očima koji miruju, ali su budni, i povišenje beta aktivnosti(>13 Hz) koja je normalno prisutna pri mentalnim aktivnostima. Produbljenjem anestezije predominantni postaju theta i delta valovi koji su manjih frekvencija (theta 4-7Hz i delta <3Hz) i normalno prisutni u dubokom snu, a ako se pojave pri budnom stanju ukazuju na patologiju. (Al-Kadi M.I., 2013) Daljnjim produbljenjem se pojavljuje "burst suppression" zapis koji je karakteriziran alternirajućim razdobljima visoke voltaže sa razdobljima bez moždane aktivnosti. (Al-Kadi M.I., 2013) Inače se pojavljuje u pacijenata sa inaktiviranim moždanim centrima poput kome, hipotermije, može biti fiziološki tokom ranog razvoja ili patološki i upućivati na Ohtahara sindrom. (Hofmeijer J., 2014) Maksimalna supresija anestheticima se očituje kao izoelektričnost. Glavna korist intraoperativnog EEG monitoriranja je u ranoj detekciji cerebralne hipoksije i ishemije. (Smith T., 2009)

Povišenjem koncentracije općih anestetika dolazi do progresivnog opadanja sposobnosti središnjeg živčanog sustava da izvršava funkcije. Primjerice, prvo bude

zahvaćeno eksplicitno pamćenje pri kojem osoba može svjesno zapaziti i zadržati informaciju i kasnije ju izvijestiti (Campagna J.A., 2003)) dok implicitno bude duže očuvano te iako se osoba ne sjeća, testovima implicitnog pamćenja ono može biti dokazano. (Kaul H.L., 2002) Implicitno pamćenje nastaje kada je pacijent nesvjesno informaciju primjetio i zadržao, ali ne može ju izvijestiti, međutim njegovo ponašanje je kasnije pod utjecajem te informacije (Campagna J.A., 2003). Griffith i Jones su prepoznali 4 stadija svjesnosti gdje je četvrti stadij, stadij konvencionalne duboke anestezije, bez svijesti i bez prisjećanja. (Kaul H.L., 2002)

Razvijeni su različiti algoritmi i indeksi koji omogućuju procjenu svijesti pacijenta od kojih je načešći bispektralni indeks. No, niti jedan od njih nije 100% adekvatan i imaju svoja ograničenja. Bispektralni indeks je indikator je kortikalne aktivnosti i ne reflektira aktivnost kralježnične moždine i dubokih kortikalnih struktura zbog čega ne može predvidjeti odgovor na bolni podražaj. Pokazuje razine od 100, kad je pacijent budan do 0. Gubitak svijesti se pojavljuje na razinama od 80-70. Adekvatni učinak se nalazi u području 40 do 60. Ispod 30 nastupa duboka anestezija i pacijent je u riziku te je potrebno prilagoditi doze anestetika. (Al-Kadi M.I., 2013)

Korištenjem bispektralnog indeksa je značajno smanjena potreba za anestheticima i olakšano buđenje iz anestezije te na taj način smanjen rizik od predoziranja i postoperativnih komplikacija, a smanjen je i rizik od nedovoljnog doziranja i intraoperativnih komplikacija poput intraoperativne svjesnosti koja se pojavljuje u 0.1 do 0.2% pacijenata i 1% pacijenata sa visokim rizikom . Intraoperativna svjesnost uz prisjećanje u 70% pacijenata može izazvati posttraumatski stres, a adekvatnim monitoriranjem i praćenjem cerebralne funkcije je potencijalno spriječiva. (Avidan M.S., 2011)

4. Zaključak

Razumijevanje načina djelovanja anestetika zadnjih nekoliko desetljeća raste gotovo eksponencijalno posebno u vezi općih anestetika za čiji se mehanizam dugo smatralo da djeluju nespecifično na lipidne membrane. Istraživanja su pokazala upravo suprotne rezultate opisujući njihov mehanizam izrazito specifičnim na proteine membrane stanica. Međutim točna vezna mjesta, a s time i sam mehanizam djelovanja i dalje ostaje utoliko nejasan. Daljnim istraživanjima i boljem razumijevanju djelovanja anestetika bit će omogućena bolja skrb za pacijenta smanjujući mogućnost nuspojava pravilnijom upotrebom. Anestetici se međusobno strukturalno veoma razlikuju i pokazuju različite učinke na različite regije živčanog sustava pa te činjenice daju mnogo prostora za daljnja proučavanja i otkrivanja. Također otkrivajući funkcije različitih receptora i drugih dijelova neurona u svrhu anesteziologije omogućit će se i bolje razumijevanje do sada još uvijek prilično nepoznatog načina funkcioniranja mozga.

