

LOKALNI ANESTETICI

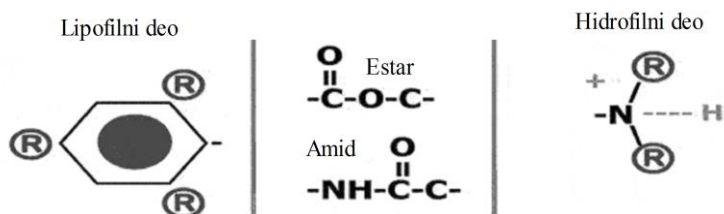
Lokalni anestetici su jedinjenja koja izazivaju reverzibilnu paralizu perifernih senzitivnih nerava i prolaznu neosetljivost na mestu primene, pri potpuno očuvanoj svesti. Postoji veliki broj hipoteza koje pokušavaju da objasne mehanizam delovanja lokalnih anestetika a koje se uglavnom zasnivaju na pretpostavci da lokalni anestetici smanjuju ekscitabilnost nervnih ćelija. Prema jednoj hipotezi ova jedinjenja se vezuju za kalcijum i onemogućavaju prvi korak neophodan za depolarizaciju membrane. Zbog sličnosti u strukturi lokalnih anestetika i acetilholina, neki autori smatraju da se lokalni anestetici kompetitivno vezuju za holinergičke receptore. U prilog ovoj tezi govori i činjenica da mnogi lokalni anestetici antagonizuju delovanje acetilholina na nervno-mišićnoj ploči. Ipak, najšire prihvaćena hipoteza je da lokalni anestetici deluju tako što blokiraju voltažno-zavisne jonske kanale za natrijum čime se sprečava ulazak natrijuma u ćeliju, stvaranje akcionog potencijala i blokiraju nervnu provodljivost.

Današnji, klinički značajni lokalni anestetici, dobijeni su promenom strukture prvog poznatog, prirodnog, lokalnog anestetika, kokaina. Kokain se dobija ekstrakcijom iz lišća biljke koka (*Erythroxylon coca*) koja raste u Južnoj Americi, Indoneziji i nekim delovima Afrike. Prvi put je izolovan 1856. godine a kao lokalni anestetik korišćen je u oftalmologiji, 1905. godine.

Iako struktura kokaina nije bila poznata dugo vremena postojali su pokušaji sinteze analoga koji bi zadržali lokalnu anestetičku aktivnost kokaina ali koji ne bi stvarali zavisnost, doveli do alergijskih reakcija i koji bi bili rastvorljiviji u vodi. Nakon otkrića strukture ekgonina, sinteza novih aktivnih jedinjenja je ubrzana; tako je 1905. godine dobijen prokain, prvi sintetski lokalni anestetik. Lidokain je prvi put korišćen 1943. godine. Iako je do danas sintetisano nekoliko hiljada novih jedinjenja, oko 20 jedinjenja se klinički korsti.

Veza struktura-dejstvo

Struktura lokalnih anestetika koji se danas koriste u terapiji sastoji se iz tri dela: a) lipofilnog, b) središnjeg niza koga čini funkcionalna grupa (estar ili amid) koja je preko ugljovodonika vezana za c) amino grupu (najčešće tercijarni amin).



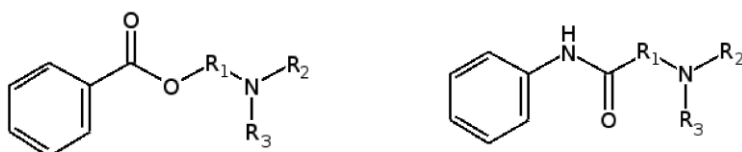
Slika 1: Opšta struktura lokalnih anestetika

Lipofilni deo strukture je značajan za lokalno anestetičko dejstvo; odgovoran je za rastvorljivost u lipidima i za prolazak jedinjenja kroz ćelijske membrane. Hidrofilni centar uslovljava hidrosolubilnost i učestvuje u vezivanju leka za receptor. Najbolje lokalno anestetičko dejstvo se postiže kada su lipofilni i hidrofilni centar u ravnoteži.

a) Lipofilni deo najčešće čini aromatičan, karbocikličan ili heterocikličan sistem. Supstituenti na aromatičnom prstenu mogu da povećaju lipofilnost molekule i da utiču na dejstvo.

