



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Farmaceutická chemie I.

2. rok studia

Celková anestetika.

Doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D.

Celková anestetika



Funkce celkové anestézie

- nejsou terapeutické ani diagnostické
- usnadňují chirurgické a jiné bolestivé zákroky

Požadavky na účinek celkových anestetik

1. Analgésie (tišení bolesti)
 2. Amnézie
 3. Ztráta vědomí
 4. Snížení pohyblivosti kosterního svalstva
 5. Zeslabení autonomních odpovědí
 6. Reverzibilita účinku
- všechna anestetika nesplňují všechny požadavky

Rozdělení celkových anestetik dle způsobu podání

1. Inhalační – plyny, těkavé kapaliny

- účinek velmi málo závisí na struktuře, závislý hlavně na lipofilitě

2. Intravenózní

- specifičtější – receptorové mechanismy účinku

Místa působení

CNS: Mozková kůra, retikulární systém, thalamus, mícha

Účinek

Anestetika brání přenosu nervových vzruchů

Snížení aktivity excitačně působících synapsí, zvýšení aktivity inhibičně působících synapsí, synaptické kanály pro Ca^{2+} a Cl^- závislé na ligandech - Cl^- kanály aktivované GABA nebo glycinem jsou anestetiky (propofol, barbituráty, benzodiazepiny, inhalační anestetika) ovlivněny

Zvýšení klidového membránového potenciálu – hyperpolarizace

Útlum neuronů majících funkci tvorby vzruchů – neprobádané – dýchání, srdeční frekvence – ovlivněny anestetiky

Mechanismy účinku celkových anestetik

Lipidová teorie

Anestetikum se rozpustí v lipidové membráně a způsobí změny fyzikálních vlastností membrány

Na základě Meyerova-Overtonova pravidla

Čím větší rozpustnost v tucích (vyjádřitelný jako $P_{\text{olej/vzduch}}$), tím silnější anestetická potence, tím nižší minimální alveolární koncentrace je potřebná

