

učební texty Univerzity Karlovy v Praze

FARMACEUTICKÁ CHEMIE

LÉČIV PŮSOBÍCÍCH NA CENTRÁLNÍ NERVOVÝ SYSTÉM

Martin Doležal
a kolektiv

Farmaceutická chemie

léčiv působících na centrální nervový systém

**prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.
a kolektiv**

Autorský kolektiv:

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

PharmDr. Miroslav Miletín, Ph.D.

doc. PharmDr. Kamil Musílek, Ph.D.

doc. RNDr. Veronika Opletalová, CSc.

doc. PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.

Recenzovali:

prof. RNDr. Luděk Beneš, DrSc.

doc. RNDr. Jiří Hartl, CSc.

Vydala Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum

Obálka Kateřina Řezáčová

První dotisk prvního vydání

© Univerzita Karlova v Praze, 2013

© Martin Doležal a kolektiv, 2013

ISBN 978-80-246-2382-5

ISBN 978-80-246-2407-5 (online : pdf)



Univerzita Karlova v Praze
Nakladatelství Karolinum 2014

<http://www.cupress.cuni.cz>

OBSAH

Předmluva.....	7
Seznam zkratk lékových forem.....	9
Seznam použitých zkratk.....	10
1 Celková anestetika (Veronika Opletalová).....	13
1.1 Inhalační anestetika.....	15
1.2 Intravenózní anestetika.....	20
2 Sedativa a hypnotika (Miroslav Miletín).....	23
2.1 Alkoholy a jejich funkční deriváty.....	24
2.2 Alifatické amidy a ureidy.....	25
2.3 Piperimidintriony, deriváty kyseliny barbiturové.....	26
2.4 Piperidindiony.....	27
2.5 Benzodiazepiny.....	28
2.6 Nebenzodiazepinová hypnotika.....	31
2.7 Agonisté melatoninových receptorů.....	33
2.8 Hypnotika jiných struktur.....	35
3 Anxiolytika (Miroslav Miletín).....	37
3.1 Deriváty benzodiazepinů.....	38
3.2 Deriváty propandiolu.....	43
3.3 Deriváty difenylmethanu.....	43
3.4 Azaspirony.....	44
3.5 Anxiolytika jiné struktury.....	45
4 Antiepileptika (Petr Zimčik).....	46
4.1 Monocyklická antiepileptika.....	49
4.2 Benzodiazepiny.....	51
4.3 Dibenzazepiny.....	52
4.4 Antiepileptika strukturně odvozená od GABA.....	53
4.5 Antiepileptika jiných struktur.....	54

5	Antipsychotika (Petr Zimčik)	58
5.1	Tricyklická antipsychotika	60
5.2	Butyrofenony, difenylbutylpiperidiny a odvozené látky	66
5.3	Benzamidy	68
5.4	Jiná antipsychotika	70
6	Antidepresiva a antimanika (Veronika Opletalová)	71
6.1	Thymoleptika I. generace	73
6.2	Thymoleptika II. generace	76
6.3	Thymoleptika III. generace	76
6.4	Thymoleptika IV. generace	81
6.5	Inhibitory monoaminoxidas I. generace	84
6.6	Inhibitory monoaminoxidas II. generace	85
6.7	Jiná antidepresiva	85
6.8	Thymoprofylaktika	86
7	Nootropika (Kamil Musílek)	87
7.1	Prekurzory acetylcholinu	87
7.2	Deriváty karnitinu a pyridoxinu	88
7.3	Cyklické analogy GABA	89
7.4	Analogy koenzymu Q ₁₀	89
7.5	Cerebrální vazodilatancia	90
8	Léčiva Alzheimerovy nemoci (Kamil Musílek)	91
8.1	Kompetitivní inhibitory AChE	92
8.2	Nekompetitivní inhibitory AChE	93
8.3	Inhibitory NMDA receptorů	93
9	Antiparkinsonika (Petr Zimčik)	94
9.1	Dopaminergní léčiva	95
9.2	Anticholinergika	101

10	Psychoaktivní látky (Martin Doležal).....	104
10.1	Psychostimulancia	107
10.2	Halucinogeny.....	114
10.3	Psychoaktivní látky tlumící CNS	119
11	Analgetika-anodyna (Miroslav Miletín).....	121
11.1	Alkaloidy opia a jejich polosyntetické deriváty	123
11.2	Syntetické analogy morfinu.....	128
11.3	Endogenní opioidní peptidy	134
12	Analgetika-antipyretika (Martin Doležal)	136
12.1	Deriváty salicylové kyseliny	139
12.2	Deriváty pyrazolonu	142
12.3	Deriváty acetanilidu.....	143
13	Nesteroidní protizánětlivé látky (Martin Doležal).....	146
13.1	Aromatické karboxylové kyseliny.....	150
13.2	Deriváty arylalkanových kyselin.....	152
13.3	Heterocyklické enoly.....	160
13.4	Arylsulfonamidy, arylsulfony, arylsulfonanilidy	163
14	Antimigrenika (Martin Doležal).....	167
14.1	Námelové alkaloidy.....	169
14.2	Glukokortikoidy	170
14.3	Triptany	170
14.4	Ostatní antimigrenika	174
15	Antitusika a expektorancia (Marta Kučerová).....	175
15.1	Antitusika	177
15.2	Expektorancia.....	182
	Seznam použité literatury	187

PŘEDMLUVA

Farmaceutická chemie studuje léčiva a pomocné látky chemického charakteru. Jedná se o interdisciplinární předmět spojující chemické, biologické a specificky farmaceutické obory. Farmaceutická chemie se zabývá studiem významu a vlivu chemické struktury na farmakokinetické i farmakodynamické procesy, které probíhají po podání léčiva do organismu. Specifickou oblastí farmaceutické chemie je především studium vztahů mezi chemickou strukturou a biologickými vlastnostmi léčiv a využití těchto poznatků pro vývoj nových účinnějších a bezpečnějších látek.

