

Celková a lokální anestetika

Celková anestetika

- Navozují stav celkové anestezie = ztráta vědomí, odstranění schopnosti vnímat bolest, útlum nežádoucích somatických a vegetativních reflexů, svalová relaxace
- Inhalační (plyny a těkavé kapaliny) a intravenózní
- **Vývoj**
 - do poloviny 19. století odvar z máku, alkohol
 - 40. léta 19. stol. – oxid dusný, ether, chloroform
 - v polovině 20. stol. objeveny celkově anestetické vlastnosti fluorovaných uhlovodíků a etherů
 - nitrožilně aplikované barbituráty – v r. 1932

Celková anestezie

- Stav musí být reverzibilní (základní podmínka)
- Rychlý nástup a odeznění
- Stadia celkové anestezie
 1. **stadium analgezie** – snížené vnímání bolesti, při vědomí
 2. **stadium excitace** – zvýšení somatických a vegetativních reflexů, ztráta vědomí, amnézie, nepravidelné dýchání, zvracení, motorický neklid (co nejkratší)
 3. **stadium chirurgické** – nástup pravidelného dýchání, v tomto stadiu se operuje
 4. **stadium paralytické** – ustává spontánní dýchání, těžká deprese životně důležitých center v prodloužené míše
 - při probouzení prochází pacient opět 1. a 2. stadiem

Celková anestetika

- Mechanismus účinku – zvýšení prahu dráždivosti, při kterém v buňkách začínají vznikat výboje => snížení aktivity neuronů
 - změny v propustnosti iontových kanálů a transportu iontů v neuronech
 - působí na všechny buňky, buňky CNS musí reagovat dříve než ostatní
 - musí dojít k útlumu jiných center než dýchacího, kardiovaskulárního
 - útlum směrem telencephalon, spinální mícha, vegetativní centra mozkového kmene

Inhalační anestetika

- Látky chemicky inertní, plyny či těkavé kapaliny, malá molekula
- Rychlost nástupu účinku závisí na koncentraci, intenzitě dýchání, prokrvení plic
- Lipofilní – účinek nastupuje rychle – dobrý průnik do CNS, ale tvoří depo v tukové tkáni (přetrvávání útlumu)
- Hydrofilnější – účinek pomaleji nastupuje i odeznívá, nutné vyšší dávky
- Biotransformace většinou neprobíhá, pokud ano, pak dehalogenace, NÚ – trifluormethylová skupina → trifluoroctová kys.

Inhalační anestetika

1. Anorganické plyny – **oxid dusný**: rychlý nástup a rychlé odeznění, myorelaxační účinky slabé, výrazný účinek analgetický – kombinace s jinými anestetiky (možné snížení dávek)
2. Uhlovodíky a nehalogenované ethery (diethylether)
 - se zvětšující se molekulou účinek roste (po 7 C)
 - přítomnost násobných vazeb zvyšuje účinek a urychluje nástup a odeznívání anestezie (ale reaktivní)
 - hydrofilní skupiny (–OH) účinek snižují
 - lipofilní skupiny (halogeny) účinek zvyšují a snižují nebezpečnou hořlavost a výbušnost
 - nesymetrické ethery účinnější (methylpropylether)

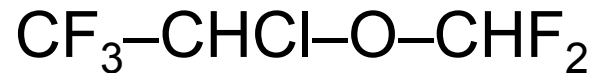
Inhalační anestetika

3. Halogenované uhlovodíky a ethery (těkavé kapaliny)
- nejstarší chloroform (hepatotoxicita, kancerogenita)
 - účinek nastupuje rychle, NÚ: hepatotoxicita, senzibilizace srdce vůči katecholaminům (arytmie)
 - dnes používané - nehořlavé a nevýbušné

