

# MUNI PHARM

## Celková anestetika (CA)

- V **terapeutických** dávkách vyvolávají kontrolovaný **reverzibilní** útlum funkční činnosti CNS, **narkózu**, spojenou se **ztrátou** vědomí a **schopností** vnímat (pacient upadá do hlubokého spánku).
- **Účelem** narkózy je dočasné potlačení vnímání bolesti (**analgezie**), motoriky svalstva a schopnosti pohybu (**akineze**).

## Stadia celkové anestezie:

Rozdělení se používá pouze z **klinicko- pragmatických a didaktických důvodů** (**Guedel v 20 letech 20 století - pro diethylether**), jednotlivá stadia jsou zřetelná pouze při použití inhalačních anestetik

1. **stadium analgezie** (preanestetické, vědomí a vnímání somatické bolesti je zachováno, vyřazena je pouze psychovegetativní komponenta bolesti),
2. **stadium excitace** (vzniká bezvědomí, nepravidelné dýchání, tachykardie, arytmie, stoupá krevní tlak aj.),
3. **stadium tolerance** (**vlastní** stadium chirurgické anestezie, dochází k potlačení reflexní aktivity a k somatické analgezii a je rozdělené podle hloubky),
4. **stadium asfyxie** (paralytické, které ohrožuje pacienta zástavou dýchání – činnost bránice je tlumena ).

Nejsou zahrnuty změny v KVS, protože EKG a sledování tlaku  
nebylo ještě klinicky etablováno

V současnosti anestezii indukované účinky klinicky jsou  
popisovány jako účinky na:

- spontánní dýchání,
- změny pohybu zornic,
- i pozvolný výpadek určitých nervových defektů.

## Specifita účinku celkových anestetik:

- účinek není omezen jenom na **nervové** buňky CNS, týká se **všech** tělesných buněk a jejich funkcí,
- **vyšší citlivost** mozkových buněk rozhoduje o výběru **CA**,
- **reakce jednotlivých oblastí CNS** - reagují v určitém pořadí - nejdříve **telencefalon (velký mozek) a spinální mícha**, při vyšším dávkování vegetativní centra **mozkového kmene**,
- důležité **regulační** funkce **vegetativní** centra v průběhu **CA** zůstávají zachovány.

## Požadavky na dobrou CA :

1. pacient musí být v **bezvědomí**,
2. dostatečně **potlačena** činnost nociceptivního systému (potlačeny i vegetativní a motorické reflexy),
3. svalová relaxace,
4. vegetativní stabilizace - zmírnění stresové odpovědi na operační zákrok,
5. u operací v **bohatě** inervovaných oblastech (břicho, pánev, okolí velkých cév) se **užívají** k dosažení vegetativní stabilizace i léky s **centrálně** sympatolytickým účinkem např. alfa<sub>2</sub> agonisté.

## Moderní kombinovaná celková anestezie - postup:

- **premedikace** (benzodiazepiny, barbituráty, neuroleptika, antihistaminika, parasymptolytika, alfa<sub>2</sub>-adrenergní - agonisté klonidin, dexmedetomidin, opioidy)
- **úvod injekčním celkovým anestetikem,**
- **udržování hloubky celkové anestezie inhalačními CA,**
- **a řízená ventilace**

## Mechanismus účinku:

CA - je **vyvolána** farmaky s **rozdílnou** chemickou strukturou, a tím i rozdílnými fyzikálně - chemickými **vlastnostmi**

### Biofyzikální a biochemické hypotézy

1. **Nespecifické** působení založené na vyvolaných fyzikálních změnách **makromolekulárních** struktur.
2. Jiné uvádějí **specifické** účinky na receptory.

**Biofyzikální teorie** - nespecifické ovlivnění buněčných membrán anestetiky

1. **Lipidová teorie** - H. H. Meyer (1899) a E. Overton (1901) - účinek anestetika je v **přímém** vztahu k jeho **rozdělovacímu** koeficientu olej/voda.
2. **Z novějších** biofyzikálních teorií, tzv. **klatrátová teorie** (L. Pauling, 1961), založená na vzniku tzv. klatrátů ve vodní fázi.



## Biochemická teorie (proteinová nebo receptorová)

### CA ovlivňují:

- **sodíkové** kanály a pasivní průchod iontů do nervových buněk,
- koncentraci cAMP a cGMP,
- **uvolňování** stimulačních i inhibičních mediátorů (GABA),
- **citlivost** postsynaptických receptorů pro neuromediátory,
- a iniciaci akčního potenciálu na **acetylcholinových** receptorech.