Předkládané dílo je druhou částí zamýšlené série pojednávající o farmaceuticko-chemických aspektech léčiv v jednotlivých farmakodynamických skupinách, navazuje na Farmaceutickou chemii léčiv autonomního nervového systému (1. vyd., Praha, Karolinum, 2009). Tentokrát podává přehled léčiv ovlivňujících centrální nervový systém (CNS). Psychofarmaka jsou léčiva, která ovlivňují duševní stav člověka, jako jsou vigilita, afektivita, psychická integrace a paměť. Mezinárodní systém třídění léčiv, tzv. anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace (ATC), dělí léčiva ovlivňující psychické funkce do dvou základních skupin. **Psycholeptika** jsou léčiva, která působí na CNS převážně tlumivě. Do této skupiny podle ATC patří antipsychotika (neuroleptika), anxiolytika a hypno-sedativa. **Psychoanaleptika** jsou léčiva působící na CNS stimulačně a tato skupina zahrnuje antidepresiva, psychostimulancia a léčiva proti demenci. Pro přesné vystižení účinků psychofarmak je však nutné podrobnější rozdělení. Bdělost a stav vědomí pozitivně ovlivňují *psychostimulancia*, negativně pak zasahují *hypnotika (sedativa)*, popř. *celková anestetika*. Parametr nálady (afektivitu) se snažíme upravit pomocí *antidepresiv, stabilizátorů nálady* a *anxiolytik*. Psychické integrace (myšlení, schopnost vyvozovat správné závěry z vnějších stimulů) lze upravit pomocí *antipsychotik (neuroleptik)*, či změnit působením *halucinogenů*. Paměťové schopnosti a pozornost je možno zlepšit pomocí *kognitiv* či *nootropik*. Stále významnější postavení mají i *léčiva určená pro terapii Alzheimerovy choroby* a jiných demenci. Prostřednictvím CNS však působí i další léčiva, která neovlivňují pouze výše zmíněné psychické funkce, ale také činnosti, které jsou řízeny centrálním nervovým systémem, a zároveň se projevují i somatickými poruchami. Mezi tato léčiva je možno zařadit *antikonzulzíva* (léčiva používaná v terapii epilepsie) a *antiparkinsonika* (léčiva neurodegenerativní Parkinsonovy choroby). K léčivům působícím alespoň částečně prostřednictvím CNS patří rovněž látky tlumící vnímání bolesti, a to jednak *analgetika-anodyna*, dále *analgetika-antipyretika*, částečně i *nesteroidní protizánětlivá léčiva*. Do této skupiny centrálně působících léčiv jsou přiřazena ještě *antimigrenika, antitusika* a *expektorancia*. Pozornost je věnována i psychoaktivním návykovým látkám, které jsou zneužívány stále častěji.

Pro názvy léčiv jsou důsledně používány mezinárodní nechráněné názvy (INN), upravené v souladu s pravidly pro jejich českou transkripci. Každá kapitola je členěna na část úvodní se stručnou, avšak nezbytnou farmakologickou charakteristikou, dále na historický vývoj dané farmakoterapeutické skupiny, mechanismus účinku a popis vztahů mezi strukturou a účinkem léčiv. Významnou součástí jsou chemické vzorce, které jsou upraveny tak, aby byly pokud možno vystiženy logické vztahy mezi jednotlivými léčivy, resp. cílovými neuromediátory. Pro úplnost je na konci jednotlivých kapitol uveden stručný přehled v praxi používaných léčiv s jejich INN názvy, lékopisnými (Český lékopis 2009 a doplňky), chemickými názvy (IUPAC) a nakonec i příklady chráněných názvů léčivých přípravků (registrovaných v ČR do dubna 2013). Monografie je určena nejenom studentům farmaceutických fakult, může být vhodnou příručkou pro farmaceuty a další odborníky, kteří se profesně zabývají moderními farmaky.

Autoři děkují za cenné rady a připomínky recenzentům prof. RNDr. Lud'ku Benešovi, DrSc. a doc. RNDr. Jiřímu Hartlovi, CSc. Za pomoc při psaní chemických vzorců a konečnou úpravu textu patří dík paní Věnceslavě Hronové.