Methoxyfluran



isofluran



enfluran $\text{CHClF-CF}_2\text{-O-CHF}_2$

- větší terapeutická šíře, uspokojujivý myorelaxační a analgetický efekt

Methoxyfluran – metabolity nefrotoxické

Intravenózní anestetika

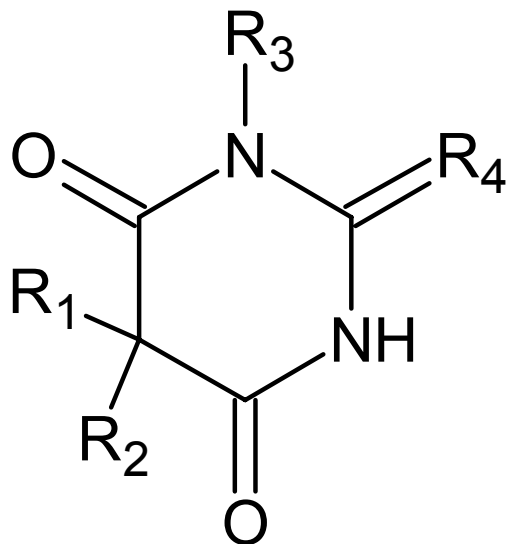
- Pevné látky, obtížně rozpustné ve vodě, nutná úprava pro injekční podání
- Krátkodobý účinek odeznívá během několika minut, nemají analgetický účinek => úvod do inhalační anestezie, jednodušší chirurgické zákroky

Barbituráty

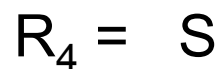
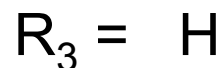
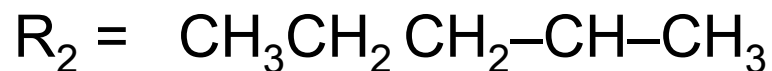
- celkově anestetický účinek pouze vysoce lipofilní, ultrakrátce působící thiobarbituráty a trisubstituované der. kys. barbiturové (pūs. na GABA rec. v CNS)
- thiopental, methohexital

Intravenózní anestetika

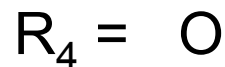
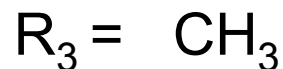
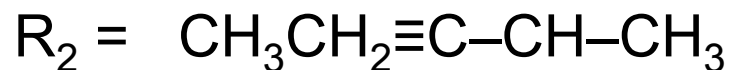
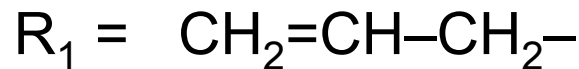
Barbituráty



Thiopental:



Methohexital



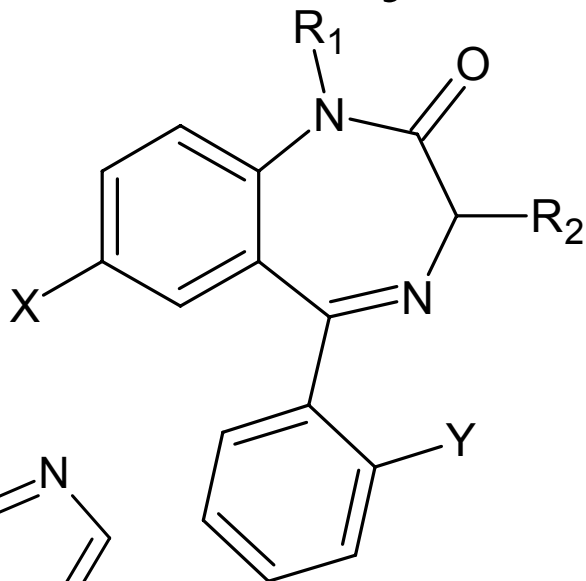
Intravenózní anestetika

Barbituráty

- Nesubstituovaná kys. barbiturová příliš kyselá => při pH = 7,4 je plně disociovaná, neprochází do CNS
- Účinek se zkracuje a prohlubuje (zvýšení lipofility, lepší průnik do CNS)
 - se zvětšováním jednoho alkylu (až do C5-C7)
 - s rozvětvením alkylu
 - se zavedením násobných vazeb
 - s přechodem od uspořádání symetrického k nesymetrickému
 - se substitucí na jednom z dusíků (zpravidla methylem)
 - izosterní záměnou jednoho z kyslíků za síru

Intravenózní anestetika

Deriváty benzodiazepinu



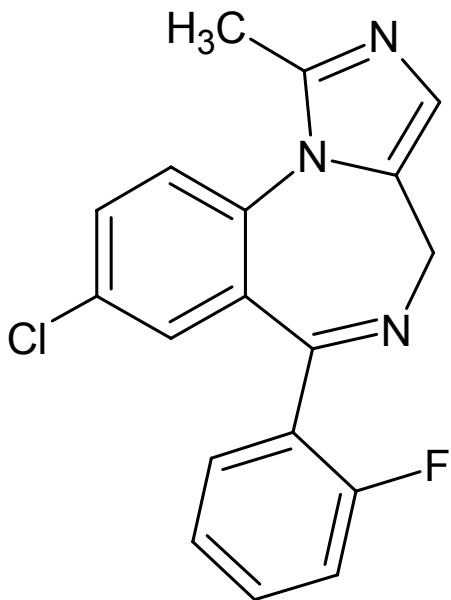
Flunitrazepam

X = NO₂

R₁ = CH₃-

R₂ = H

Y = F



Midazolam

- Bazický charakter (pro i.v. aplikaci hydrogenmaleat)
- Depresivní účinky na dýchání