Platí jen pro **inhalační anestetika**

Proteinová teorie

Interakce anestetika s hydrofobní částí bílkovin v membráně

Smíšený účinek na rozhraní protein-lipid

Závislost účinku inhalačních anestetik na $P_{\text{olej/vzduch}}$

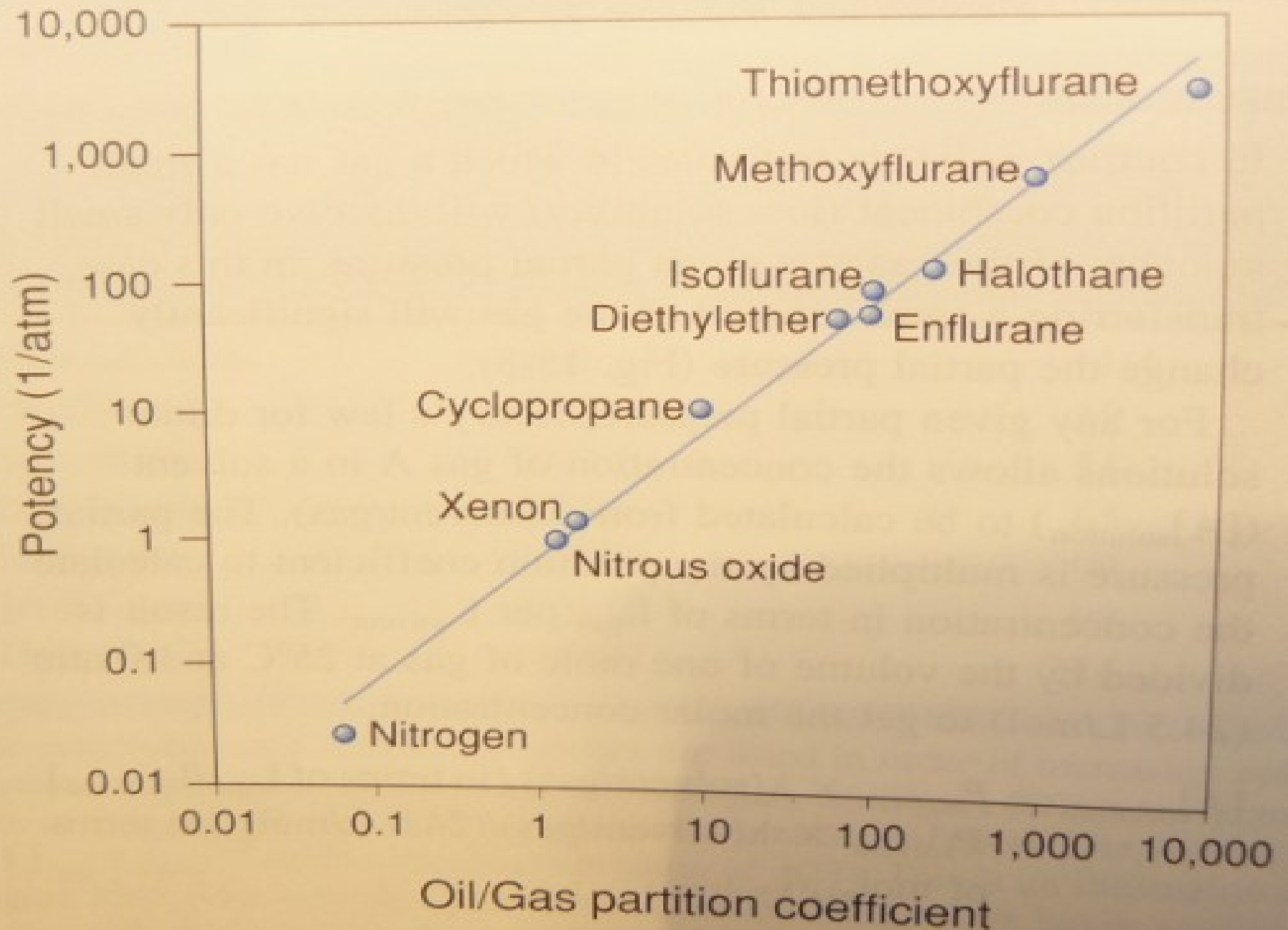
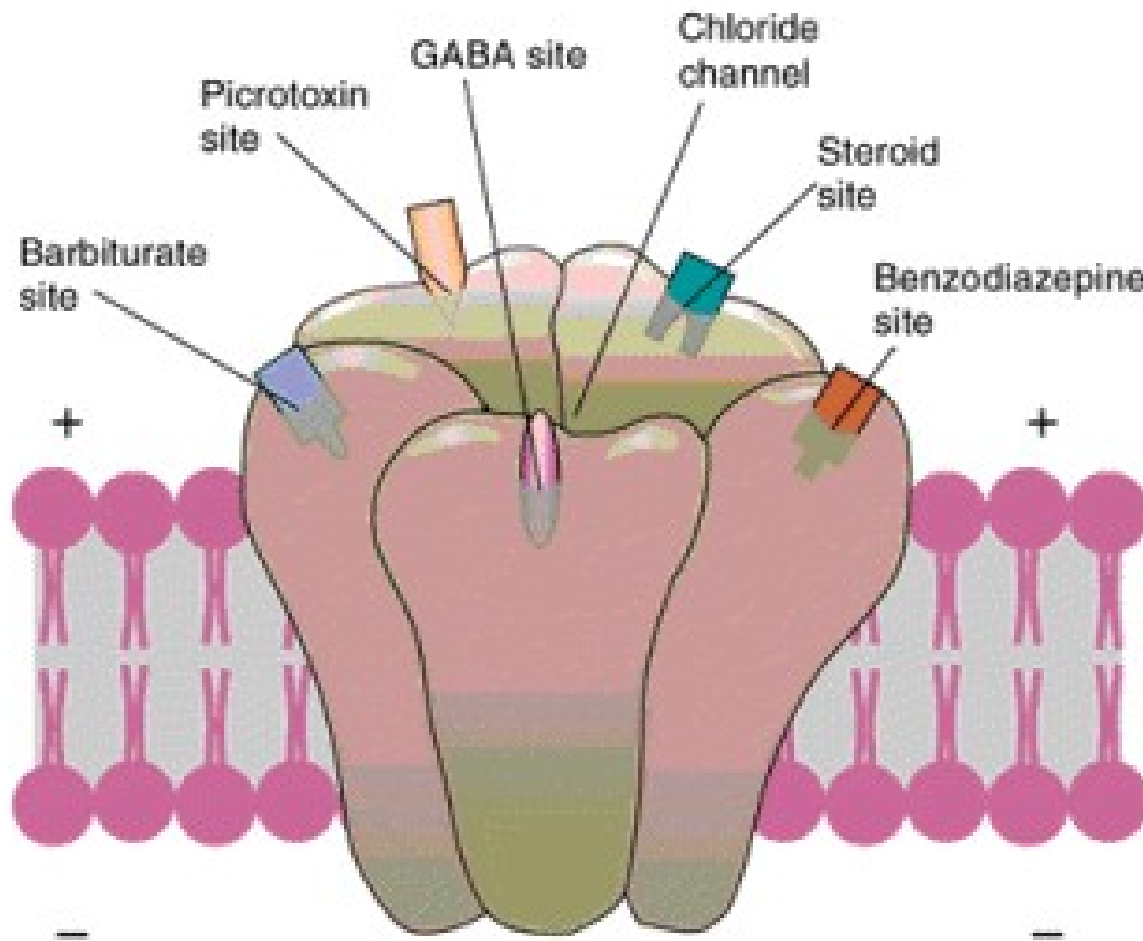


