



Интегрисане академске студије фармације

В20: Фармацеутска хемија 2

15. Општи анестетици

доц. др Невена С. Јеремић

Анестезија

- Стање ЦНС-а које се карактерише губитком свести и престанком централне обраде сензорних информација са периферије.
- Може се постићи **инхалаторним** и **интравенским** анестетичима
- Фазе анестезије:
 - 1) Фаза аналгезије
 - 2) Фаза делиријума
 - 3) Хируршка фаза
 - 4) Четврта фаза – депресија рада срца и дисања

Циљеви: брз губитак свести, спречавање рефлексних реакција на бол, минималан утицај на виталне функције, релаксација скелетних мишића, брз опоравак и безбедност.

- Балансирана анестезија

Инхалациони анестетици

- Гасови и лако испарљиве течности нерастворне у води, растворне у липидима, путем инхалације доспевају у крвоток и ЦНС, доводе до депресије активности неурона и анестезије.
- Молекуларни механизам још увек непознат.
- Брзина анестезије зависи од растворљивости анестетика
- Слаба растворљивост – брз почетак дејства, кратко деловање
- Добра растворљивост – спор почетак дејства, дуже деловање
- Хенријев закон

Идеалан инхалациони анестетик

- Јефтин
- Јаког дејства
- Пријатан за инхалацију
- Минимално растворљив у крви и у ткивима
- Стабилан током чувања и примене
- Не изазива нежељена дејства:

- ❖ Кардиотоксичност
- ❖ Хепатотоксичност
- ❖ Нефротоксичност
- ❖ Неуротоксичност

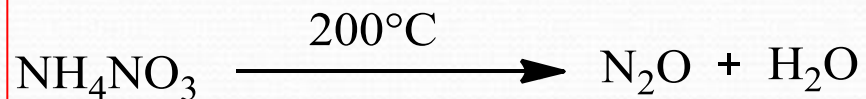
Анестетик	МАК %
халотан	0,74
изофлуран	1,17
енфлуран	1,7
севофлуран	2,05
десфлуран	6
N ₂ O	104



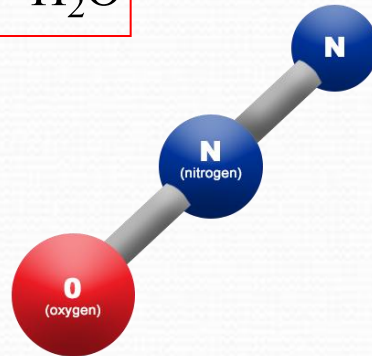
- ❖ Минимална алвеоларна концентрација (**МАК**) - показатељ је јачине дејства анестетика.

Азот-субоксид

- „гас смејавац”
- слаб анестетик (85% N₂O + 15% O₂)
- комбинована анестезија: са халотаном, фентанилом, дропериолом

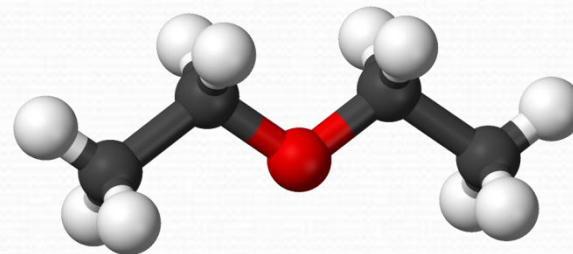
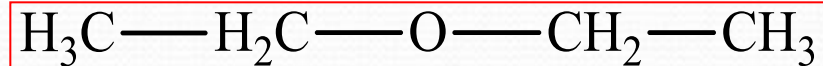


- 25-40%
- безбедан анестетик



- **ЕНТОНОКС**
- мегалобластна анемија, леукопенија

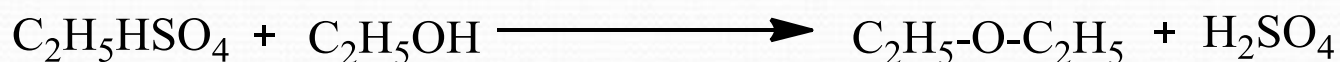
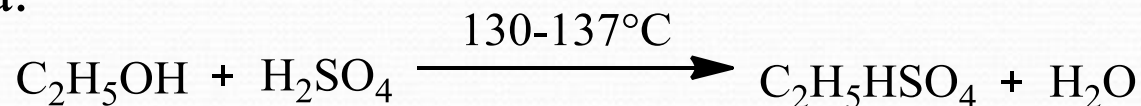
Етар



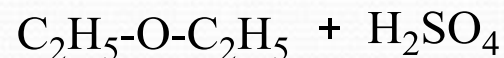
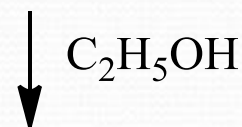
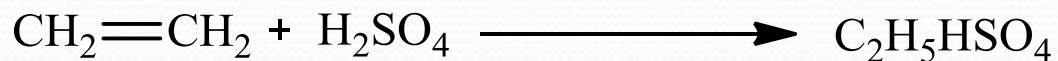
- Диетилетар
- Данас се готово не користи, **експлозиван**, иритира дисајне путеве, изазива **делиријум**.
- Релативно безбедан, без опреме, ратне резерве.
- За анестезију 4-8 %
- делује споро

Етар

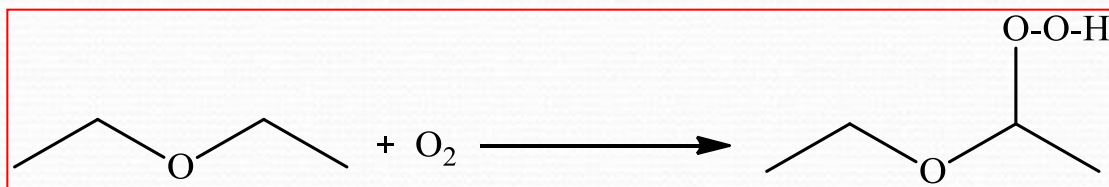
■ Синтеза:



Williamson-ова синтеза етара:



■ Оксидација:

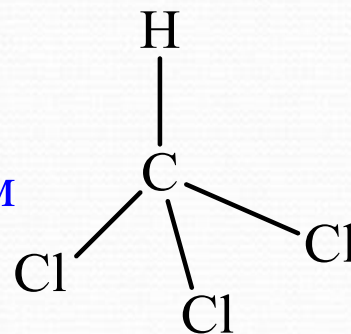


хидропероксиди

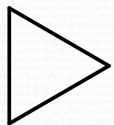
Хлороформ

- Халогеновани угљоводоник
- Дobar анестетик, показује значајно аналгетско и миорелаксантно дејство
- Хепатотоксичан и кардиотоксичан
- Данас се не користи

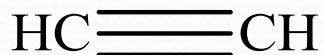
хлороформ



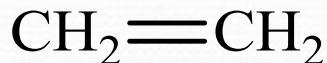
У првој половини 20. века још су коришћени етилен, ацетилен, циклопропан и дивинилетар.