Hradec Králové, duben 2013

autoři

SEZNAM ZKRATEK LÉKOVÝCH FOREM

<i>cps.</i>	tobolky
<i>cps. etd.</i>	enterosolventní tvrdé tobolky
<i>cps. pro.</i>	tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
<i>cps. ret.</i>	tobolky retardované
<i>crm.</i>	krém
<i>drg.</i>	dražé
<i>dmr. emp. tdr.</i>	transdermální náplast
<i>emul.</i>	emulze
<i>gm.</i>	granulát
<i>gtt.</i>	kapky k vnitřnímu užití
<i>inf.</i>	infúze
<i>inh. gas.</i>	plyn k inhalaci
<i>inj.</i>	injekce
<i>inj. sicca.</i>	suché injekce (<i>sicca</i>)
<i>inj. pso. lqf.</i>	prášek pro přípravu injekčního roztoku
<i>past.</i>	pastilky
<i>plv.</i>	prášek (nikoliv zásyp)
<i>plv. per os</i>	prášek perorální
<i>plv. sol.</i>	rozpuštěný prášek
<i>sir.</i>	sirup
<i>sol.</i>	roztok
<i>sol. per os</i>	roztok perorální
<i>sol. rct.</i>	rektální roztok
<i>spr.</i>	sprej (makrodisperzní aerosol)
<i>spr. or.</i>	sprej orální
<i>supp.</i>	čípky
<i>susp.</i>	suspenze
<i>tbl.</i>	tablety
<i>tbl. dis.</i>	tablety dispergovatelné v ústech
<i>tbl. obd.</i>	tablety potahované
<i>tbl. pro.</i>	tablety s prodlouženým uvolňováním
<i>tbl. ret.</i>	tablety retardované
<i>tbl. slg.</i>	sublinguální tablety
<i>ung.</i>	mast

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

2C-B	4-brom-2,5-dimethoxyfenethylamin
5-HT	5-hydroxytryptaminový (serotoninový) receptor
ADHD	porucha pozornosti s hyperaktivitou (A ttention D eficit H yperactivity D isorder)
AChE	acetylcholinesterasa
AIDS	syndrom získaného selhání imunity (A cquired I mmune D eficiency S yndrome, nebo též A cquired I mmunodeficiency S yndrome)
AMPA	2-amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl)propanová kyselina
APP	prekurzorový protein pro amyloid (A myloid P recursor P rotein)
ATC	anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace
ATP	adenosin-trifosfát
cAMP	cyklický adenosin-monofosfát
BZP	1-benzylpiperazin
CB	kanabinoidní receptor
CBD	kanabidiol
CINODs	léčiva, která současně inhibují COX a současně uvolňují NO (C yclooxygenase I nhibiting N itric O xide D onators)
CNS	centrální nervový systém
COMT	katechol- <i>O</i> -methyltransferasa
COX	cyklooxygenasa
ČL	Český lékopis
D ₁₋₅	dopaminové receptory
DARI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání dopaminu (D opamine R euptake I nhibitors)
DNRI	inhibitory zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu (D opamine N oradrenaline R euptake I nhibitors)
DOPA	3,4-dihydroxyfenylalanin (D ihydroxy P henyl A lanine)
DOB	2,5-dimethoxy-4-bromamfetamin
DOM	2,5-dimethoxy-4-methylamfetamin
GABA	4-aminomáselná kyselina (γ -aminomáselná kyselina, G ama- A mino B utyríc A cid)
GHB	4-hydroxymáselná kyselina (γ -hydroxymáselná kyselina, G ama- H ydroxy B utyríc A cid)
GHS	celosvětově harmonizovaný systém klasifikace a označování chemikálií (G lobally H armonized S ystem of C lassification and L abelling of C hemicals)
GIT	gastrointestinální trakt
Glu	glutamová kyselina
Gly	glycin
H ₁	histaminový receptor, podtyp 1
HEB	hematoencefalická bariéra
INN	mezinárodní nechráněný název (I nternational N on- P roprietary N ame)
<i>i.m.</i>	intramuskulární
IMAO	inhibitory monoaminoxidasy (I nhibitors of M ono A mino O xidase)
<i>i.v.</i>	intravenózní

LSD	diethylamid lysergové kyseliny
M ₁	muskarinový receptor, podtyp 1
MAC	minimální alveolární koncentrace
MAO	monoaminoxidasa
MARTA	multireceptorová antagonisté (Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotic)
MASSA	agonisté melatoninu a selektivní antagonisté serotoninu (Melatonin Agonists and Selective Serotonin Antagonists)
MDA	3,4-methylendioxyamfetamin („Eve“)
MDAI	5,6-methylendioxy-2-aminoindan
MDMA	3,4-methylendioxymetamfetamin („Extáze“)
MPPP	1-methyl-4-fenyl-4-propionoxypiperidin
MRI	smíšené inhibitory (Mixed Reuptake Inhibitors) selektivně inhibují zpětné vychytávání dvou monoaminů
MT	melatoninový receptor
NARI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (NorAdrenaline Reuptake Inhibitors)
NaSSA	Noradrenaline and Specific Serotonergic Antidepressants
NMDA	<i>N</i> -methyl-D-asparagová kyselina
NSAID	nesteroidní protizánětlivé látky, nesteroidní antirevmatika, nesteroidní antiflogistika (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)
PEPAP	1-(2-fenylethyl)-4-acetyloxypiperidin
pK _a	záporný dekadický logaritmus disociační konstanty kyseliny při 25 °C
<i>p.o.</i>	perorální
RIMA	reverzibilní inhibitory monooxidasy A (Reversible Inhibitors of Monoaminoxidase-A)
SDA	antagonisté serotoninových a dopaminových receptorů
SNRI	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors)
SSA	sukcinát semialdehyd
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
SV2A	synaptický vesikulární protein 2A
THC	tetrahydrokanabinol
TCA	tricyklická antidepresiva (TriCyclic Antidepressants)
TFMPP	3-trifluormethylfenylpiperazin
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation)

1 CELKOVÁ ANESTETIKA

Inhalační anestetika

Anorganické plyny (oxid dusný, xenon)

Nehalogenované uhlovodíky a ethery (diethylether)

Halogenované uhlovodíky a ethery (chloroform, ethylchlorid, trichlorethylen, halothan, methoxyfluran, enfluran, isofluran, desfluran a sevofluran)

Intravenózní anestetika (thiopental, midazolam, ketamin, esketamin, fencyklidin, etomidát, propofol)

Celková anestezie je stav charakterizovaný ztrátou vědomí, odstraněním schopnosti vnímat bolest, útlumem vegetativních a somatických reflexů a svalovou relaxací. Jednotlivé složky účinku mohou být u jednotlivých anestetik různě vyznačeny. V každém případě musí být dobře regulovatelné, plně reverzibilní a nesmí ohrožovat životně důležité funkce.