Figure 15-3. The Meyer-Overton rule. Molecules with a high oil/gas partition coefficient are highly potent.

GABA_A receptor

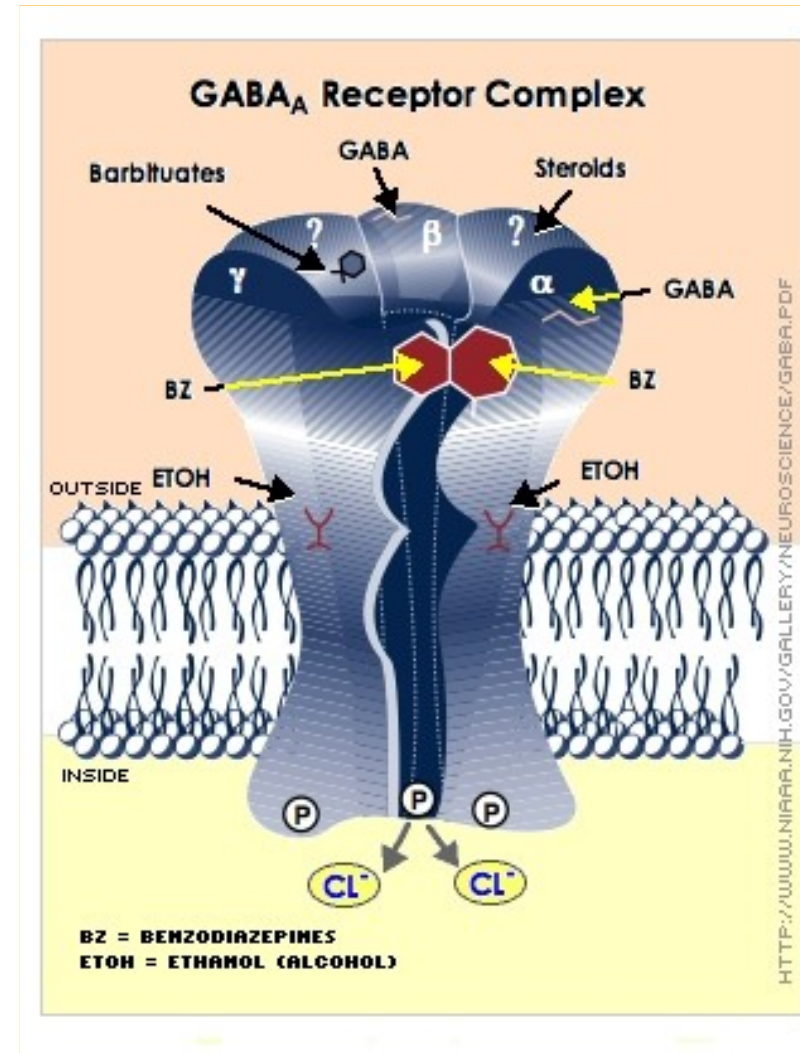
► Schematic Illustration of a GABA_A Receptor, with Its Binding Sites