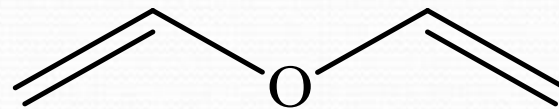
циклопропан



ацетилен



етилен



дивинилетар

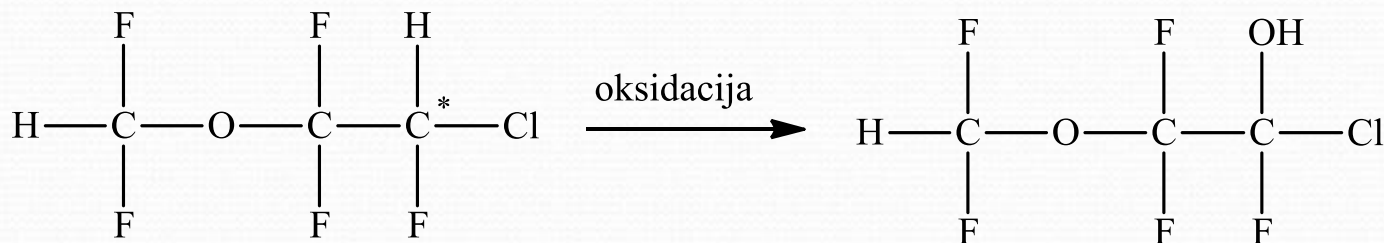
Халогенована једињења - SAR

- Халогеновањем етара и угљоводоника добијају се стабилна једињења.
- Халогеновањем се повећава активност али и ризик од срчаних аритмија и то : $F < Cl < Br$
- Халогеновани метилетри (енфлуран и изофлуран) су стабилнији и активнији од халогенованих угљоводоника
- Присуство двоструке везе повећава хемијску реактивност и токсичност
- Потпуно халогеновање угљоводоника или етара као и халогеновање терминалне метил групе смањује анестетичку активност а повећава конвулзивну активност

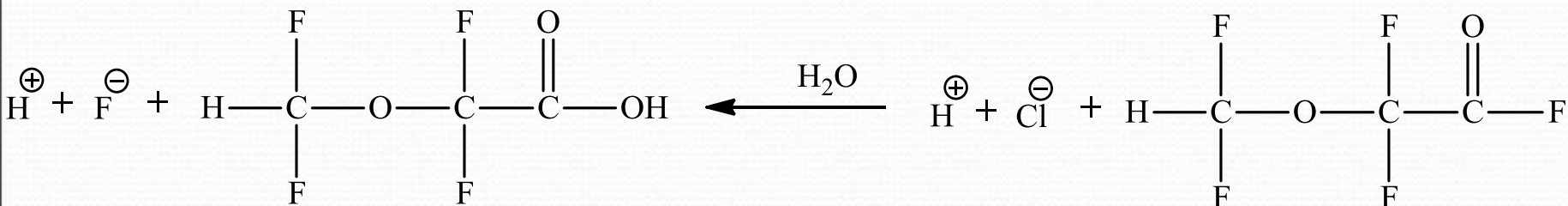
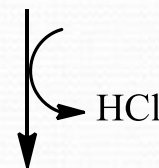
Халогеновани етри

Енфлуран

- Испарљива течност (56,5 °C)
- Депримира КВС
- Може изазвати конвулзије
- Оштећење бубрега



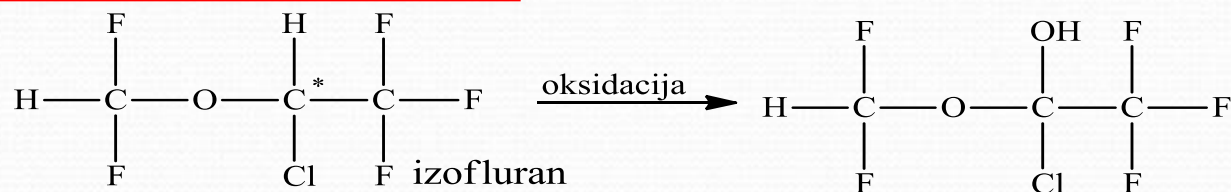
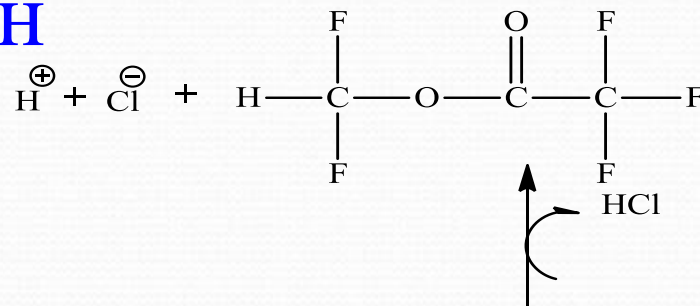
2-хлор-1-(дифлуорометокси)-1,1,2-трифлуороетан



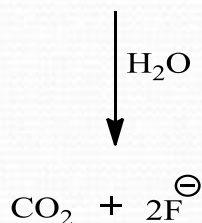
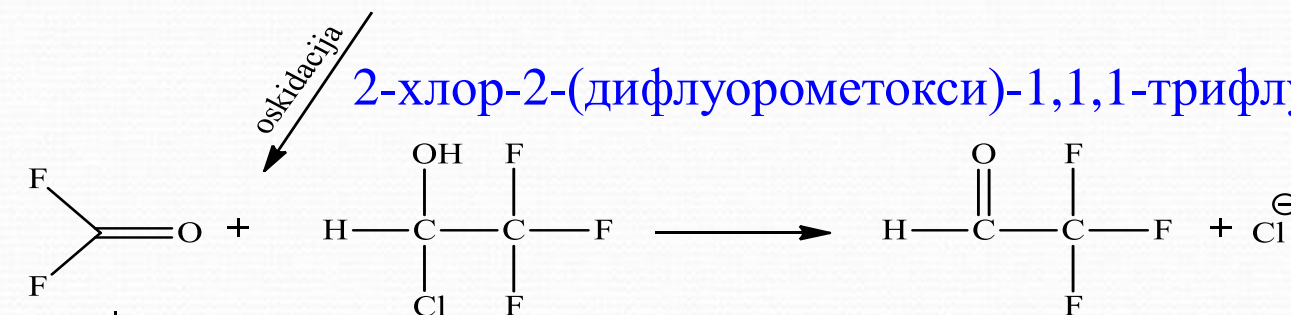
Халогеновани етри

Изофлуран

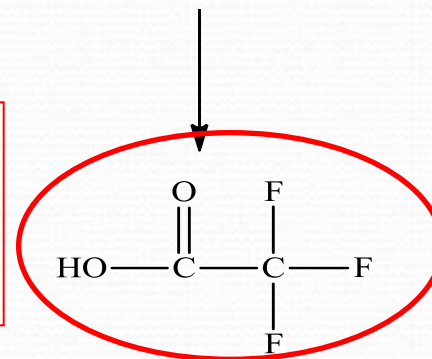
Добра ефикасност, мала токсичност, не депримира КВС, шири коронарне крвне судове, не сензибилише миокард на катехоламинe.