Podle způsobu aplikace rozdělujeme celková anestetika na **inhalační** (označovaná také jako pulmonální) a **intravenózní a rektální** (označovaná také jako parapulmonální).

Některé chirurgické výkony se prováděly dříve ve stavu **neuroleptanalgezie**, při kterém je pacient celkově utlumen, není schopen vnímat bolest, vědomí však zůstává zachováno. K dosažení tohoto stavu se používá kombinace nitrožilně podaných silně působících neuroleptik (droperidol) se silně účinnými analgetiky (fentanyl, alfentanil, sufentanil, remifentanil). Kvůli nežádoucím účinkům neuroleptik se tato metoda již nepoužívá. Kombinace anestetika ketaminu s benzodiazepinem se nazývá **trankvanalgezie**.

Vývoj

Až do poloviny 19. století byly ke zmírnění bolesti při lékařských zákrocích používány extrakty z drog, především odvar z máku, případně v kombinaci s alkoholickými nápoji. Tyto přípravky uváděly pacienta do stavu celkového obluzení a jejich použití bylo vždy spojeno s nebezpečím intoxikace. V 16. a 17. století byl již znám znečítlivující účinek tlaku a chladu.

Přestože znečítlivění vyvolané vdechováním par etheru objevil již Paracelsus v roce 1547, významnější pokrok v rozvoji celkové anestezie nastal až ve 40. letech 19. století, kdy byly při operacích použity oxid dusný (1844), diethylether (1846) a chloroform (1847). Oxid dusný byl pak po dlouhou dobu používán především ve stomatologii. Ether a chloroform se používaly při rozsáhlejších chirurgických zákrocích.

Teprve o sto let později (1946) byly zjištěny celkově anestetické vlastnosti fluorovaných uhlovodíků a etherů. V praxi se tyto sloučeniny začaly používat o deset let později a postupně nahradily chloroform a diethylether. Halogenovaný uhlovodík halothan byl zaveden do používání v roce 1956 a halogenovaný ether methoxyfluran v roce 1962. Nejmladším zástupcem halogenovaných etherů je sevofluran, který byl v roce 1990 schválen nejprve v Japonsku a později i v dalších zemích.

Ve skupině parapulmonálních anestetik bylo významným mezníkem zavedení nitrožilně aplikovaných barbiturátů v roce 1932. Z této skupiny léčiv se dnes používá pouze thiopental. Další intravenózní anestetika byla postupně zavedena do praxe v druhé polovině 20. století – ketamin (1962), etomidát (1972, Janssen) a propofol (1986).

V současné době je anestezie poměrně komplikovanou záležitostí a nejedná se pouze o monoterapii. K dosažení optimální hladiny analgezie, bezvědomí i svalové relaxace je proto používána kombinace léčiv ze skupiny anestetik, opioidních analgetik a myorelaxancií

doplněna často o anxiolytika, anticholinergika nebo naopak cholinergika v různých fázích vedení anestezie.

Mechanismus účinku

Ve snaze objasnit účinek celkových anestetik vznikly dvě teorie celkové anestezie – biofyzikální a biochemická.

Biofyzikální teorie (označovaná také jako membránová hypotéza) považuje celková anestetika za sloučeniny strukturálně nescifické a jejich účinek se snaží vysvětlit na základě fyzikálně-chemických vlastností. Již na přelomu 19. a 20. století vyslovili nezávisle na sobě Meyer a Overton tzv. lipidovou teorii, podle které existuje přímá závislost mezi celkově anestetickým účinkem sloučeniny a její rozpustností v tucích. Ukázalo se však, že mnohé vysoce lipofilní sloučeniny (např. aromatické uhlovodíky) celkově anestetické účinky nemají a že dobrá rozpustnost v tucích má význam především pro vstřebávání anestetika a jeho distribuci v organismu, není však bezprostřední příčinou účinnosti. Pauling a Miller předpokládali, že účinek celkových anestetik je dán jejich schopností reagovat v CNS s molekulami vody za vzniku klatrátů nebo hydratovaných mikrokystalů stabilizovaných bočními řetězci proteinů. Následkem je narušení transportu iontů, elektrických potenciálů a dalších reakcí nutných pro udržení vědomí. Touto teorií však nelze vysvětlit účinek sloučenin, které nemají schopnost vytvářet hydratované útvary, např. diethyletheru. Z dalších fyzikálně-chemických vlastností byly pro navození celkové anestezie považovány za důležité parametry velikost molekuly a její polarizovatelnost, schopnost snižovat povrchové napětí a adsorbovat se na povrchu buněk. Dnes se má za to, že se lipofilní sloučeniny usazují v hydrofóbní fosfolipidové dvojvrstvě buněčné membrány, membrána se stává tekutější a nabývá na objemu. Následkem toho se mění buněčná permeabilita, otevírání iontových kanálů a elektrická vodivost buněk. Objemová expanze membrány je reverzibilní a dá se se zrušit zvýšením okolního atmosférického tlaku.