GABA_A receptor a jeho role v celkové anestézii

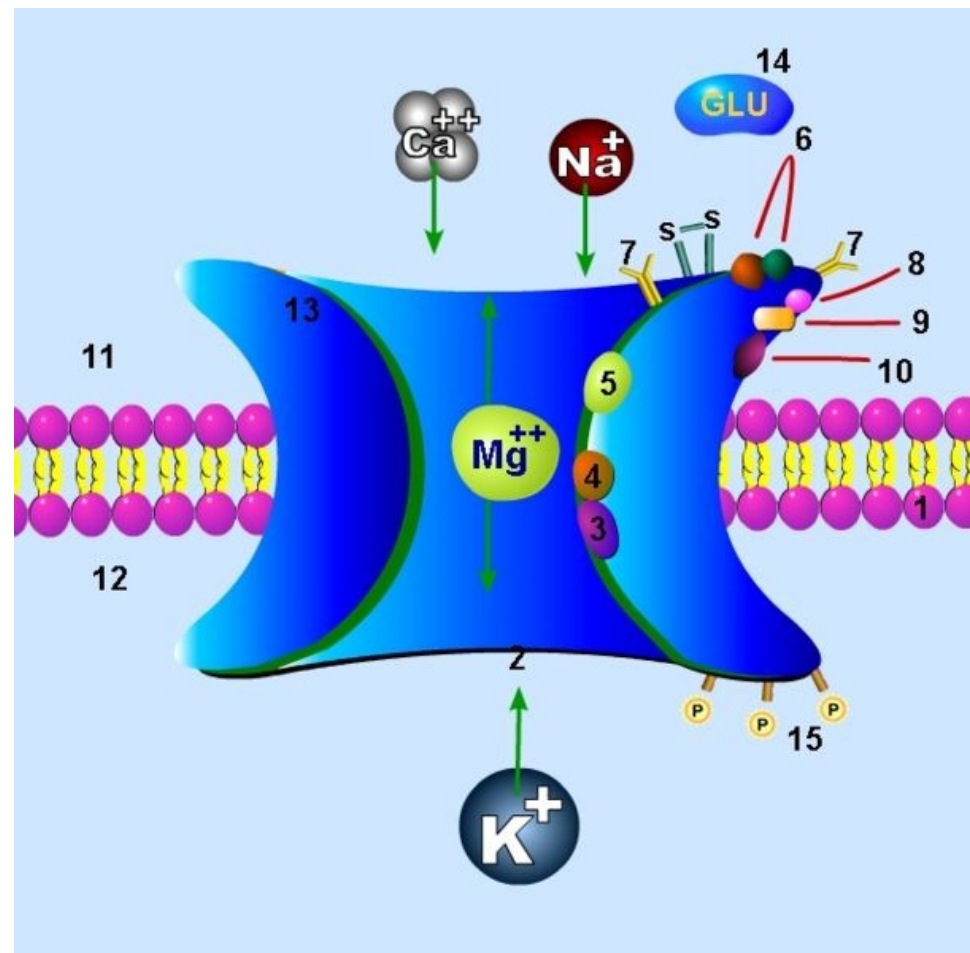
GABA_A receptor = ligandem řízený chloridový kanál

- otevření kanálu způsobuje hyperpolarizaci buňky a tím necitlivost vůči vzruchům
- agonisté: GABA, barbituráty, benzodiazepiny, steroidy (mají identifikovaná vazebná místa)



NMDA (N-methyl-D-aspartátový) receptor

- podtyp glutamátového receptoru
- anestetika jsou **antagonisté**
- aktivace \Rightarrow **depolarizace** buňky vstupem Ca^{2+} a Na^{+}
- zapojen v účinku N_2O , Xe a ketaminu