2-хлор-2-(дифлуорометокси)-1,1,1-трифлуороетан



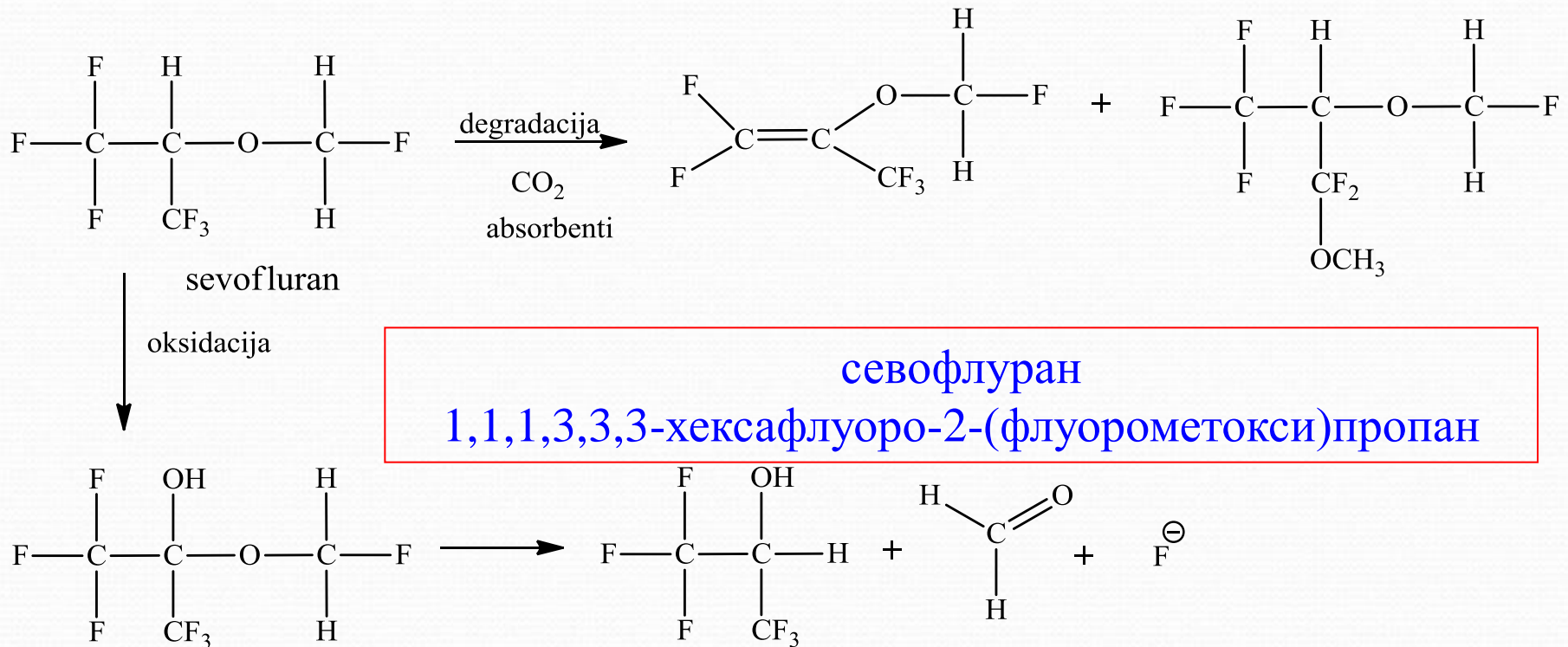
Блага тахикардија,
минимална
хепатотоскичност!



Халогеновани етри

Севофлуран

- Севофлуран мање растворљив од осталих, дејство му почиње брже
- Вазодилатација, смањење MV срца, повећава проток крви кроз мозак, нефротоксичан у контакту са апсорбенсима за CO₂



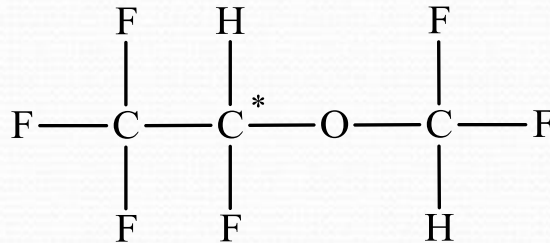
Халогеновани етри

Десфлуран

Десфлуран лако запаљив, тачка кључања 23,5 °C.

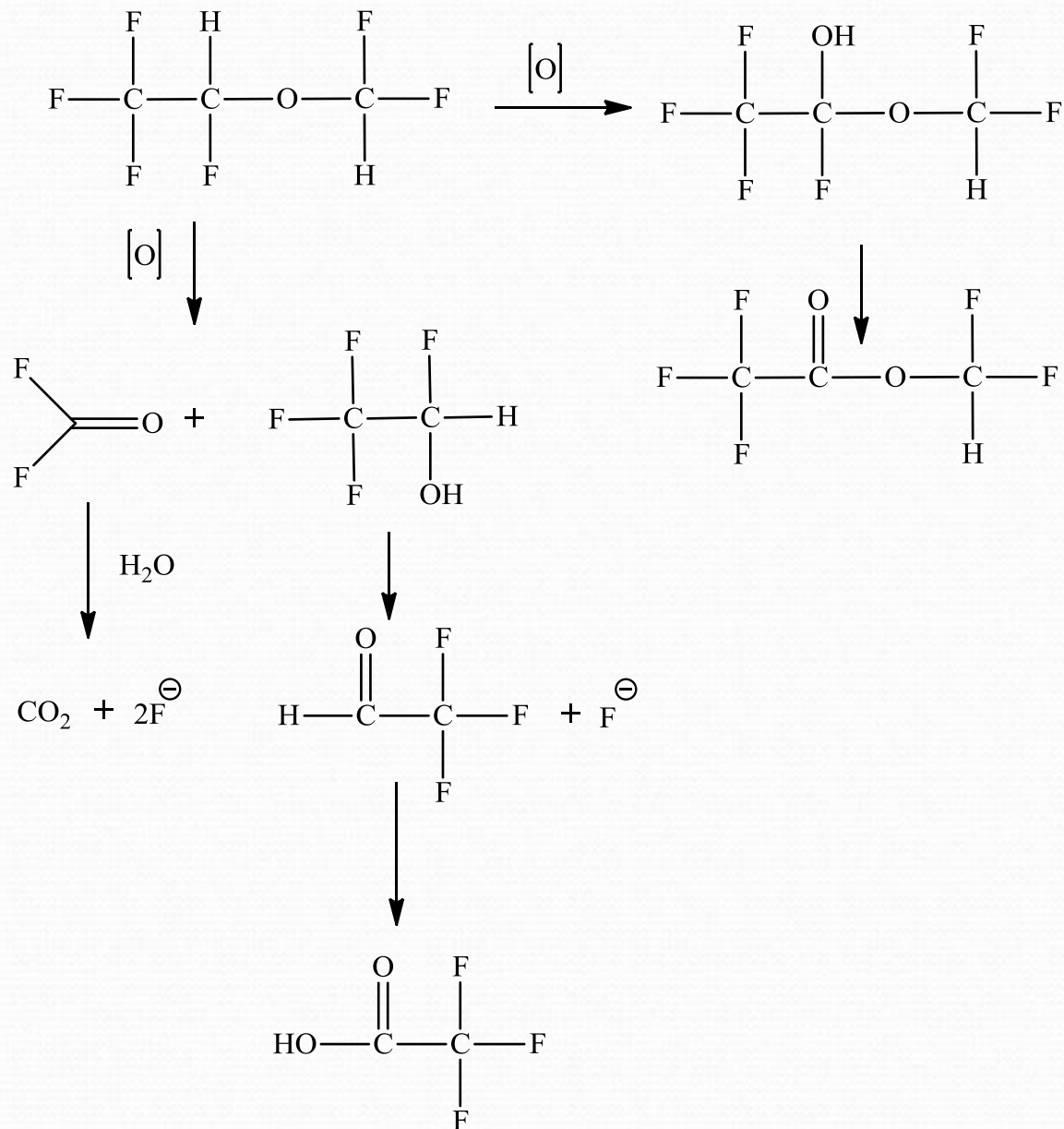
Није хепатотоксичан, мање од 0,02 % дозе се метаболише до флуоридног јона и трифлуорсирћетне киселине.

Депримира КВС, стимулише симпатикус, тахикардија, иритација респираторног тракта.