# Inhalační anestetika

- **CA** je **vyvolána** zavedením anestetických plynů nebo prchavých anestetik do dýchacích cest a plic.
- Anestetika **přestupují** přes **alveolokapilární membránu** do krevního oběhu a jsou distribuována do **celého** těla včetně cíleného orgánu - mozku.
- **Distribuce** přes alveolokapilární membránu je závislá od:
  1. fyzikálních a chemických vlastnostech anestetika a 2. na ventilačně-perfúzních poměrech plic.
- **Metabolizmus**: v nezměněné formě vylučována plícemi, biotrasformace v játrech, metabolity vylučovány ledvinami a žlučí.

## Historický vývoj

Alkoholické nápoje s přísadou extraktů omamných drog (mák, mandragora, blín, durman).

### První inhalační anestetika:

- oxid dusný - použil Wells roku 1844 v zubním lékařství,
- chloroform (Simpson, 1847),
- diethylether (Crawford Long, 1848), o jehož širší používání v chirurgii se v následujících letech zasloužil William Morton.

## Narkotické vlastností uhlovodíků:

- zavedení do anesteziologické praxe **ethylenu**,
- a o něco později **cyklopropanu** (1930).

## Narkotické vlastností:

- inertních **vzácných** plynů (krypton, xenon),
- a fluorovaných uhlovodíků a halogenovaných etherů

# 1. Anorganické plyny

Oxid dusný (rajský plyn,  $N_2O$ , bezbarvý plyn bez chuti a zápachu)

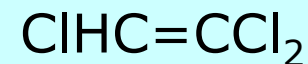
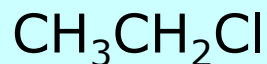
Krátkodobé a naváděcí narkotikum, jako pomocné látky se používají kyslík (eventuálně s příměsí oxidu uhličitého jako pneumoxid) a dusík.

- Je velice slabé CA
- Analgetický účinek má relativně silný
- Kombinuje se s jinými CA a s myorelaxancii
- Je málo reaktivní plyn, nehrozí nebezpečí exploze
- Je využíván jako nosný plyn pro aplikaci jiných anestetik

**Xenon** - je inertní vzácný plyn, **vyšoká** cena - **málo** využíván.

- Je **špatně** rozpustný v tkáních i plazmě - **rychlý** nástup i odeznění anestetického účinku
- Má **minimální** vliv na ostatní systémy (např. kardiovaskulární)
- V organizmu **není** metabolizován - nezatěžuje játra či ledviny
- Nachází uplatnění u **vyšoce** rizikových kardiovaskulárních pacientů

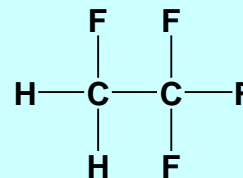
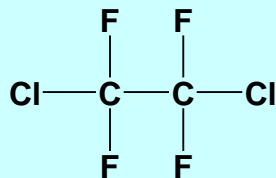
## 2. Uhlovodíky a halogenované uhlovodíky (prchavá anestetika)



chloroform

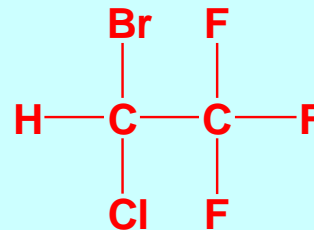
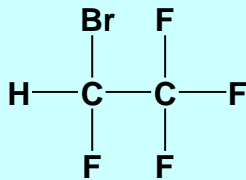
**ethylchlorid** (topické anest.)

trichlorethylen



kryofluran

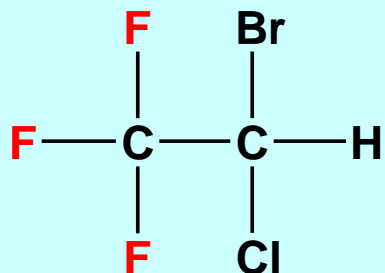
**norfluran** (freony)