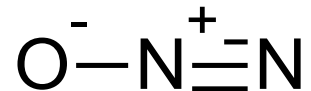
Celková anestetika inhalační

1. Plyny

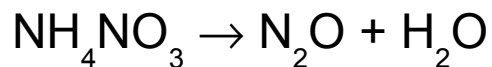
Oxid dusný N₂O

„rajský plyn“, „Lachgas“

- používán od 19. stol. (zubař Wells r. 1845)
- špatně odhadnutelná reakce pacienta
- dnes občas v porodnictví – spíše analgézie se zachováním vědomí



Příprava: zahříváním dusičnanu amonného na 180 – 250°C:

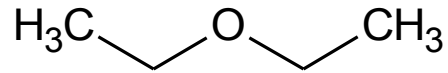


Xenon Xe

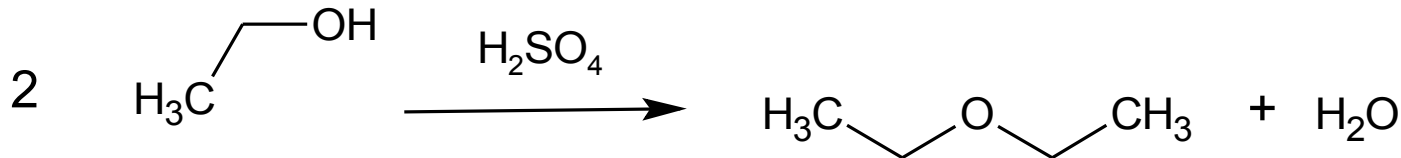
- inertní plyn
- název z řec. „xenos“ - cizinec
- objevili Sir W. Ramsay a M.W. Travers r. 1898
- moderní a bezpečné inhal. anestetikum

Celková anestetika inhalační
2. Těkavé kapaliny
2.1 Ethers

Diethylether, aether, „aether sulphuricus“



Příprava

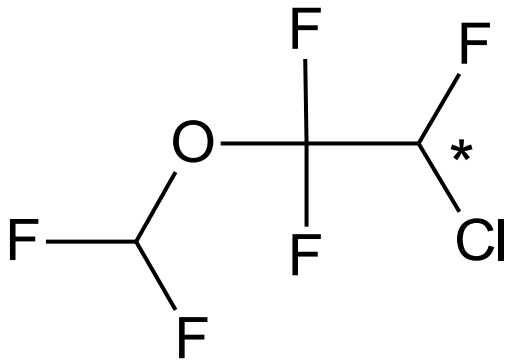


- znám od 10.-11. stol.: Abú al-Chasim al-Zahraví Ibn Zuhr, arabský alchymista
- jako anestetikum používán od r. 1846 (William Morton; první pacient Gilbert Abbott)
- dobře kontrolovatelné uvedení pacienta do anestézie: jasně vyjádřena všechna stádia
- nevýhody: značně hořlavý, směs par se vzduchem vysoce výbušná
- tvorba výbušných peroxidů ⇒ nutnost stabilizace (Cu těsnění, fenidon)
- Ether anaesthetic*, *Ether solvens* ČL 2009, *Aether pro narcosi* ČsL 4