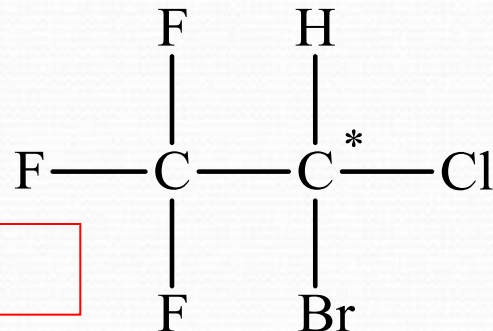
2-(дифлуорометокси)-1,1,1,2-
тетрафлуороетан

Метаболизм десфлурана



Халотан

- Халогеновани угљоводоник, дериват етана
- Најчешће се комбинује са N_2O



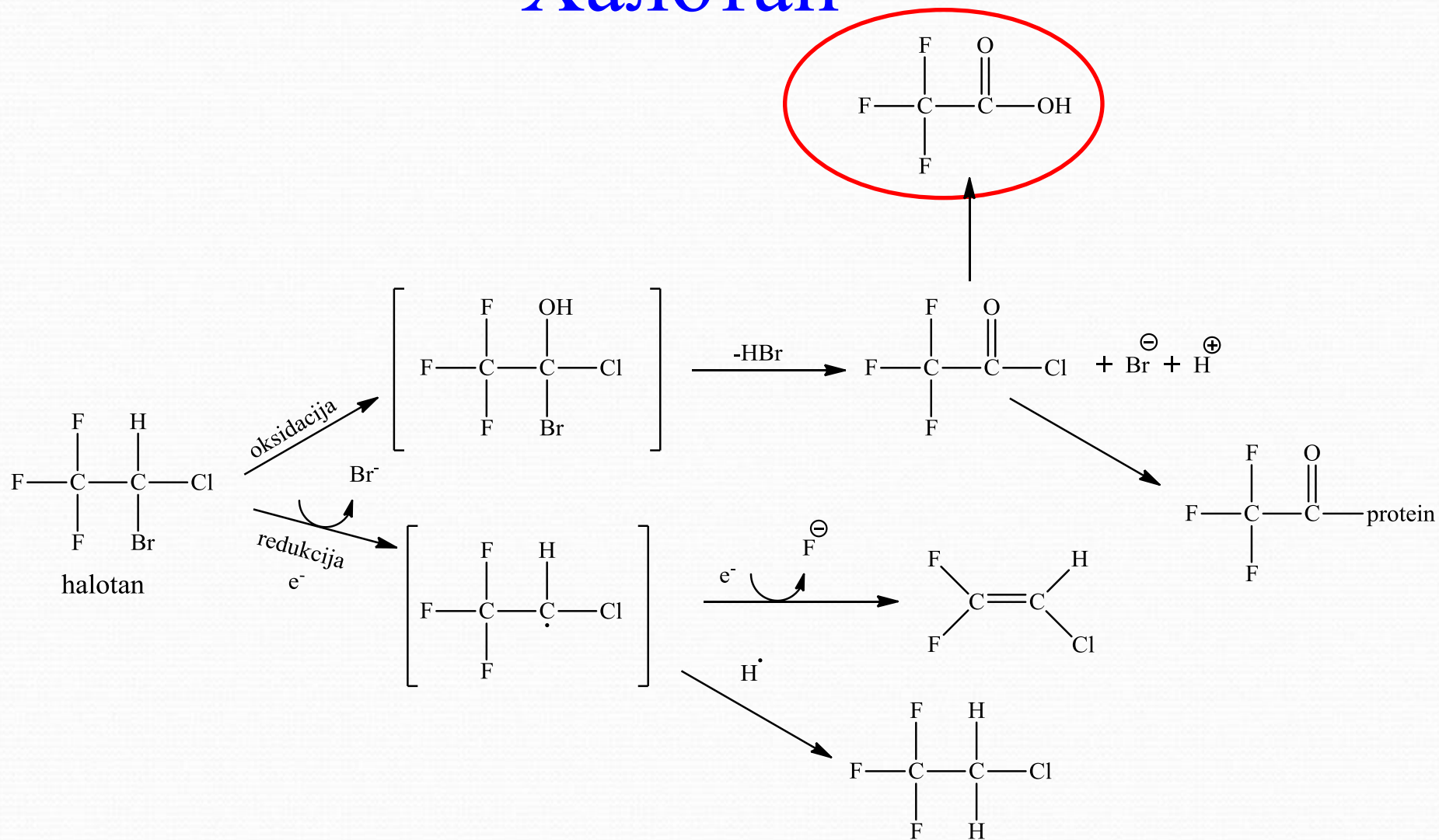
2-бром-2-хлор-1,1,1-трифлуоретан

- Депримира респираторни центар и КВС, смањује проток крви кроз коронарне артерије и бубреге, повећава проток крви кроз мозак
- Изузетно јак анестетик, 4 x јачи од етра - опрезна примена!

Халотан

- Незапаљив
- Неексплозиван
- Једини испарљиви општи анестетик који садржи бром
- Три атома флуора појачава активност, испарљивост и стабилност
- Подлеже реакцијама оксидативне деградације, чува се у тамним добро затвореним контејнерима са тимолом као стабилизатором
- Трифлуорсирћетна киселина токсичан метаболит-хепатотоксичност!
- Малигна хипертермија!

Халотан



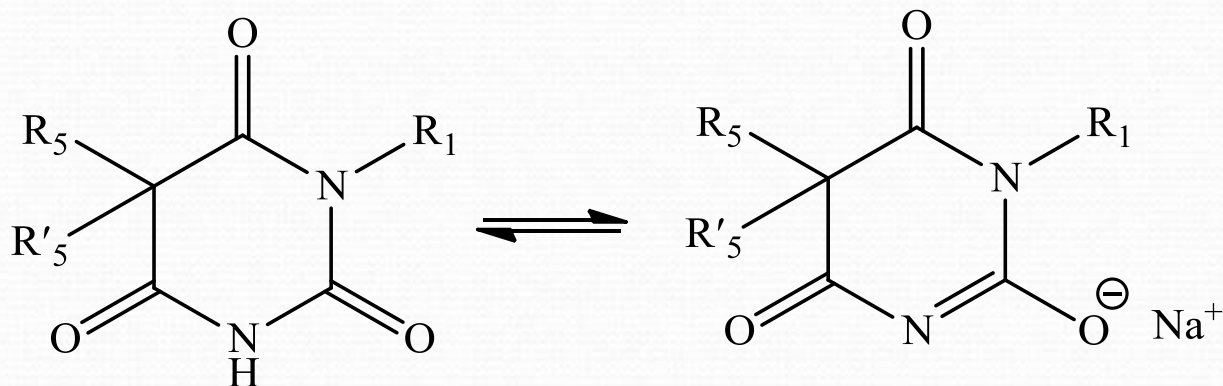
Хепатотоксичност!

Општа интравенска анестезија

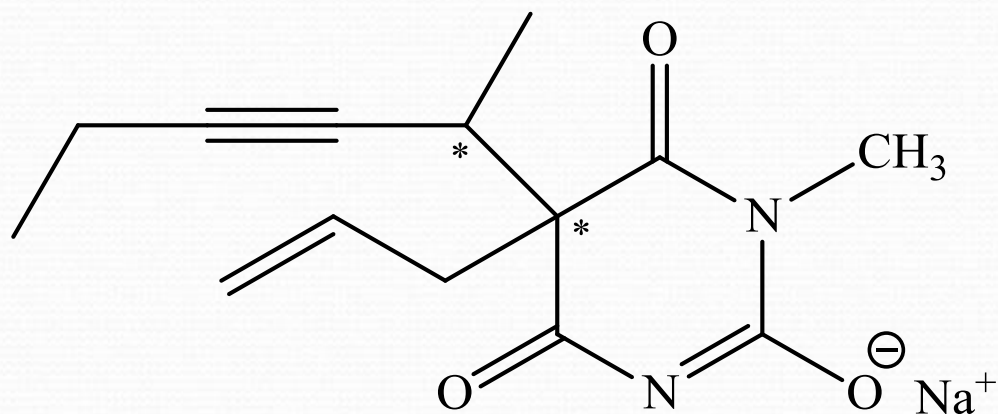
- Интравенска примена анестетика (парапулмонални анестетици)
- Липосолубилност
- Брзо доводе до губитка свести
- Дејство траје кратко због редистрибуције
- Дуго се задржавају у организму
- Споро се метаболишу, опасност нагомилавања!
- Потребно прецизно дозирање
- Тотална интравенска анестезија

Барбитурати са ултра-кратким дејством

- Користе се за увођење у анестезију а ређе за одржавање
- **Предности:** брз и пријатан увод у анестезију, ретко изазивају повраћање, не иритирају дисајне путеве
- **Мане:** депресија миокарда, ширење венског система, депресија дисања и ларингоспазам
- **Трисупституисани** барбитурати
- Употребљавају се као Na^+ соли растворне у води