Intravenózní anestetika

Deriváty benzodiazepinu

Pro zachování aktivity nezbytné:

- přítomnost benzodiazepinového skeletu, v poloze 5 substituce fenylem (další zvýšení účinku jeho substitucí v o-poloze chlorem či fluorem)
- substituce v poloze 7 – vhodné halogeny, skupina trifluormethylová a nitroskupina
- nezbytná dvojná vazba v poloze 4
- účinné i 1,5- a 2,3-benzodiazepiny
- substituce v polohách 1, 2, 3 a 4 ovlivňuje účinek kvantitativně

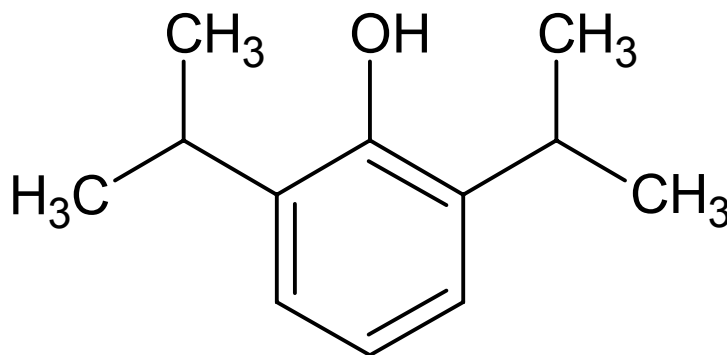
MÚ: ovlivňují receptory pro GABA (γ -aminomáselná kys. – inhibitor v CNS)

Intravenózní anestetika

Ostatní látky

Propofol – nízkotající pevná látka, k i.v. aplikaci ve formě speciálně upravené emulze

- nástup účinku do 1 minuty, trvá 5-10 min
- NÚ: snižuje krevní tlak, bradykardie, lokálně dráždí



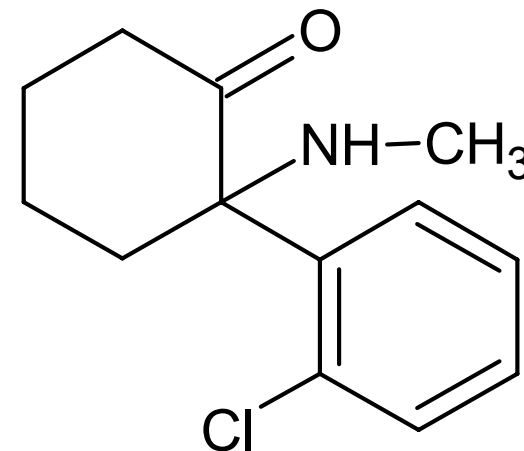
Intravenózní anestetika

Ostatní látky

Ketamin – MÚ: blokuje iontový kanál při NMDA-receptoru (N-methyl-D-aspartát) – receptor pro glutamát (excitační mediátor v CNS)

- na rozdíl od ostatních patří mezi disociativní anestetika, tzn. K útlumu dochází od míchy přes kmen ke kůře => pacient cítí odtržení od skutečnosti a vlastních prožitků – vyvolává psychická onemocnění, zneužívání (halucinace, děsivé sny) – používá se výjimečně