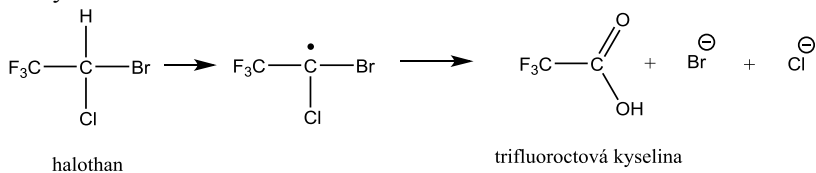
Biochemická teorie (protein-receptorová hypotéza) vychází z toho, že nitrozilní anestetika většinou reagují se specifickými vazebnými místy a specifická vazebná místa mohou existovat i pro anestetika inhalační. Ve snaze objasnit mechanismus účinku celkových anestetik bylo provedeno mnoho experimentů na biochemických a farmakologických modelech simulujících činnost membrán a nervové tkáně. Jednoznačný závěr však dosud formulován nebyl. Všeobecně je přijímán názor, že bezprostřední příčinou celkově anestetického účinku jsou změny v propustnosti iontových kanálů (sodíkový, draslíkový, chloridový) a transportu iontů v neuronech. Dosud však není jasné, zda k těmto změnám dochází následkem nescifického ovlivnění membránových lipidů nebo zda anestetika přímo ovlivňují proteiny iontových kanálů, případně působí na jiné specifické proteiny v CNS. Většina publikovaných prací se shoduje v tom, že jak inhalační, tak intravenózní anestetika působí prostřednictvím receptorů inhibičních neuromediátorů (glycin, GABA) nebo excitačních mediátorů (glutamová kyselina). Je studován také vliv celkových anestetik na receptory opioidní, cholinergní a adrenergní. Podle nejnovějších údajů celková anestetika narušují rovnováhu mezi excitačními a inhibičními mechanismy, což vede nejen k dočasné ztrátě vědomí, ale i dlouhodobějším změnám v mozku (změny v synaptogenezi a ovlivnění neuronální plasticity), a tyto změny nemusí být jen nežádoucí, ale mohou pozitivně ovlivnit i průběh některých patologických stavů.

1.1 Inhalační anestetika

Ve skupině inhalačních anestetik jsou zastoupeny chemicky různorodé látky charakteru plynů nebo těkavých kapalin (anorganické plyny, uhlovodíky, ethery a jejich halogenované deriváty). Aplikují se vdechováním za použití složitých anesteziologických přístrojů, které umožňují plynule regulovat přívod anestetika a zabraňují jeho úniku z uzavřeného prostoru. Personál operačních sálů je tak chráněn před chronickými účinky celkových anestetik. Z hlediska přijatelnosti pro pacienta je důležité, aby anestetikum mělo neintenzivní příjemnou vůni nebo jen slabý zápach. Vydechovaný oxid uhličitý se odstraňuje při průchodu anestetika alkalickou směsí a použité anestetikum by se nemělo rozkládat účinkem alkálií. Používaná anestetika by měla být nehořlavá a nevybušná.

Pro celkově anestetický účinek je nutné dosáhnout určitého stupně nasycení organismu anestetikem. Rychlost nástupu účinku je závislá na jeho koncentraci ve vdechované směsi, jeho fyzikálně-chemických vlastnostech, intenzitě dýchání a krevním průtokem plicemi. Účinek lipofilních anestetik nastupuje rychle, protože dobře pronikají do CNS (např. halothan). Postupně však může dojít k jejich nahromadění v tukové tkáni a vytvoření depa, což má za následek dlouhodobé přetrvávání slabšího útlumu po skončení anestezie. Naproti tomu anestetika s nižšími rozdělovacími koeficienty (např. diethylether, methoxyfluran) se hromadí ve vodných fázích organismu, jejich účinek pomalu nastupuje a pomalu odeznívá a k jeho dosažení je zapotřebí vyšších dávek než u anestetik lipofilnějších. Pro srovnání účinnosti jednotlivých anestetik se užívá veličina označovaná jako MAC (minimální alveolární koncentrace), což je taková koncentrace plynu nebo par v dýchací směsi, která zabrání u 50 % nemocných motorické reakci na chirurgickou incisi.

Z organismu jsou inhalační anestetika vydechována především v nezměněném stavu. Biotransformace se na snížení jejich hladiny podílí méně, ale není zanedbatelná. Metabolizace probíhá převážně v jaterním endoplazmatickém retikulu. Dochází hlavně k dehalogenaci a oxidativnímu štěpení etherové vazby. Trifluormethylová skupina přítomná v některých anestetících (halothan, isofluran) je odolná vůči dehalogenaci. Rozkladem takových anestetik vzniká trifluoroctová kyselina, která může v těle dlouho přetrvávat a být příčinou různých nežádoucích reakcí.



Kromě nepříznivého ovlivnění jater a možné mutagenity hrozí při použití inhalačních anestetik i další nežádoucí účinky, např. kardiopulmonální útlum nebo zhoršení kognitivních funkcí. Velmi závažným vedlejším účinkem je maligní hypertermie charakterizovaná svalovou rigiditou a prudkým, často smrtelným, vzestupem tělesné teploty. Anestetika také mohou oslabit imunitní funkce organismu a zvýšit nebezpečí infekce u operovaných pacientů. Některá anestetika působí rovněž jako induktory enzymů.