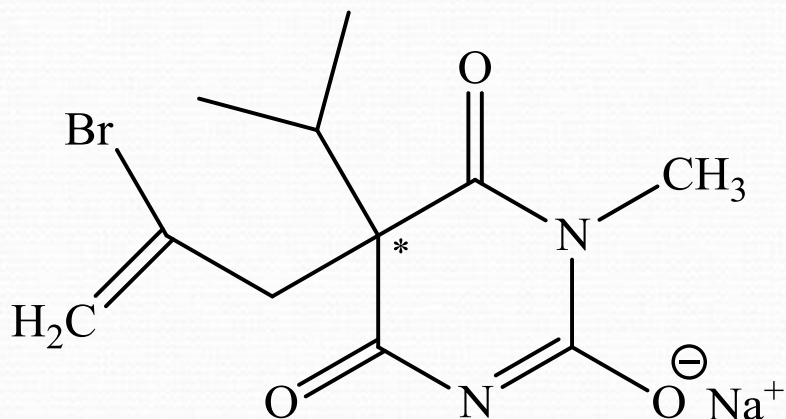


Барбитурати са ултра-кратким дејством



**Метохекситал (метохекситон)
-натријум**

Има краће дејство од осталих барбитурата из ове групе, мања тенденција да се нагомилава у организму.

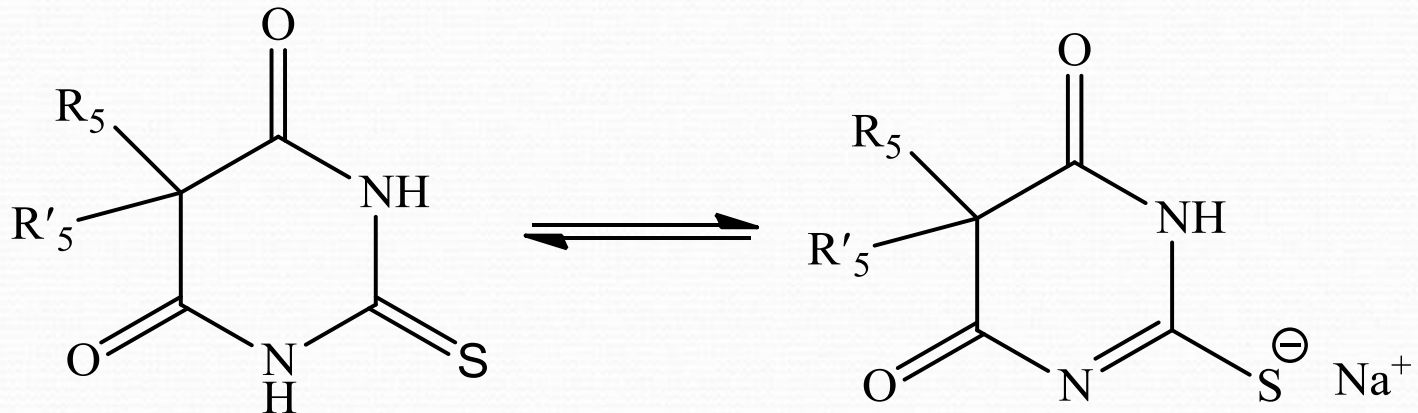


наркобарбитон-натријум

Хирални деривати барбитурне киселине, 2 енантиомера.

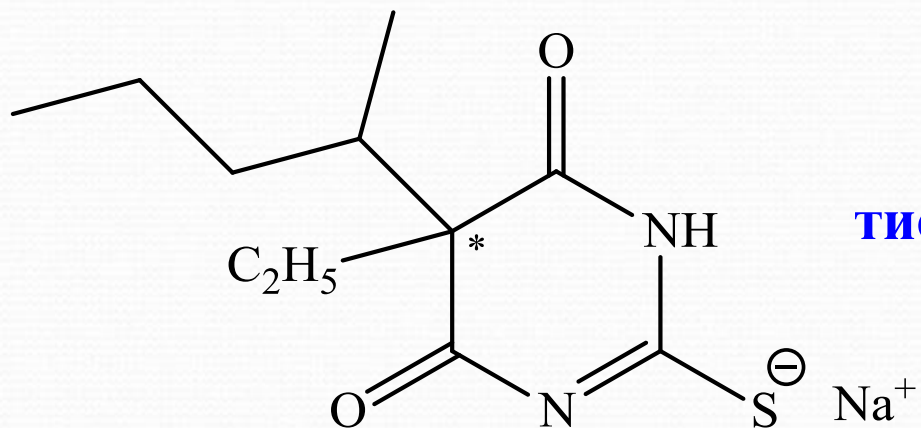
Тиобарбитурати

- Изостерном заменом кисеоника карбонилне групе у положају C2 добијени су тиобарбитурати, увек су дисупституисани.
- Употребљавају се као Na соли.