Podobné vlastnosti fencyklidin, kt. se již v praxi nepoužívá

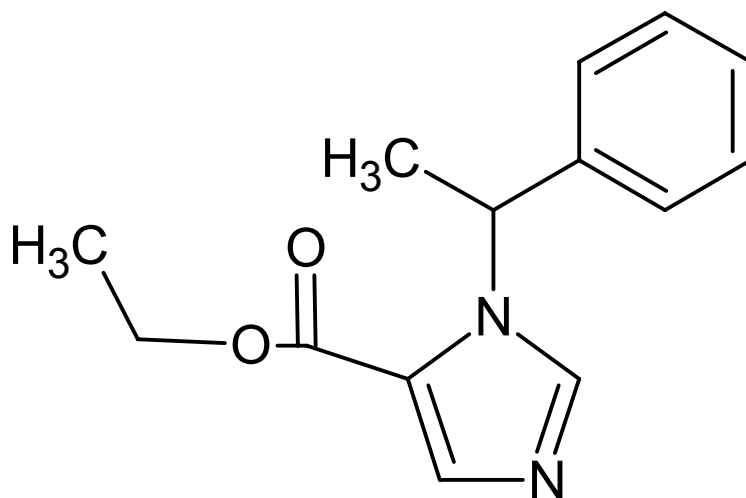


Intravenózní anestetika

Ostatní látky

Etomidát – dnes se používá pravotočivý izomer

- tvorba solí díky bazickému N v poloze 3 imidazol. kruhu
- velmi bezpečný (i u pacientů s komplikujícími onemocněními – epilepsie, srdeční onem.,...)
- nepůsobí analgeticky => + analgetikum
- NÚ: třes, stahy svalů (i srdce) – v kombinaci potlačeny



Celková anestezie

- Premedikace – provádí se anxiolyticky a sedativně působícími látkami – pacient se zklidní, uvolní
 - umožňuje snížit spotřebu celkových anestetik
- Neuroleptanalgezie – pro některé pacienty celková anestezie příliš velké riziko
 - analgesie, apatie, hluboká sedace, po probuzení amnesie
 - může komunikovat, není v bezvědomí – důležité při neurochirurgických operacích
 - podání opiátů a neuroleptik či benzodiazepinů

Kontrola totožnosti Barbituráty

Skupinová reakce pro důkaz **barbiturátů** – Parriho reakce

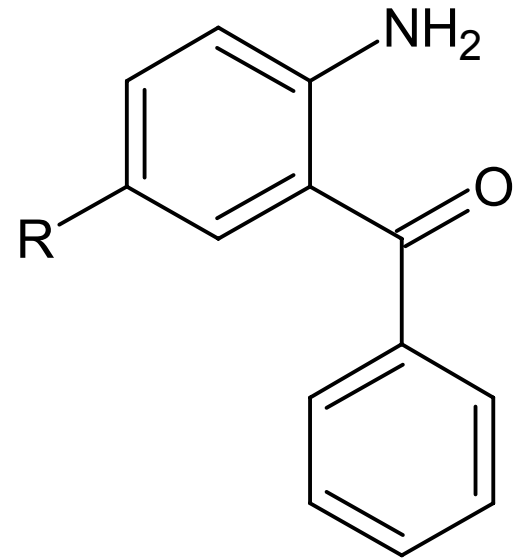
- methanolický roztok barbiturátu + $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$
- v činidle dále CaCl_2 a alkalizace NaOH
- fialověmodré zbarvení a sraženina
- obecný vzorec $\text{Co}(\text{barbiturát})_2$ a příslušná bazická komponenta

Důkaz přítomnosti radikálů s násobnými vazbami – reakce s KMnO_4 v alkalickém prostředí

- oxidací vzniká glykol a KMnO_4 se redukuje na zelený manganan

Kontrola totožnosti Benzodiazepiny

Skupinová reakce pro důkaz
benzodiazepinů – hydrolýza HCl za
varu
- rozštěpení molekuly, vznik
primární aromatické aminoskupiny.
Dále diazotace a kopulace.



Kontrola totožnosti Benzodiazepiny

Benzodiazepiny s nitroskupinou: rozpuštění v methanolu, přidání zředěného NaOH → intenzivní žluté zbarvení
- způsobeno vznikem rezonančně stabilizovaného aniontu

Kovalentně vázaný fluor v benzodiazepinech – reakce s alizarinem S

- žíháním s přísadami se fluor převede na fluorid, po přidání alizarinu a zirkoničité soli se červené zbarvení mění na žluté (alizarin + Zr^{4+} → červený roztok, v přítomnosti fluoridů vznik komplexu $[ZrF_6]^{2-}$, takže červené zbarvení nemůže vzniknout)