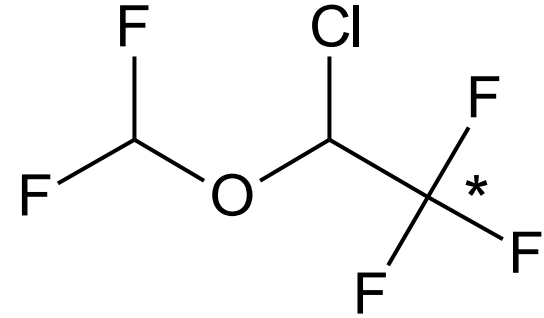


Etherová anestézie v americké armádě na sklonku 19. století

Halogenované ethery
•nehořlavé, nevýbušné



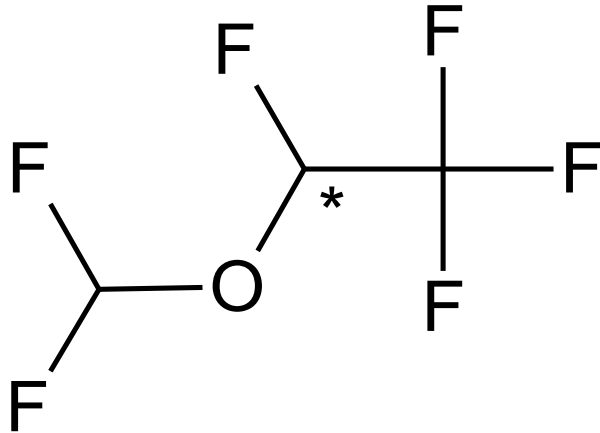
enfluran



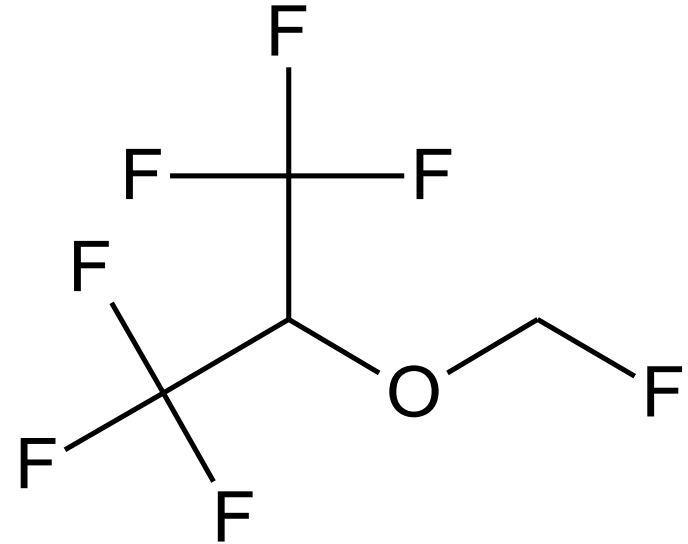
isofluran

Isofluranum ČL 2009

Halogenované ethery



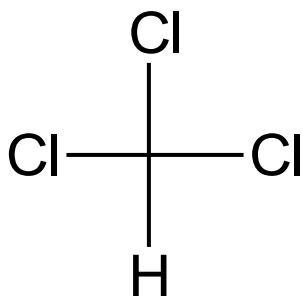
desfluran



sevofluran

Desfluranum ČL 2009

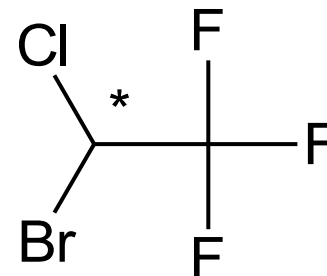
2.2 Halogenované alkyany



chloroform

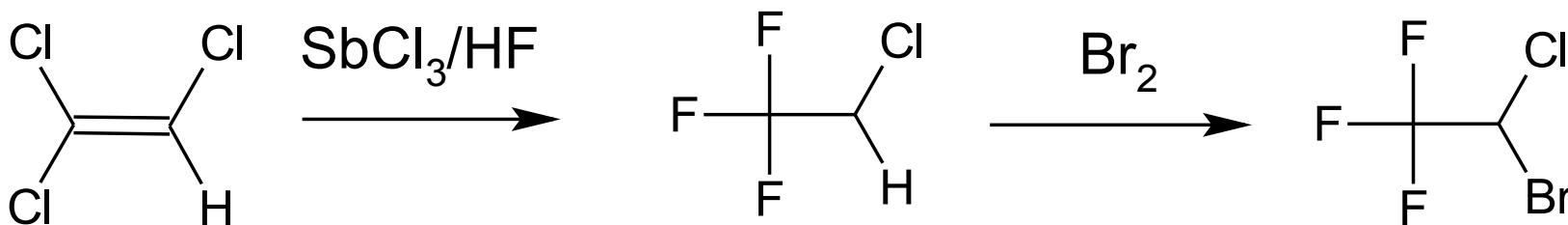
trichlormethan

- poprvé Simpson 1847
- silně hepatotoxický, suspektní kancerogen, dnes nepoužíván (COCl_2)