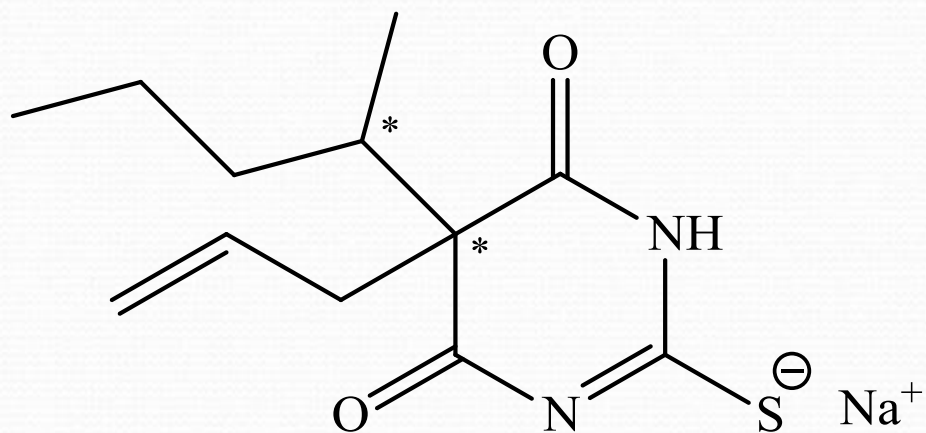


- Тиопентон- Na и тиамилал- Na

Тиобарбитурати

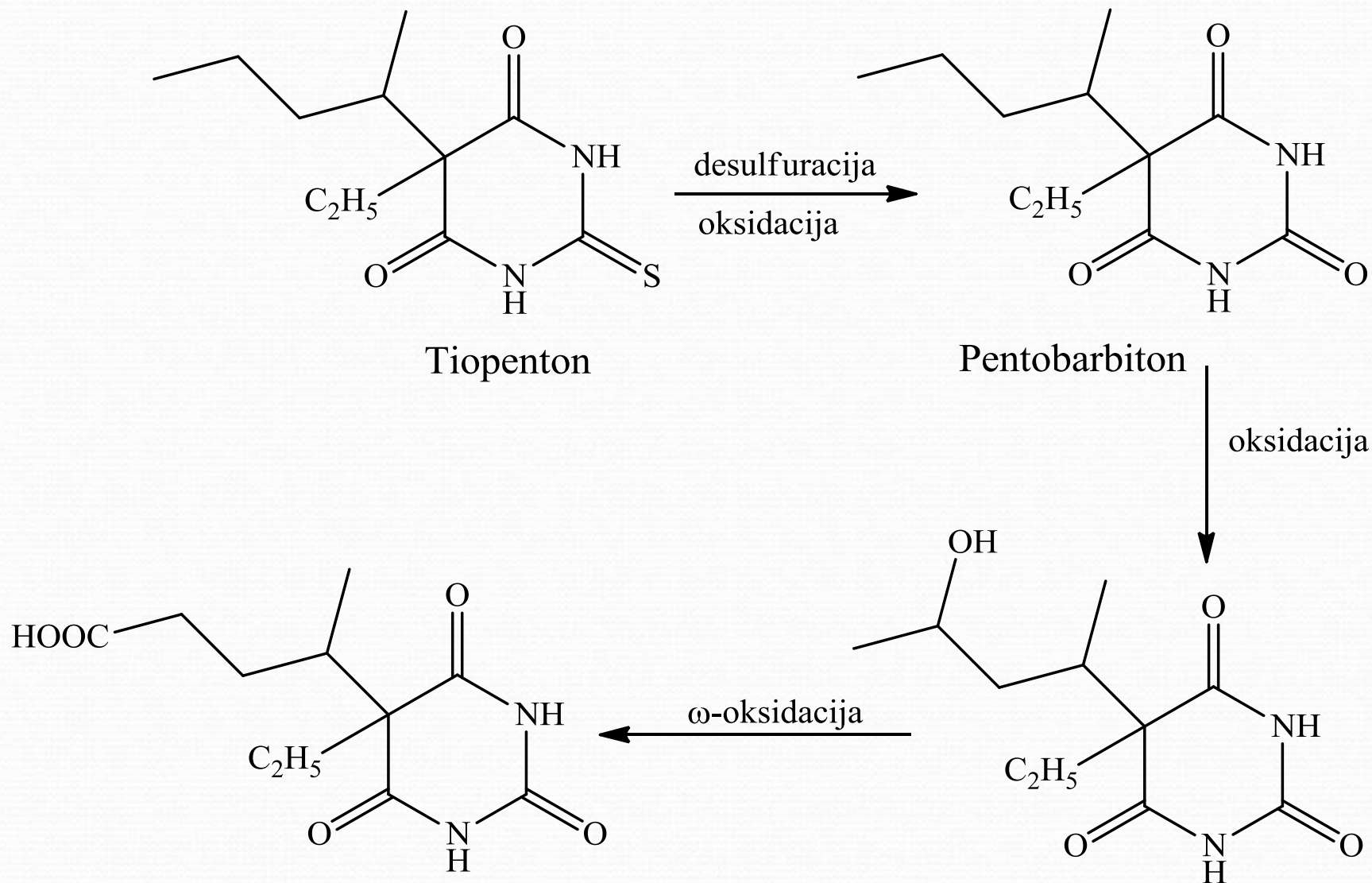


тиопентон-Na



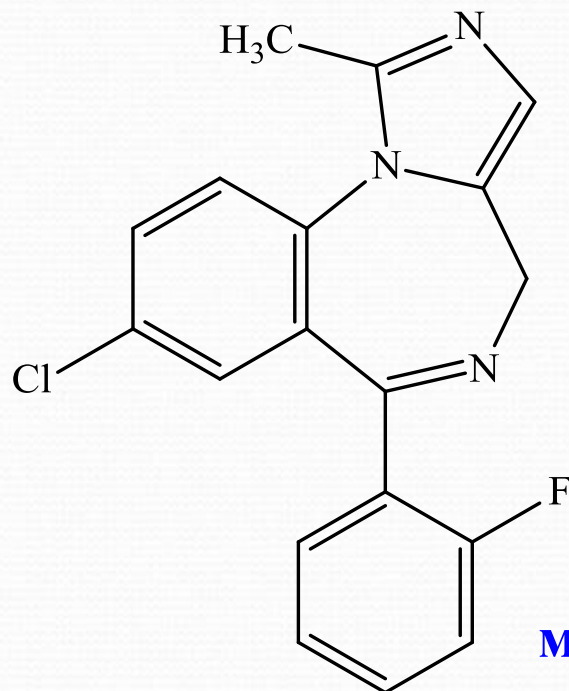
тиамилал-Na

Метаболизам тиопентона

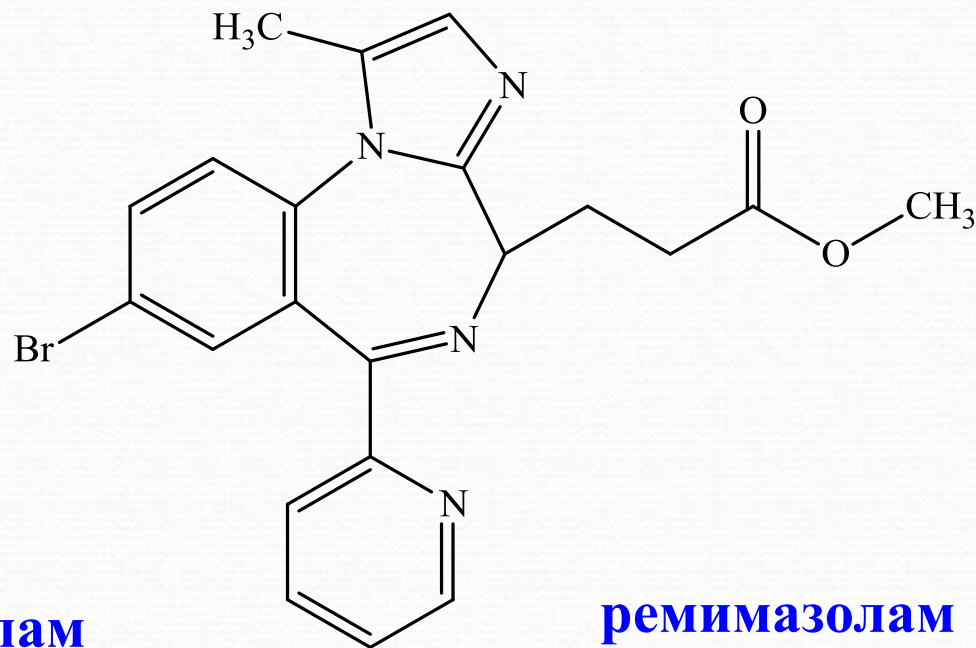


Бензодиазепини

- Највише се користи мидазолам
- Кратко дејство и растворљивост у води
- Брзо се метаболише у јетри, $T_{1/2} = 1,2$ часа
- „свесна седација”



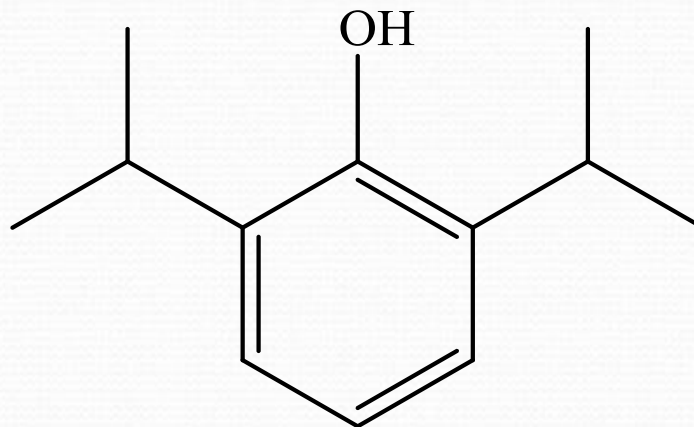
мидазолам



ремимазолам

Интравенски анестетици различитих структура

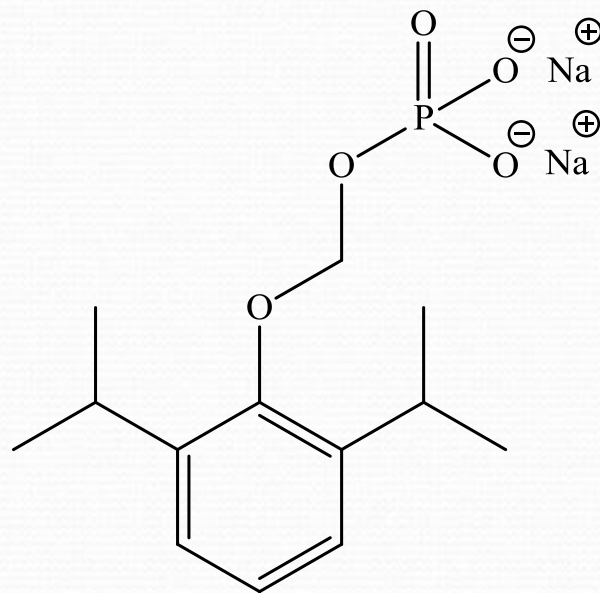
- Пропофол је седатив-хипнотик, позитиван модулатор $GABA_A$ рецептора
- Увођење у анестезију и одржавање заједно са опиоидима, свесна седација, додаток инхалационој општој анестезији
- Антиеметички ефекат
- Хипотензија
- Слабо се раствара у води, *i.v.* у облику емулзије