Lokální anestetika

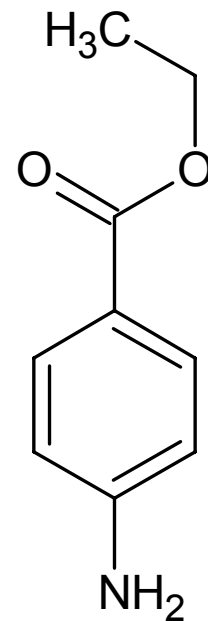
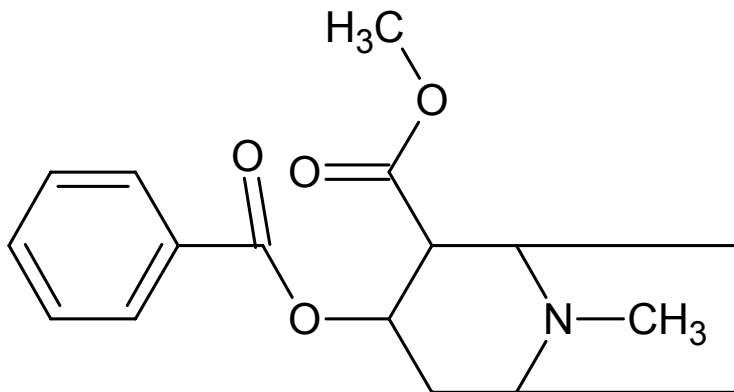
- Blokují vznik a šíření vzruchu v senzitivních nervech – vyvolávají znecitlivění
- Působí místně, podávají se lokálně, vliv na aferentní nervy a periferní orgány
- MÚ: inhibují vstup Na^+ napětově řízenými kanály => blokuje se vedení signálu
- Ovlivňují Na^+ kanály i jiných struktur – neselektivní => relativně nebezpečné, důležité lokální podání
- Senzitivní nervová vlákna tenčí než motorická, proto inhibována přednostně
- Podání spolu s vazokonstrikčními látkami (adrenalin) – snížení krvácivosti a distribuce lokálního anestetika

Lokální anestetika

- NÚ: - tlumivý účinek na myokard (předávkování, náhodné i.v. podání) – bradykardie až zástava srdeční činnosti
 - dráždivé pro CNS – neklid, třes, parestézie, křeče, znemožnění dýchání, ...
 - alergické reakce – kožní nebo až anafylaktický šok
 - vazodilatace
- Pro účinek důležitý amfifilní charakter – musí být v rovnováze ionizovaná i neionizovaná forma: neionizovaná proniká difúzí přes membrány a HEB, ionizovaná blokuje Na⁺ kanál ($pK_A = 7,6 - 8,9$)

Lokální anestetika

- Vývoj
 - základ – **kokain** – alkaloid obsažený v listech jihoamerického keře Erythroxyton coca
 - příliš toxický, vznik návyku → hledání nových látek postupným zjednodušováním jeho struktury
 - vznik benzokainu – jednoduchý alkylester kys. p-aminobenzoové (nízká rozpustnost ve vodě, slabá bazicita) → přechod k bazickým esterům (prokain)



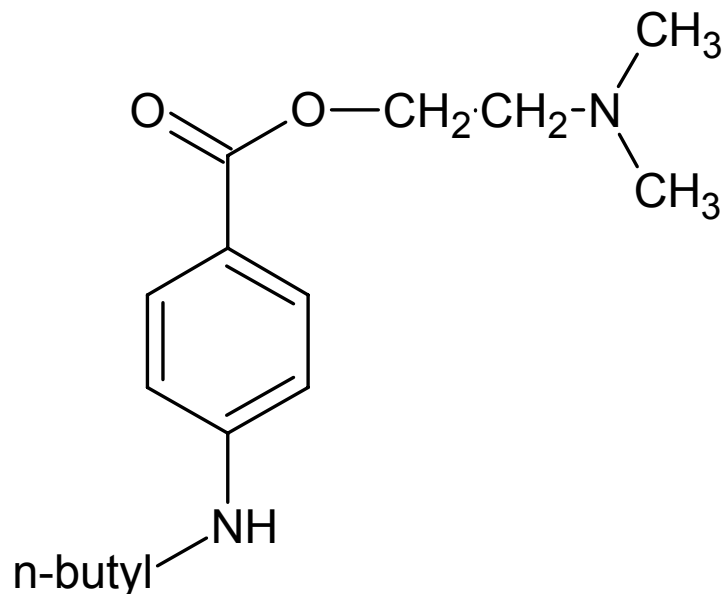
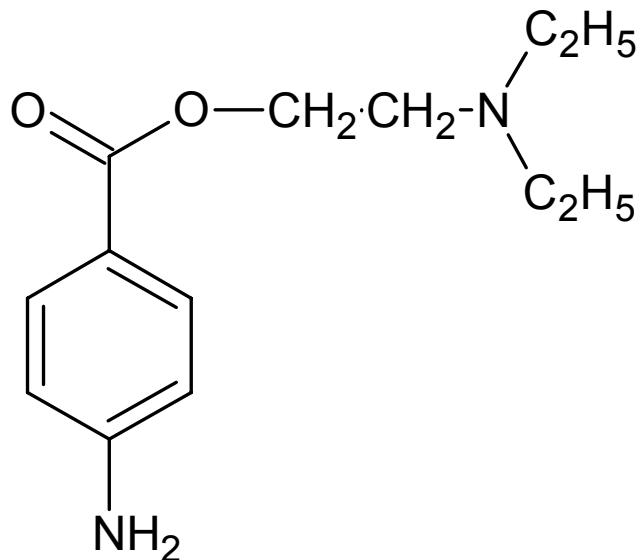
Lokální anestetika