1.1.1 Anorganické plyny

Z anorganických plynných inhalačních anestetik se dnes ve větším měřítku používá pouze oxid dusný (N_2O). Širšímu klinickému využití vzácného plynu xenonu brání jeho vysoká cena. **Oxid dusný** je bezbarvý nehořlavý plyn. Jeho hlavní předností je rychlý nástup a rychlé odeznívání účinku. V 50% koncentraci má analgetické účinky, navozuje sedaci a zklidnění, ale pacient zůstává při vědomí, je snadné udržet jeho pozornost. Anestetické účinky jsou v této koncentraci omezené. Pro anestézii jsou používány koncentrace oxidu dusného v rozmezí 35 až 75 % ve směsi s kyslíkem nebo v kombinaci s jinými anestetiky, neboť oxid dusný samotný často nevyvolává dostatečný anestetický efekt. Je obvykle používán v kombinaci s kyslíkem v poměru 1 díl kyslíku a 2 díly oxidu dusného za vzniku směsi obsahující 66 % oxidu dusného a 33 % kyslíku, která je anestetickým dýchacím zařízením dodávána po celou dobu operace. Nesmí být podán ve vyšší koncentraci než 70 – 75 %, kdy už nemůže být zaručen dostatečný podíl kyslíku. V kombinaci s jinými anestetiky umožňuje snížit jejich dávky a omezit jejich nežádoucí účinky. Kromě navození celkové anestezie vyvolává oxid dusný euforii a je zneužíván, viz kapitola Psychoaktivní látky.

Narkotické účinky **xenonu** byly objeveny v roce 1951. Podle současných poznatků je netoxický a netvoří se vzduchem výbušnou směs. V krvi je málo rozpustný, jeho účinek proto nastupuje rychle a rychle také odeznívá. Podobně jako další inhalační anestetika ovlivňuje více receptorových systémů. Na rozdíl od ostatních inhalačních anestetik neprodlužuje účinek myorelaxancií, která se při některých operacích používají k prohloubení svalové relaxace. Pro svůj slabý vliv na srdeční činnost by se xenon mohl stát anestetikem první volby při rizikových operacích srdce. Intenzivně jsou studovány také neuroprotektivní účinky xenonu.

Oxid dusný

Lékopisný název: *Dinitrogenii oxidum*

Chemický název: oxid dusný

Přípravky: *ENTONOX inh. gas.*, *KALINOX inh. gas.*, *MEDICINÁLNÍ OXID DUSNÝ MESSER inh. gas.*, *MEDICINÁLNÍ OXID DUSNÝ SIAD inh. gas.*, *NIONTIX inh. gas.*, *OXID DUSNÝ MEDICINÁLNÍ AIR PRODUCTS inh. gas.*

1.1.2 Nehalogenované uhlovodíky a ethery

Celkově anestetický účinek mají alifatické uhlovodíky nasycené i nenasycené a uhlovodíky alicyklické. S těmito sloučeninami jsou izosterní ethery, jejichž účinek pomaleji nastupuje a pomaleji odeznívá. Vztahy mezi strukturou a aktivitou jsou v obou skupinách analogické. Účinnost se zvyšuje se zvětšující se molekulou přibližně k sedmičlennému řetězci a potom následkem snížení těkavosti klesá. Přítomnost násobných vazeb v molekule zvyšuje účinnost a urychluje nástup a odeznívání anestezie. Lipofilní skupiny (-F, -Cl, -Br) účinek uhlovodíků a etherů zvyšují a zároveň snižují jejich hořlavost a výbušnost. Hydrofilní substituenty, především -OH, anestetický účinek snižují. Anestetika patřící do této skupiny jsou buď plyny, nebo lehce těkavé, hořlavé kapaliny, jejichž páry tvoří se vzduchem výbušnou směs, a k anestetickým účelům se už prakticky nepoužívají.

Nejznámějším zástupcem této skupiny je **diethylether** ($CH_3CH_2-O-CH_2CH_3$), který byl znám už v 16. století, ale jeho struktura byla vyřešena až v polovině 19. století. Diethylether zůstává důležitým rozpouštědlem i přesto, že při práci s ním je třeba dodržovat

přísná bezpečnostní pravidla. Je to lehce těkává, hořlavá kapalina, omezeně mísitelná s vodou. Podle celosvětově harmonizovaného systému klasifikace a označování chemikálií (GHS, Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) patří mezi extrémně hořlavé kapaliny. Páry etheru jsou těžší než vzduch a tvoří se vzduchem výbušnou směs. Láhve s etherem je nutné uchovávat dobře uzavřené a v temnu, protože působením vzdušného kyslíku, vlhkosti a světla se ether rozkládá za vzniku ethylového a ethoxylového radikálu. Zdvojením ethoxylů vzniká diethylperoxid, jehož přítomnost zvyšuje nebezpečí při destilaci etheru (je nutné ponechat dostatečný destilační zbytek, aby se předešlo zahřívání peroxidů nasucho). Diethylperoxid se dále oxidativně štěpí na acetaldehyd a ten další oxidací poskytne kyselinu octovou.