**tefluran** (freony)

**halothan**

**Halothan** - je nehořlavý a nevýbušný.



- Podávaný ve směsi se vzduchem nebo kyslíkem, je 3-4 krát **silnějším** anestetikem než ether.
- Jeho předností je **mírná** hypotonie, čímž se v místě operace snižuje krvácení.
- **Rychlý** nástup (za 2-10 minut) a stejně rychle i odeznívá.
- Vylučován plicemi v nezměněném stavu (60-80 %), zbytek metabolizován na  $\text{Cl}^-$  a  $\text{Br}^-$ 
  - **Méně** používá (veterinární chirurgie a rozvojové státy, nízká cena)

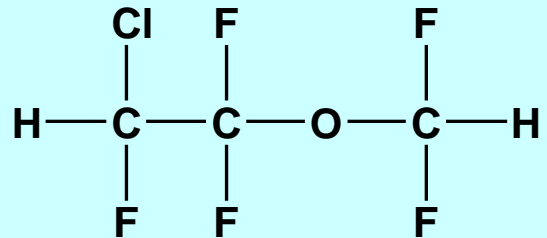


### 3. Ethers and halogenated ethers

#### Diethylether

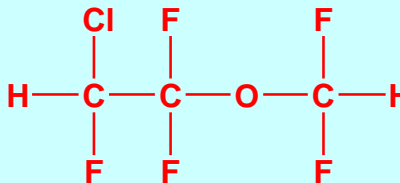
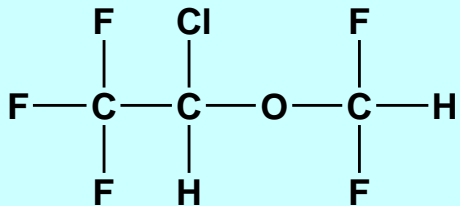
- Its advantage was **easy** applicability, typical course of anesthesia, **good** muscle relaxation, **sufficient** narcotic range and only **slight** influence on breathing.
- Its main **disadvantage** was **flammability** and formation of **explosive** mixture with air.

**Enfluran** - v organismu **není** prakticky metabolizován, těkavá nehořlavá kapalina, nízký b.v. 56,5 °C



- Vyvolává **rychlou** narkózu.
- Prakticky **neovlivňuje** sekreci bronchů, **není** nefrotoxický.
- Působí mírně **relaxačně**, je možné současně aplikovat myorelaxancia nedeporalizujícího charakteru - **nižší dávky**.

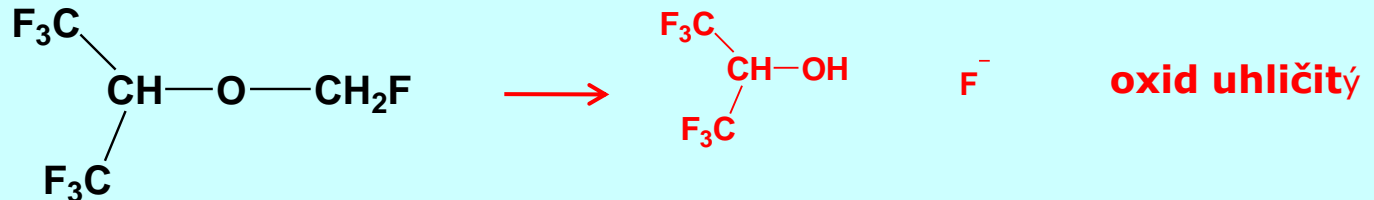
**Isofluran** - se téměř nemetabolizuje, jedním z **nejvýhodnějších** anestetik, nízký b.v. 48,5 °C



Enfluran - polohová izomerie

- Účinek nastupuje **rychle** a rychle i odeznívá
- Je **silnějším** anestetikem než enfluran
- Neovlivňuje **činnost** bronchů
- Vykazuje **výrazný** myorelaxační účinek
- **Nejméně** nefrotoxický z halogenovaných etherů (přímý vztah k množství metabolismem uvolňovaných iontů fluoru)

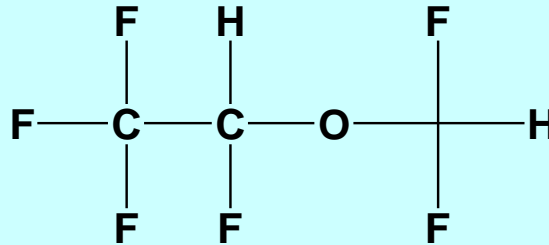
# Sevofluran



- **Nízká** rozpustnost - rychlý nástup i odeznění účinku.
- Je rychle pulmonálně vylučován

**Indikace:** je **vhodný** k úvodu i vedení CA dospělých i dětí.

**Desfluran** - farmakokinetickými parametry i účinkem blízký  
sevofluranu



- Nepatrná rozpustnost v krvi - **rychlý** nastup i odeznění účinku.
- **Není** prakticky odbouráván (0,02 %) a je **eliminován** pulmonálně - **riziko** toxicity je minimální.