- Aplikační způsoby:
 1. povrchová – kůže, sliznice, rána (na povrch + difunduje)
 2. infiltrační – injekcí do tkáně, difunduje k nervovým větvením, kde obsadí Na⁺ kanály
 3. svodná – injekčně k nervovému kmeni – blokuje vedení v průběhu aferentního nervu (epidurální, míšní, lumbální) – nedává se vazokonstriční přísada, naopak se přidávají látky, které působí hyperbarii – těžší než likvor – zůstane v místě, kde chceme (glukóza)

Lokální anestetika

Anestetika esterového typu

- odvozena od kokainu – kvůli zneužívání a vzniku závislosti se dnes již používá výjimečně, hlavně topicky v otorinolaryngologických indikacích (dobrý anestetický a současně vazokonstriční účinek), obvykle 2-5% roztok
- **prokain**, chlorprokain, benzokain, **tetrakain**



Lokální anestetika esterového typu

1. Pro zachování účinku nezbytná přítomnost lipofilního benzenového kruhu, substituován v p-poloze aminoskupinou (aromatická)
 2. Pozitivní vliv – substituce aminoskupiny vyššími alkyly, zavedení chloru, hydroxyly do polohy 2 benzen. kruhu, či alkoxyly v poloze 2 nebo 3
 3. Spojovací řetězec mezi esterem a bazickým dusíkem tvoří 2 uhlíky, může být rozvětven
 4. Bazická část (hydrofilní) – terciární dimethyl- či diethylaminoskupina, nasycený heterocykl (piperidin)
- Účinek krátký, hydrolyzovány pseudochoolinesterázou

Lokální anestetika esterového typu

Prokain – pomalý nástup a krátká doba účinku

- absorpce z kůže a sliznic nedostatečná – nevhodný pro povrchovou anestezii
- málo toxický
- příprava špatně rozpustných solí benzylpenicilinu

Tetrakain – až 16x účinnější než prokain, velmi toxický (z důvodu vyšší lipofility)

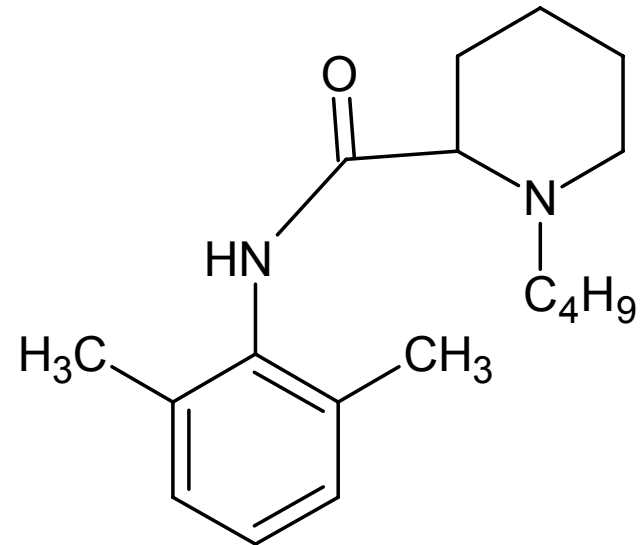
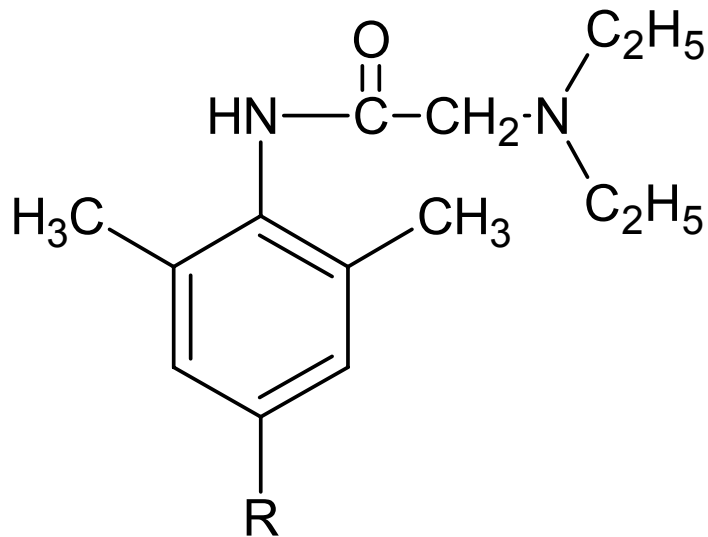
- nástup rychlý, účinek dlouhý
- prakticky jen povrchová anestezie