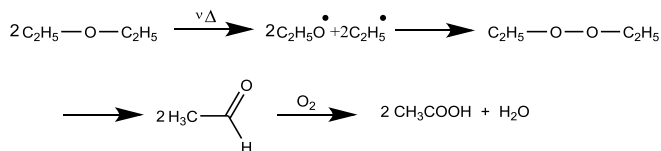
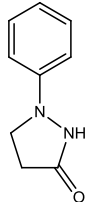


Schéma rozkladu diethyletheru

Rozklad etheru urychlují kovové ionty. Naopak neionizované kovy, např. měď, cín a železo, stabilitu etheru zvyšují. Větší množství etheru se z tohoto důvodu skladují v kovových nádobách. V Českém lékopisu (ČL 2009 s doplňky 2010, 2011 a 2012) je diethylether uveden jednak jako zkoumadlo **Ether R** a **Ether prostý peroxidických látek R**, který složením a čistotou odpovídá lékopisnému článku **Ether k narkóze** (*Ether anesthetic*). Dalším lékopisným článkem je **Ether** (*Ether solvens*). Oba druhy etheru mohou obsahovat vhodnou netěkavou antioxidační látku ve vhodné koncentraci. Obvykle se k tomuto účelu používá fenidon. V případě etheru pro narkózu jsou kladeny vyšší požadavky na čistotu. Aby se zabránilo výbuchu při destilaci, není lékopisem povolena destilace etheru, který nevyhovuje zkoušce na peroxidy.



fenidon

1.1.3 Halogenované uhlovodíky a ethery

Halogenací uhlovodíků a etherů se snižuje jejich výbušnost a hořlavost. Nejstarším anestetikem tohoto typu byl **chloroform**. Je to bezbarvá, nehořlavá kapalina, nasládlého pachu, prakticky nemísitelná s vodou. Chloroform dodávaný komerčně jako rozpouštědlo bývá stabilizován 1 % ethanolu, protože jeho rozkladem vzniká vysoce jedovatý plyn fosgen. Reakcí fosgenu s ethanolem vzniká kapalný a podstatně méně jedovatý diethylester kyseliny uhličitě.

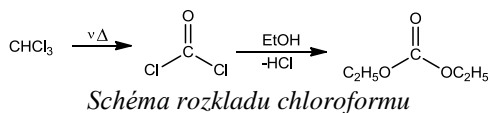
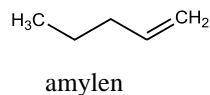
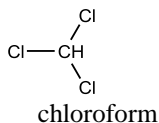


Schéma rozkladu chloroformu

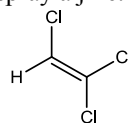
Chloroform se pro značnou hepatotoxicitu a karcinogenní působení k navození anestezie už nepoužívá. V lékopisu (ČL 2009 s doplňky 2010, 2011 a 2012) jsou jako zkoumadla uvedeny **Chloroform R**, **Chloroform deuterovaný R**, **Chloroform oksylený R**, **Chloroform prostý ethanolu R** a **Chloroform stabilizovaný amylenem R** (amylen je pent-1-en).



Koncem 19. století byl do anesteziologické praxe zaveden **ethylchlorid**. Používá se lokálně jako tzv. *zmrazovací anestetikum* při drobných chirurgických zákrocích a pro snížení bolestivosti při některých úrazech, převážně sportovních. Ethylchlorid je za normální teploty plyn. Po aplikaci ze spreje obsahujícího zkapalněný ethylchlorid na kůži se rychle odpařuje a tím bolestivou tkáň ochlazuje. V jeho molekule převyšuje počet uhlíků počet atomů chloru a následkem toho je ethylchlorid hořlavý. Jako léčivo u nás registrován není, ale lze jej běžně koupit jako zdravotnický prostředek, např. *KELEN-chlorethyl spray* a jiné.



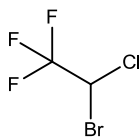
ethylchlorid



trichlorethylen

Z nenasyčených uhlovodíků se používal **trichlorethylen**, který se svými vlastnostmi podobá chloroformu. Původně se používal hlavně pro selektivní analgetický účinek při neuralgii trojklanného nervu. Jako inhalační anestetikum je značně nebezpečný a v anesteziologii se nepoužívá. Pro své euforizující účinky je zneužíván toxikomany. Je také nebezpečným polutantem, kontaminuje půdu a obtížně se odstraňuje.

Stálost vazby C-X v molekule halogenovaných uhlovodíků a etherů klesá úměrně zvětšující se vzdáleností mezi oběma atomy. Ta je závislá na velikosti atomu halogenu. Nejpevněji je tedy vázán fluor, nejméně pevně jod. Jodované deriváty jsou značně reaktivní, mají nežádoucí účinek na štítnou žlázu a jako anestetika se nepoužívají. Silný záporný indukční efekt fluoru ve vazbě C-F má stabilizující vliv i na vazby sousední.



halothan

Halothan byl poprvé použit v roce 1956, stal se oblíbeným nehořlavým anestetikem a téměř zcela vytlačil hořlavá anestetika. Svoji dominantní pozici ztratil až v průběhu 80. a 90. let 20. století, kdy byla zavedena nová, bezpečnější anestetika typu fluranů. Ve vyspělých zemích se ještě občas používá ve veterinární medicíně, a spolu s oxidem dusným, isofluranem, ketaminem a propofolem je v seznamu základních léčiv Světové zdravotnické organizace. To znamená, že musí být k dispozici i ve velmi chudých zemích.

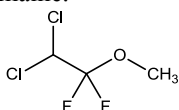
Halothan

Lékopisný název: *Halothanum*

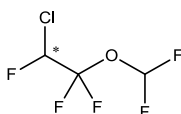
Chemický název: (*RS*)-2-brom-2-chlor-1,1,1-trifluoethan

V současné době jsou nejvýhodnějšími anestetiky halogenované methylethyletery - flurany. Jejich účinek nastupuje sice pomaleji než účinek halothanu, jsou však bezpečnější, příjemnější na vdechování a mají uspokojivý analgetický a myorelaxační efekt. Jejich stabilita *in vitro* a *in vivo* závisí na uspořádání halogenů v molekule. U sloučenin s chirálním uhlíkem v molekule se mohou izomery lišit v účinnosti a toxicitě.