halothan

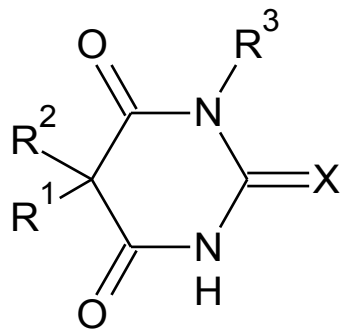
Halothanum ČL 2009
t.v. 49 - 51°C



Syntéza halothanu

Celková anestetika intravenózní

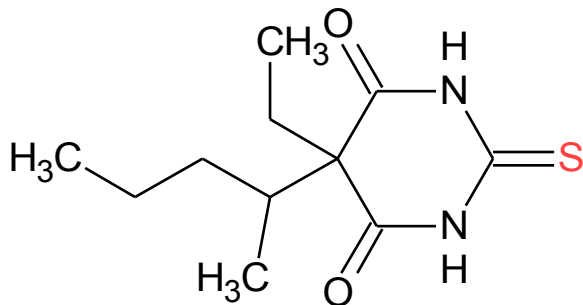
Barbituráty a thiobarbituráty



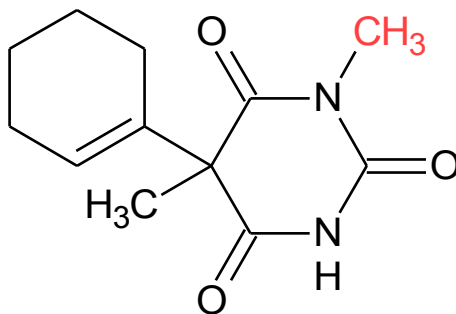
$R^1=R^2=R^3=H$; $X=O$ kys. barbiturová

$R^1, R^2=$ alkyl, aryl, $R^3= H$ nebo alkyl; $X=O$ barbituráty

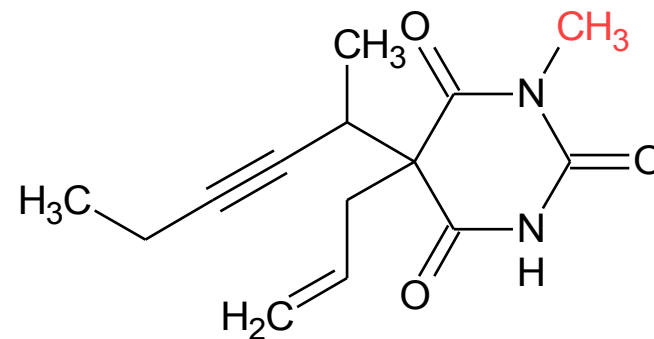
$R^1, R^2=$ alkyl, aryl, $R^3= H$ nebo alkyl; $X=S$ thiobarbituráty