Benzokain – nemá bazickou skupinu – malá rozp. ve vodě
=> pouze povrchová a. (masti, zásypy, čípky, pastilky)

Lokální anestetika

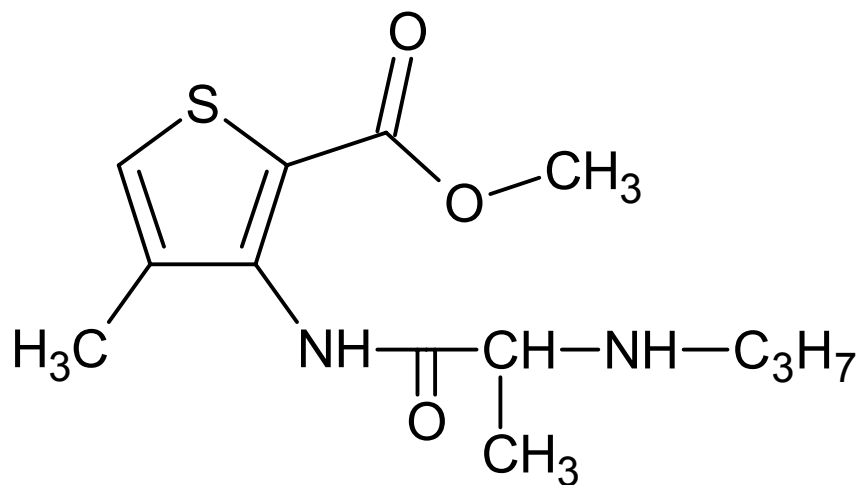
Anestetika amidového a anilidového typu

- přítomnost amidové vazby – štěpena až amidasami v játrech => stálejší, vyšší účinnost
- některá možno využít i jako antiarytmika
- lidokain (R= H), trimekain (R= CH₃), bupivakain

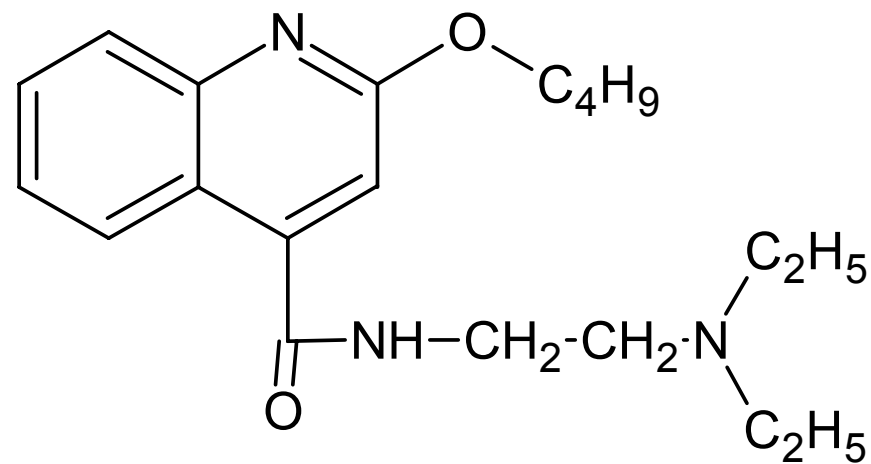


Lokální anestetika amidového a anilidového typu

Artikain



cinchokain



Lokální anestetika anilidového typu

1. Nezbytná přítomnost alespoň jedné methylové skupiny v poloze orto vůči anlidu, sterickým vlivem zvyšuje stálost anilidové vazby
2. Spojovací řetězec tvoří 1 uhlík, může být rozvětven (u amidů 2 uhlíky, stejně jako u esterů)
3. Bazická část – nejčastěji diethylaminoskupina, dusíkatý nasycený heterocyklus, sekundární monoalkylaminosk.
4. Benzenový kruh může být nahrazen izosterním kruhem thiofenovým