пропофол

Интравенски анестетици различитих структура

- Фоспропофол *prodrug* пропофола
- фосфатазе
- Растворан у води
- Мањи бол на месту интравенске апликације
- Мања могућност развоја хиперлипидемије

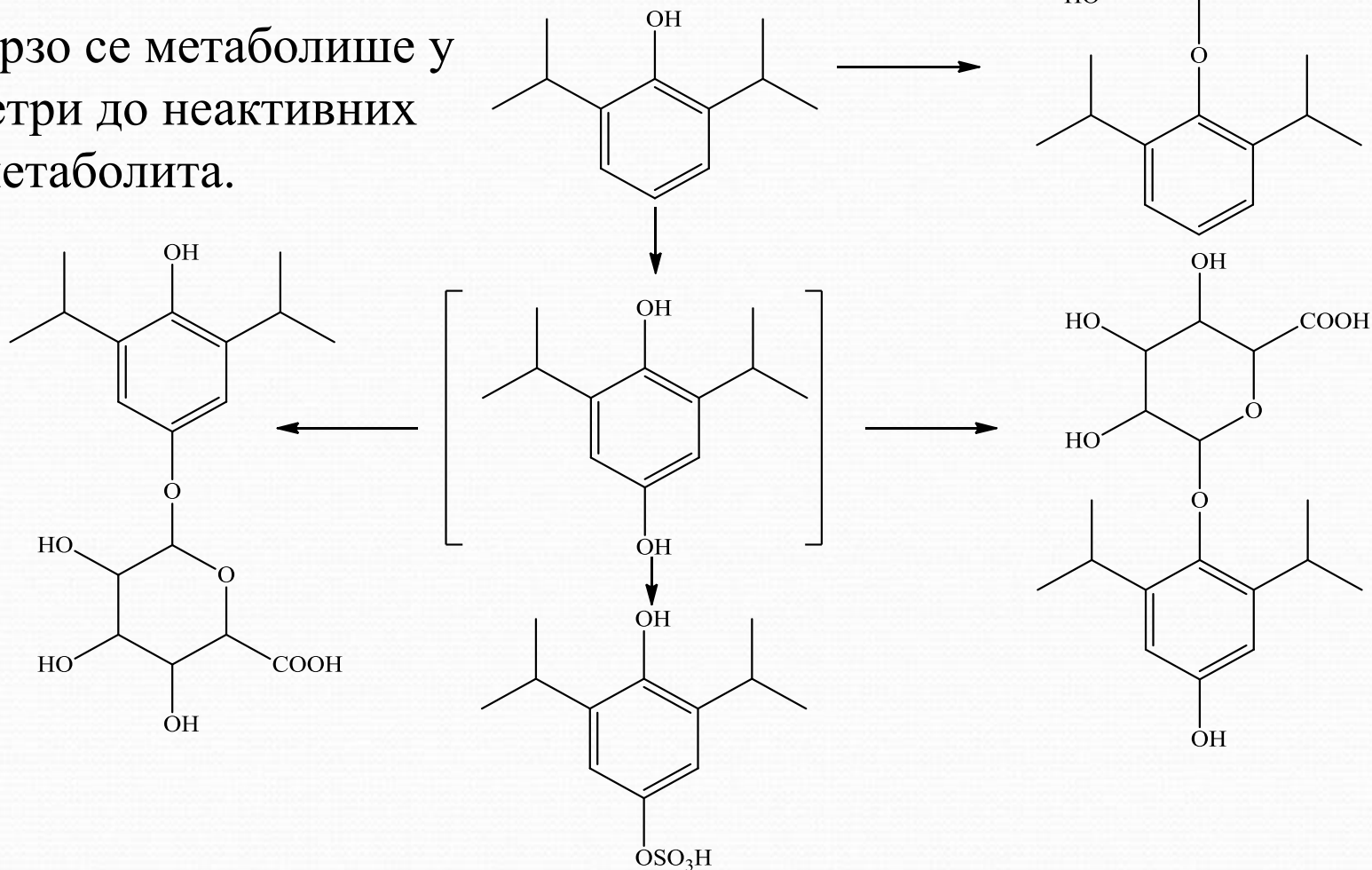


фоспропофол

Метаболизам пропофола

Формулација са EDTA (0,05%), повећана екскреција цинка и гвожђа

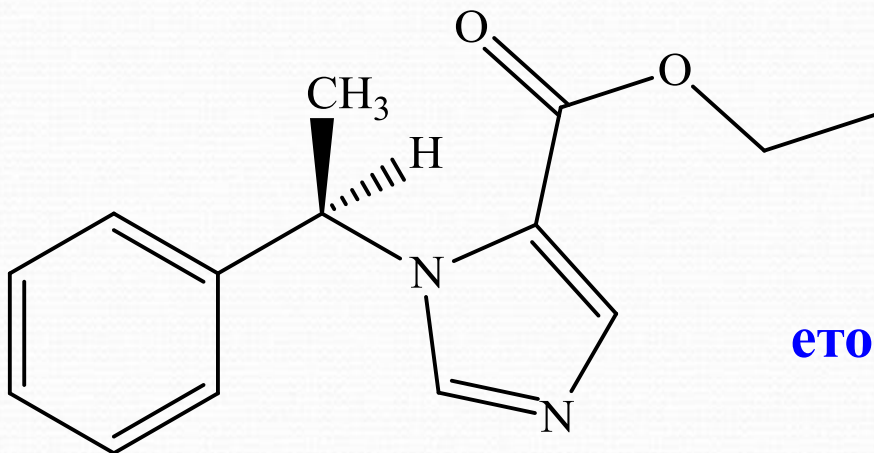
Брзо се метаболише у јетри до неактивних метаболита.