Zahvale

Zahvaljujem se svom mentoru, prof.dr.sc. Mladenu Periću na vodstvu, pomoći i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.

Također, najveće hvala mojim roditeljima na podršci kod svih iznenađenja koja je donijelo studiranje.

Literatura:

- Al-Kadi M.I., R. M. (2013). Evolution of electroencephalogram signal analysis techniques during anesthesia. *Sensors*, 13, 6605-6635.
- Allman K.G., W. I. (2011). *Oxford Handbook of Anaesthesia*. Oxford; New York: Oxford University Press.
- Avidan M.S., J. E. (2011). Prevention of Intraoperative Awareness in a High-Risk Surgical Population. *N Engl J Med*, 365, 591-600.
- Becker D. E., R. K. (2006). Essentials of Local Anesthetic Pharmacology. *Anesth Prog*, 53, 98-109.
- Campagna J.A., M. K. (2003). Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med*, 348, 2110-24.
- Evers A.S., M. M. (2011). *Anesthetic Pharmacology Basic Principles and Clinical Practice*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Froehle M., H. N. (2012). ECMO for Cardiac Rescue after Accidental Intravenous Mepivacaine Application. *Case Rep Pediatr* <http://dx.doi.org/10.1155/2012/491692>, 2012, 5.
- G.L., W. (2012). Lipid Emulsion Infusion: Resuscitation for Local Anesthetic and Other Drug Overdose. *Anesthesiology*, 117, 180-187.
- Hemmings H.C.Jr., H. P. (2006). *Foundations of anesthesia : basic sciences for clinical practice*. Philadelphia: Mosby Elsevier.
- Hofmeijer J., T.-C. M. (2014). Burst-suppression with identical bursts: a distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol*, 125, 947-54.
- Judaš M., K. I. (1997). *Temelji neuroznanosti*. Zagreb: MD.
- Karadža V., M.-K. V.-B. (2004). *Klinička anesteziologija i reanimatologija*. Zagreb: Katedra za anesteziologiju i reanimatologiju.
- Katzung B., M. S. (2012). *Basic & clinical pharmacology*. New York: McGraw-Hill Medical.
- Kaul H.L., B. N. (2002). Monitoring depth of anaesthesia. *Indian J. Anaesth.*, 46, 323-332.
- Lipkind G.M., F. H. (2005). Molecular modeling of local anesthetic drug binding by voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol.*, 68, 1611-22.
- Loeser J.D., B. S. (2001). *Bonica's Management of Pain*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Lüllmann H., B. D. (2005). *Color atlas of pharmacology*. Stuttgart; New York: Thieme.
- Rakhee G., S. R. (2012). Local anesthetic systemic toxicity (LAST) – Should we not be concerned? *Med J Armed Forces India.*, 68, 371-375.

Smith T., P. C. (2009). *Fundamentals of anaesthesia*. Cambridge ; New York: Cambridge University Press.

Zhang Y., L. M. (2003). Glycine receptors mediate part of the immobility produced by inhaled anesthetics. *Anesth Analg*, 96, 97-101.

Zhou C., L. J. (2012). General anesthesia mediated by effects on ion channels. *World J Crit Care Med*, 1, 80-93.

Životopis

Rođena sam 09.01.1990., u Slavonskom Brodu. Školovanje sam započela 1996.godine u osnovnoj školi „Ivan Mažuranić“ u Sibirju, selu pokraj Slavonskog Broda. Sudjelovala sam u različitim izvannastavnim aktivnostima poput prometa i obrade drva, bavila sam se aktivno rukometom. Nakon toga upisala sam gimnaziju „Matija Mesić“ u Slavonskom Brodu. Za vrijeme školovanja u gimnaziji također sam se bavila brojnim aktivnostima od kojih je najznačajnija bila polaganje DSD tečaja njemačkog jezika. Upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu 2008.godine. Za vrijeme studiranja bila sam uključena u studentsku sekciju anesteziologije i reanimatologije te sekciju neuroznanosti. Sudjelovala sam u tečaju prve pomoći organiziranom od strane studentske udruge StEPP. Položila sam prvi stupanj hrvatskog znakovnog jezika u organizaciji „Dodir“. Za vrijeme studiranja sam postala fluentna u 2 strana jezika, engleski i španjolski za kojeg nisam pohađala tečaj. Također se snalazim se na njemačkom i turskom jeziku koje s vremenom planiram nadograditi. Od posebnih vještina ovladala sam gitarom i informatičkim vještinama. Završila sam školovanje 2015.godine.