**Indikace:** k **uvedení** a **udržování** CA u dospělých i dětí.

# Intravenózní anestetika

(nitrožilní anestetika)

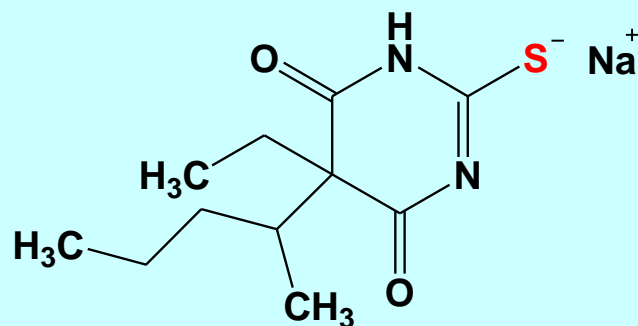
- Vedení anestezie pro **krátké** operační či léčebné výkony a k **rychlému** úvodu do CA.
- **Totální** intravenózní anestezie (TIVA) - pacient je udržován v anestezii pouze **kombinací** nitrožilních anestetik.
- Nástup účinku je **rychlý** vzhledem k dobrému průniku do CNS.

# 1. Barbituráty

**MÚ:** interakce se **specifickými** receptory ( $GABA_A$ ) - hyperpolarizaci nervových buněk - snížení excitability neuronů.

- Účinkují **sedativně** - vyvolaným zklidněním a potlačením strachu se u pacientů snižuje riziko narkóзовého šoku.
- Jsou **krátkodobé** narkotika - rychlý nástup i odeznění účinku.
- **Krátce** trvající chirurgické zákroky (do 15 minut) a používají se spíše jako **úvod** do CA u inhalačních anestetik.
- V narkotických dávkách **neúčinkují** analgeticky - je nezbytné podávat silná analgetika opioidního typu (např. fentanyl).

## Thiopental



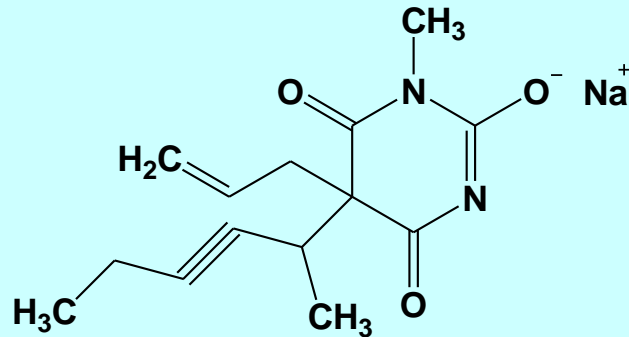
- Při i.v. aplikaci **vyvolává** narkózu během 10-30 sekund.
- V narkotických dávkách **neúčinkuje** analgeticky a jen nepatrně myorelaxačně - nezbytná **premedikace** silným analgetikem.

**Indikace:** **úvod** do CA nebo v kombinaci s analgetiky k vyvolání narkózy u **krátkodobých** chirurgických zákroků.

S(-)-enantiomer je **silnějším** narkotikem než R-(+)-enantiomer



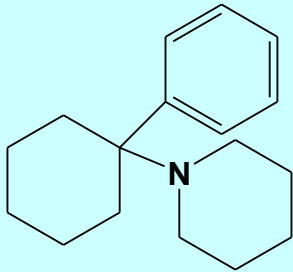
## Methohexital



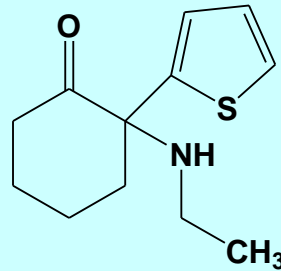
- Farmakologickým účinkem i farmakokinetickými vlastnostmi je **blízký** thiopentalu.