Интравенски анестетици

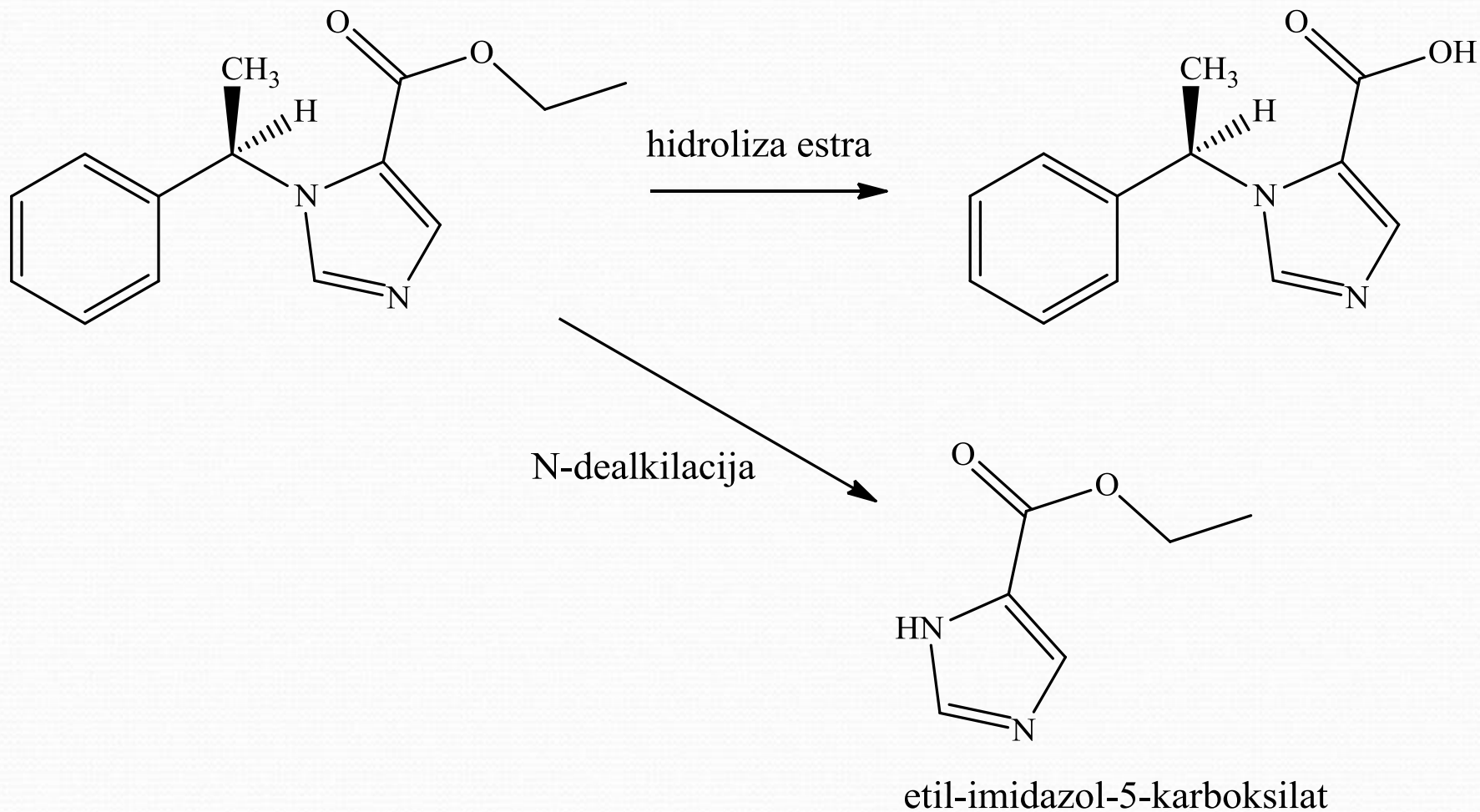
различитих структура

- **Етомидат** краткоделујући анестетик, позитиван модулатор GABA_A рецептора, (*R*)-стереоизомер
- Не доводи до значајне депресије дисања и рада срца
- Миоклинички напади (42%)
- Пролазна супресија надбубрежне жлезде!



етомидат

Метаболизам етомидата

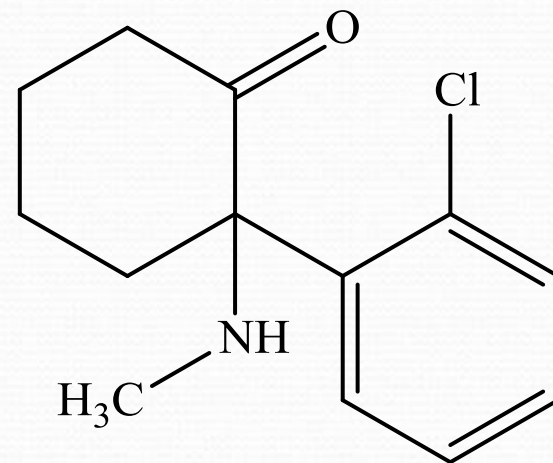


Интравенски анестетици

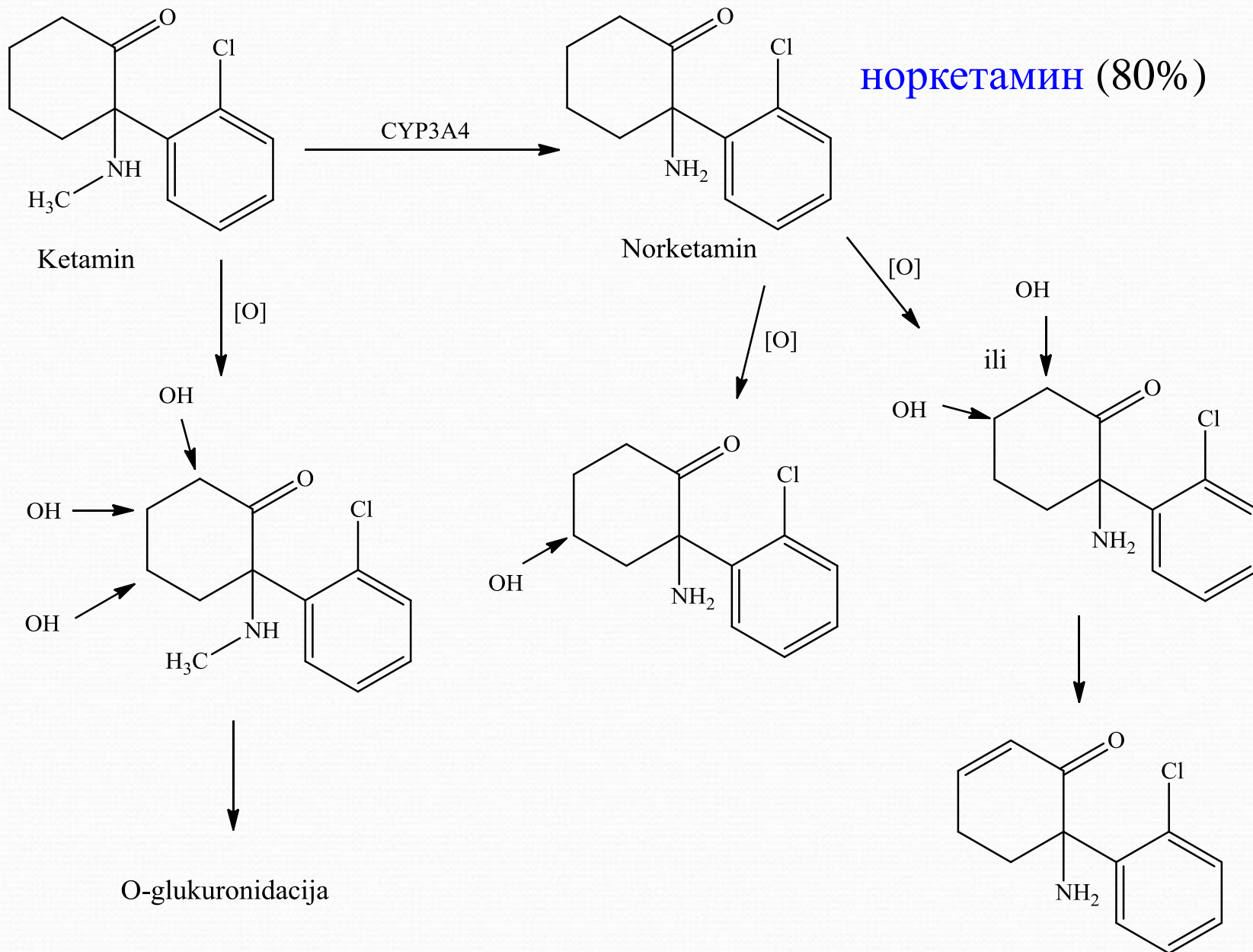
различитих структура

- **Кетамин** нема депресивно дејство на рад срца и AP
- Некомпетитивни антагонист глутамата и NMDA рецептора
- Везује се и за опиоидне рецепторе
- **Стање транса**
- Аналгетско дејство
- Краће интервенције ван операционих сала
- „**дисоцијативна анестезија**”

кетамин



Метаболизам кетамина



Интравенска анестезија са ОПИОИДИМА

- **Фенилпиперидини:** фентанил, алфентанил, ремифентанил
- Увођење и одржавање опште анестезије
- 10 x веће дозе од аналгетских