Amidy: prakticky se prosadil pouze cinchokain

Anilidy: ostatní – bupivakain, cinchokain, trimekain, artikain

Lokální anestetika amidového a anilidového typu

Cinchokain – nejúčinnější, ale i nejtoxičtější => v současnosti pouze topicky (čípky, masti)

Lidokain – velmi rychlý nástup účinky, středně dlouhé trvání (1-2 hodiny)

- všechny typy anestezie, také jako antiarytmikum

Trimekain – všechny typy anestezie, oční lékařství, antiarytmikum

Bupivakain – dlouhodobě působící, všechny typy anestezie

- nejvyšší kardiotoxicita

Artikain – anestetikum volby u rizikových pacientů

- povrchově jen slabě účinný

Kontrola totožnosti

Anestetika esterového typu

Benzocain – povaření s roztokem $\text{CrO}_3 \rightarrow$ hydrolýza esterové vazby, uvolnění ethanolu \rightarrow oxidován na acetaldehyd \rightarrow + nitroprusid sodný a piperazin hexahydrát \rightarrow **modrý** $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}-\text{CH}_2\text{CHO}] \cdot \text{H}_2\text{O}$

Procain – reakcí s dýmavou **kys. dusičnou** vzniká **hnědočervené** zbarvení: vzorek + $\text{HNO}_3 \rightarrow$ odpařit na vodní lázni \rightarrow zbytek rozpustit v acetonu + lihový roztok $\text{KOH} \rightarrow$ hnědočervená

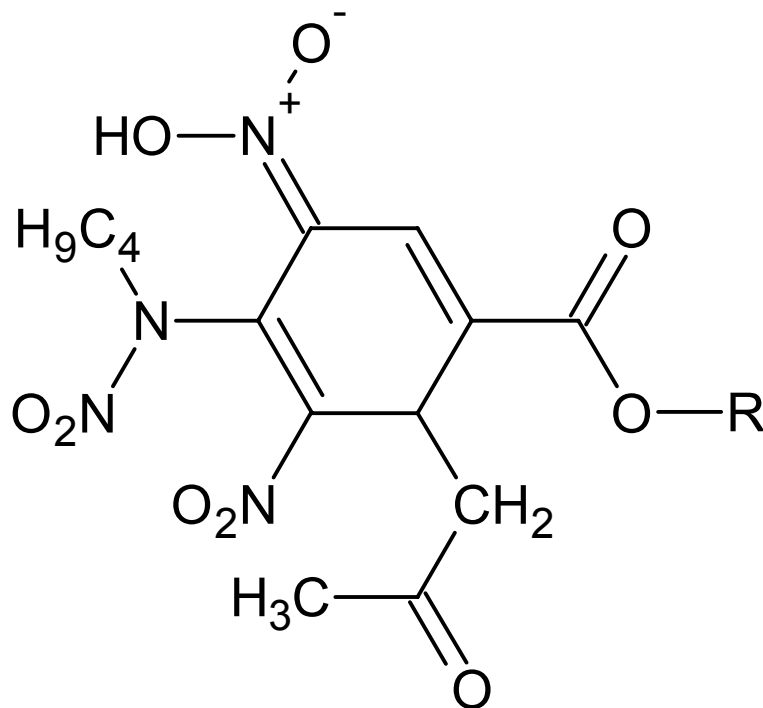
- vzorek + H_2SO_4 + $\text{KMnO}_4 \rightarrow$ roztok se odbarví (z diethylaminosk. vzniká oxidačním působením manganistanu acetaldehyd a manganistan se redukuje na bezbarvé manganaté ionty)

Kontrola totožnosti

Anestetika esterového typu

Tetracain – S thiokyanatanem amonným vzniká těžce rozpustná sůl, která taje při 131°C

- reakcí s dýmavou **kys. dusičnou** vzniká **fialové** zbarvení (odlišení od prokainu a cinchokainu)



Kontrola totožnosti

A. amidového a anilidového typu

Cinchokain – Absorbance roztoku při 220 až 350 nm

- zředěným amoniakem se vytěsňuje báze, teplota tání = 64 - 66 °C

Trimecain – teplota tání, IČ spektrum, TLC

Lidocain - + trinitrofenol → teplota tání sraženiny 230 °C

- reakcí s dýmavou **kys. dusičnou** → **zelené** zbarvení (rozdíl od prokainu a tetrakainu)
- zředěným NaOH se vytěsňuje báze, rozpustí v lihu + dusičnan kobaltnatý → **modrozelená** sraženina – komplex s Co^{2+} ionty