thiopental



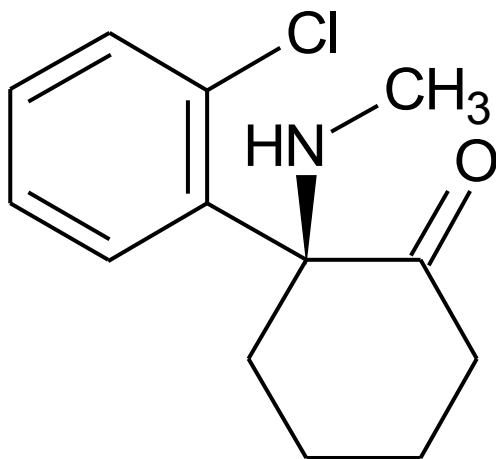
hexobarbital



methohexital

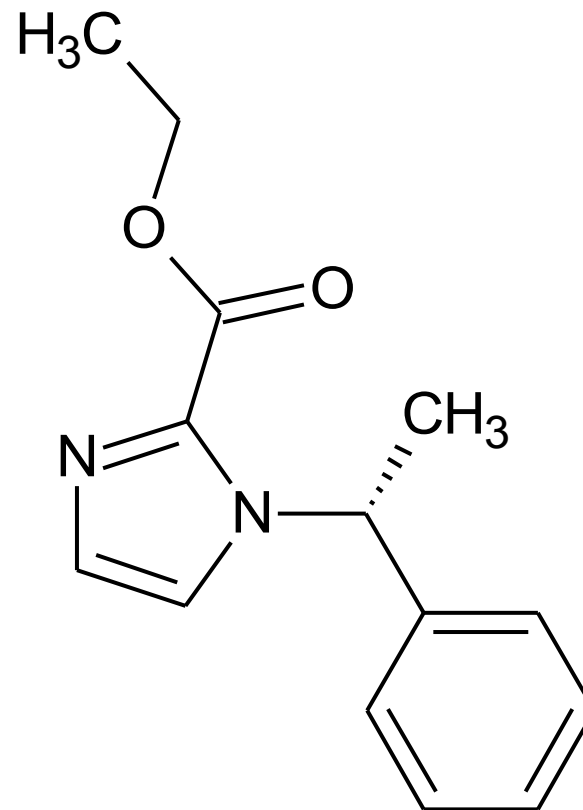
•jedno- nebo dvojsytné kyseliny (laktam/laktim-tautomerie \Rightarrow N- nebo O-/S-kyseliny \Rightarrow používány jako ve vodě rozpustné Na^+ soli

Celková anestetika intravenózní



(S)-(+)-ketamin

- neuroleptické a silně analgetické účinky
- krátké chirurgické zákroky
- narkotizační střely

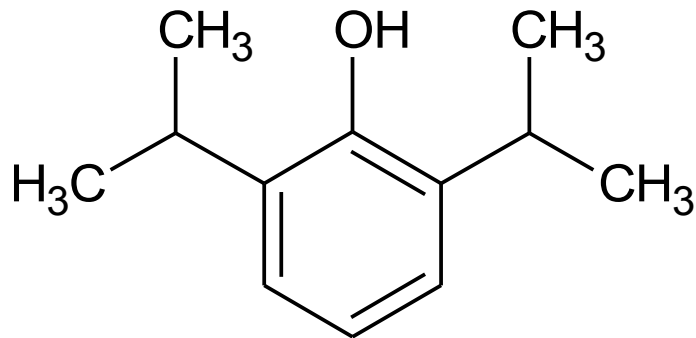


(R)-(+)-etomidat

- ultrakrátce působící narkotikum

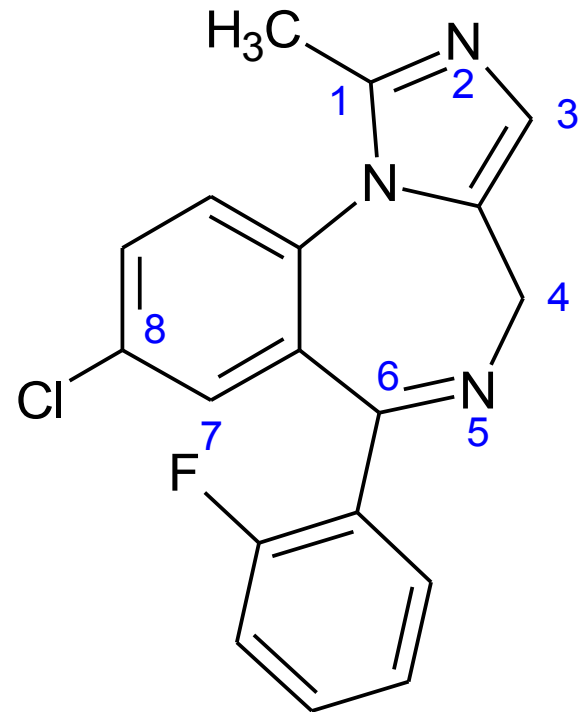
• používány jako hydrochloridy

Celková anestetika intravenózní



propofol

- špatná rozpustnost ve vodě ⇒ použití v emulzích
 - velmi rychlý nástup účinku, rovněž rychlé probuzení po vysazení infuze (v řádu několika minut)
 - antikvulzivní a antiemetické účinky
- Diprivan®



midazolam

- derivát 4*H*-imidazo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepinu
 - k uvedení i udržení anestézie
 - kombinace s ketaminem
 - hydrochlorid
- Dormicum®