**Indikace:** **úvod** do CA a **krátkodobé** chirurgické zákroky.

## 2. Deriváty cyklohexylaminu



**Fencyklidin**

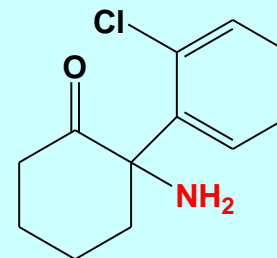
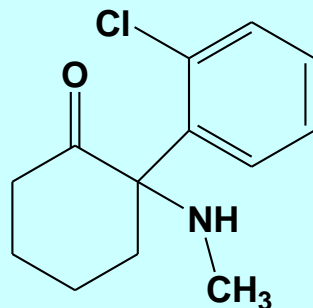


**Tiletamin**

**Fencyklidin** - z použití vyřazen - silné **halucinogenní** působení (dissociativní anestezie, omamná látka)

**Tiletamin** - spolu s hypnosedativem **zolazepamem** je složkou kombinovaného **veterinárního** přípravku k vyvolání CA psů a koček.

# Ketamin



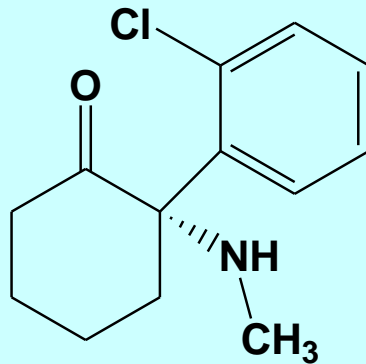
**norketamin (je úč.)**

Analgetický efekt **nastupuje** relativně rychle (při i.v. podání již za 30 sekund, při i.m. aplikaci cca za 10-15 minut), zvyšuje krevní tlak

**MÚ:** je nekompetitivní antagonist NMDA-receptorů

**Indikace:** v **monoterapii** nebo v **kombinaci** se sedativními benzodiazepiny, např. midazolamem, jako **naváděcí** anestetikum nebo k anestezii při **krátkodobých** diagnostických nebo chirurgických výkonech.

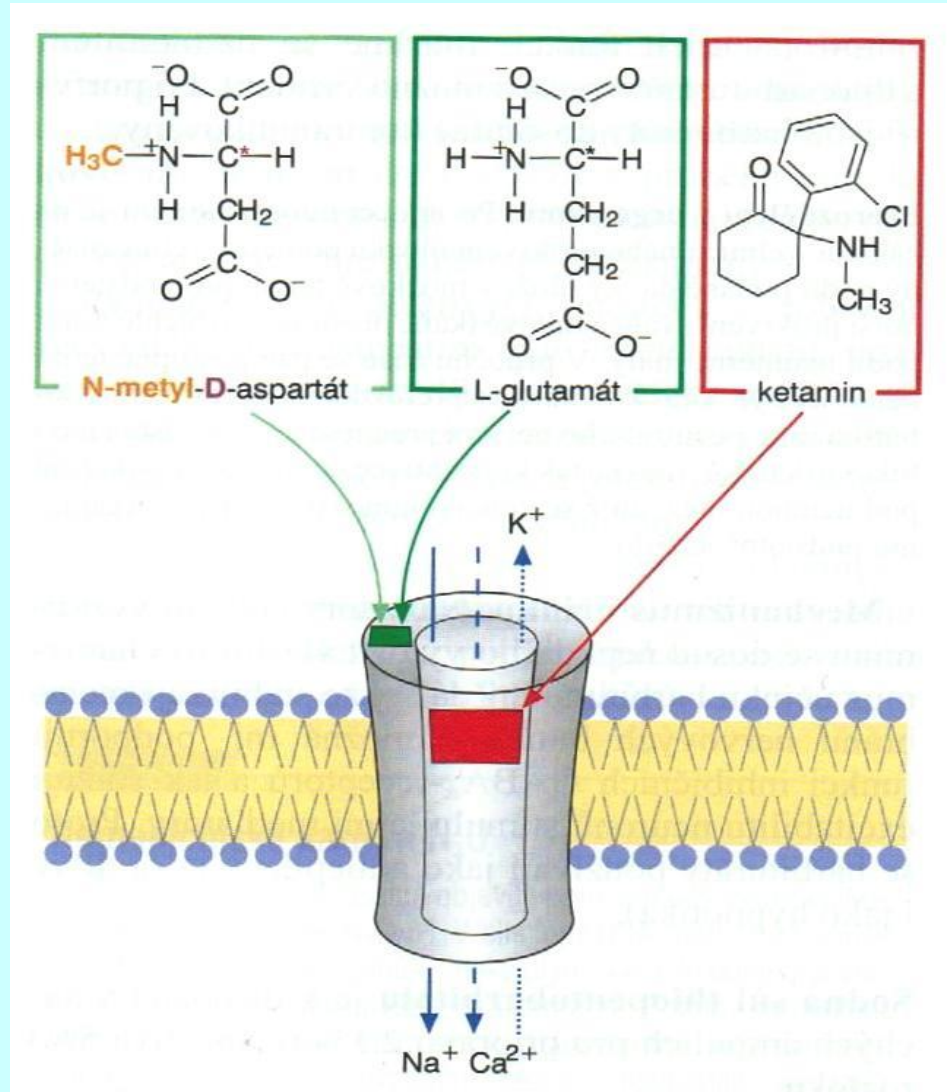
## Esketamin (S)-(+)