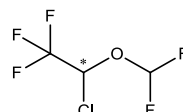
Starší sloučeniny této skupiny – **methoxyfluran** a **enfluran** – byly zavedeny do používání v průběhu 60. let 20. století a přestaly se používat koncem 70. let kvůli hepatotoickým a nefrotoickým účinkům metabolitů. Například methoxyfluran se metabolizuje až ze 70 %. Produkty jeho metabolické přeměny jsou fluoridové ionty, kyselina šťavelová, kyselina dichloroctová a kyselina difluormethoxyoctová. V České republice jsou v současnosti registrovány **isofluran**, **desfluran** a **sevofluran**, které se metabolizují minimálně.



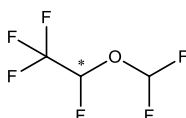
methoxyfluran



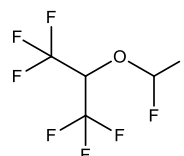
enfluran



isofluran



desfluran



sevofluran

Isofluran je polohovým izomerem enfluranu. Je to chirální sloučenina používaná jako racemát. Používá se už od 60. let minulého století, ale postupně je nahrazován desfluranem a sevofluranem. Desfluran se také používá jako racemát. Anestezie navozená desfluranem rychle odeznívá, a proto může být užíván i v ambulantní praxi. Sevofluran má poněkud pomalejší nástup a odeznívání účinku, ale často je preferován, protože méně dráždí sliznice.

Isofluran

Lékopisný název: *Isofluranum*

Chemický název: (*2RS*)-2-chlor-2-(difluormethoxy)-1,1,1-trifluoethan

Přípravky: *AERREANE sol. inh.*, *FORANE sol. inh.*, *ISOFLURAN NICHOLAS PIRAMAN sol. inh.*

Desfluran

Lékopisný název: *Desfluranum*

Chemický název: (*2RS*)-2-(difluormethoxy)-1,1,1,2-tetrafluoethan

Přípravky: *SUPRANE sol. inh.*

Sevofluran

Lékopisný název: *Sevofluranum*

Chemický název: 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-(difluormethoxy)propan

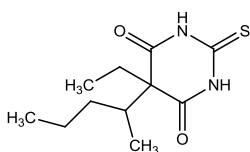
Přípravky: *SEVOFLURANE BAXTER sol. inh.*, *SEVORANE sol. inh.*, *SOJOURN sol. inh.*

1.2 Intravenózní anestetika

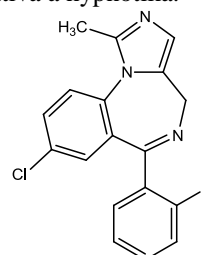
Intravenózní anestetika jsou indikována při chirurgických zásazích s krátkou dobou trvání, k uvedení do celkové anestezie před podáním inhalačních anestetik nebo jako doplňková anestetika k jiným typům anestezie. Oproti inhalačním anestetikům se jedná zejména o pevné látky nebo viskózní netěkavé kapaliny.

Z intravenózních anestetik barbiturátového typu se dnes používá pouze **thiopental**. Má ultrakrátký účinek, indukuje hypnózu a anestezii, ale nemá žádný účinek analgetický. Rychlé probuzení po injekci je způsobeno průchodem thiopentalu z mozku do ostatních tkání během prvních 15–20 minut a bývá doprovázeno lehkou ospalostí a retrográdní amnézií.

Z benzodiazepinových derivátů lze k navození anestézie použít **midazolam**. Přípravky obsahující midazolam jsou zařazeny v kapitole Sedativa a hypnotika.



thiopental



midazolam

Thiopental

Lékopisný název: *Thiopentalum natricum et natrii carbonas*

Chemický název: 5-ethyl-5-[(1*R*S)-1-methylbutyl]-4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-thiolát sodný

Přípravky: *THIOPENTAL VALEANT inj. sicc.*, *THIOPENTAL VUAB plv. sol.*

Také **ketamin** je krátkodobě účinné anestetikum. Působí mj. blokadou účinku excitačních aminokyselin v CNS, na rozdíl od jiných anestetik neovlivňuje receptory pro GABA. Vyvolává povrchní spánek a somatickou analgézi. Dávkováním lze oddělit analgetickou hladinu od anestetické. Podává se intravenózně nebo intramuskulárně v anestetických nebo analgetických dávkách. Po *i.m.* podání nastupuje účinek za 3 až 6 minut, po *i.v.* do 1 minuty. Vstřebává se i po bukální a intranazální aplikaci. Toho se využívá v medicíně katastrof, případně u dětí. Odezňování účinku, zejména po anestetických dávkách je doprovázeno nepříjemnými snovými stavy. To je dáno strukturální podobností s fencyklidinem. **Fencyklidin** byl zaveden do praxe také jako injekční anestetikum, ale přestal se používat kvůli psychickým nežádoucím účinkům po odeznění anestézie. Pod zkratkou PCP je zneužíván jako droga se stimulačními, halucinogenními a hypnotickými účinky. Je znám také jako andělský prach. Obě sloučeniny jsou chirální. Ketamin se používá jako racemát hlavně ve veterinární medicíně, ale protože jen minimálně tlumí dýchání,