- **Stejně** farmakokinetické a analgeticko-anestetické vlastnosti
- (R)-(-)-enantiomer - vykazuje **nežádoucí** halucinogenní působení

**Indikace:** je disociativní halucinogenní lék používaný jako CA anestetikum a jako antidepressivum.

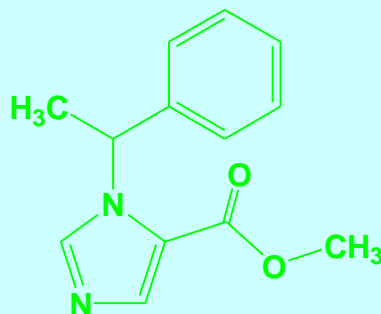
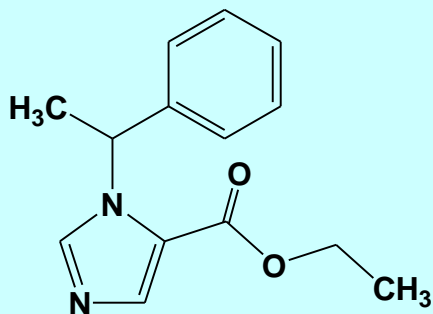
# Působení ketaminu na glutamátový NMDA-receptor



Receptorový protein vytváří nespecifický iontový kanál ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) – tento iontový kanál blokuje – nekompetitivní antagonizmus

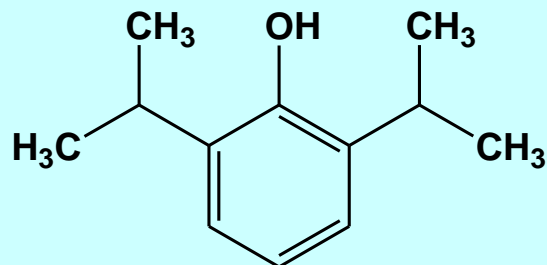
## Celkové anestetika jiných struktur

**Etomidát, Metomidát** – pro **deficit** analgetického působení se musí **kombinovat** s analgetiky nebo trankvilizéry.

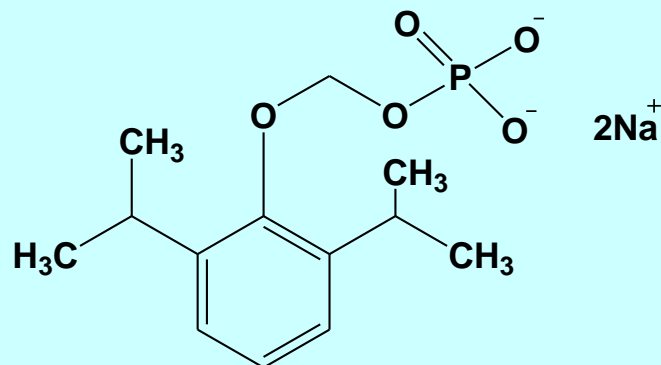


**Indikace:** při vhodné kombinaci s benzodiazepiny nebo opiáty k úvodu do anestezie, je **krátkodobým** anestetikem u diagnostických a chirurgických zákroků v trvání 3-8 minut.

## Propofol



## Fosfopropofol (klinické studie)



- **rychlý** nástup účinku i jeho **rychlé** odeznění,
- **krátkodobé** anestetikum k navození a udržení narkózy,
- je **kompatibilní** prakticky se **všemi** léčivými používanými v anesteziologii (inhalační i intravenózní anestetika, analgetika a myorelaxancia),
- při kontinuální infuzi se **nekumuluje** v organismu - využíván pro totální intravenózní anestezii (TIVA).

# NEUROLEPTANALGEZIE

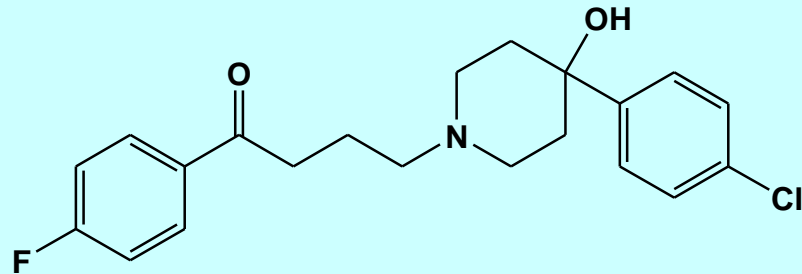
CA - inhalační i intravenózní - **vyvolávají hluboký spánek.**

- Při **neuroleptanalgezii** pacient **zůstává** v podstatě při vědomí.
- Dosaženo je zklidnění, potlačení pocitu strachu, pacient zůstává k okolnímu dění lhostejný.
- Používá se u **menších** chirurgických zákroků (např. endoskopie).
- Kombinace **neuroleptik** butyrofenové řady se **silnými opioidními analgetiky** typu fentanylu.

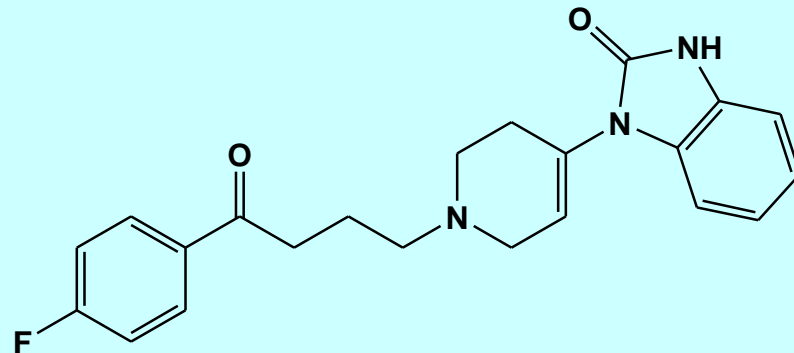


# Neuroleptika

## Haloperidol

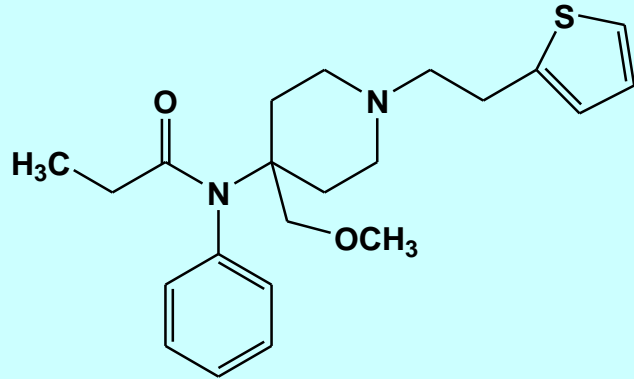


## Droperidol

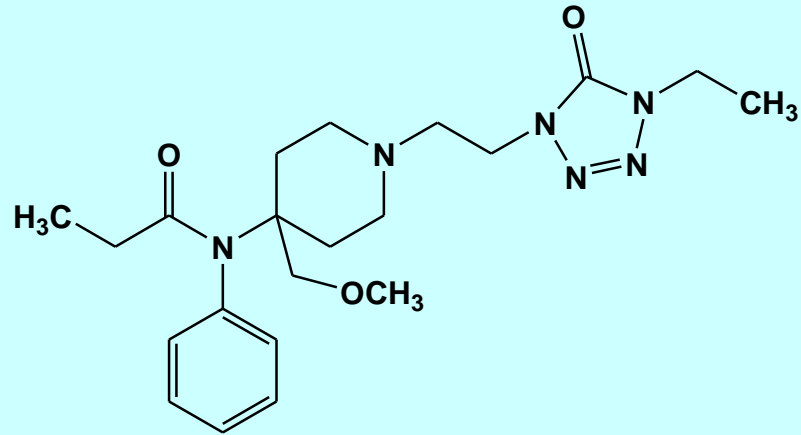


# Opioidní analgetika typu fentanylu

## Sufentanil



## Alfentanil



## Remifentanil