Supstitucija aromatičnog prstena aminoestara elektron-donorskim grupama u o i p položaju pojačava aktivnost; npr. amino grupa (prokain, butakain), alkilamino (tetrakain) ili alkoksi (propoksikain), kao elektron donorske grupe, deluju svojim rezonantnim i induktivnim efektom, pojačavaju elektronsku gustinu aromatičnog prstena i pojačavaju dejstvo. Ako se pomenute grupe nalaze u m položaju, uticaj na aktivnost lokalnih anestetika je mnogo manja jer izostaje rezonantni efekat (deluju samo induktivnim efektom). Elektron akceptorske grupe (-NO₂, -CO-, -CN) u o i p položaju smanjuju lokalnu anestetičku aktivnost.

b) Dve najznačajnije i najveće grupe lokalnih anestetika čine aminoestri i amonoamidi. Kod aminoestara, lipofilan, aromatičan deo strukture je direktno vezan za karbonilnu grupu dok je kod aminoamida 2,6-dimetilfenil grupa vezana za karbonilnu grupu preko amino grupe.



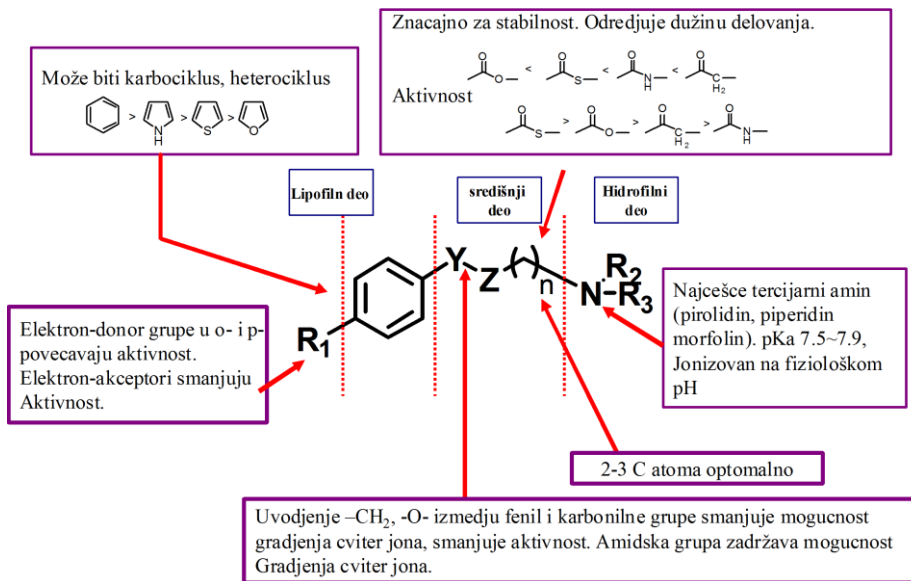
Slika 2: Struktura aminoestara i aminoamida

Estarska i amidska funkcionalna grupa su bioizosteri, imaju sličnu veličinu, oblik i elektronsku strukturu i na sličan način se vezuju za proteine plazme. Razlikuju se po stabilnosti u *in vivo* i *in vitro* uslovima. Amidi su *in vivo* stabilniji od estara, metabolišu u jetri delovanjem mikrozomalnih enzima i pokazuju duže delovanje. Estri su podložni hidrolizi, metabolišu u plazmi i tkivnim tečnostima delovanjem esteraza i imaju kraće delovanje. Estri češće izazivaju alergijske reakcije jer reakcijama biotransformacije nastaje para-aminobenzoeva kiselina (PABA) za koju se veruje da je uzrok alergija. Takodje, PABA koja nastaje reakcijama biotransformacije antagonizuje delovanje sulfonamida pa estarske lokalne anestetike ne treba koristiti kod pacijenata koji su na terapiji sulfonamidima. Vodeni rastvori lokalnih anestetika koji sadrže estarsku funkcionalnu grupu su nestabilniji u odnosu na rastvore aminoamida.

Estarska i amidska funkcionalna grupa su udaljena od hidrofilnog dela molekula ugljovodoničnim lancem koga čine 1-3 C atoma. Priroda ovog ugljovodoničnog lanca utiče na hemijsku stabilnost jedinjenja, dužinu delovanja i relativnu toksičnost. Izomerizacijom središnjeg niza, naročito u blizini estarske funkcionalne grupe (mepirilain) ili amidske

(prilokain) povećava stabilnost ovih funkcionalnih grupa prema hidrolizi i produžava delovanje. Produžavanjem središnjeg niza smanjuje se aktivnost.

c) Hidrofilni deo lokalnih anestetika čini tercijarni amin, koji omogućava gradjenje soli sa mineralnim kiselinama čime se povećava rastvorljivost u vodi. Tercijarni amini su pogodniji od sekundarnih jer manje iritiraju tkivo; sekundarni amini deluju duže. Takodje, tercijarna amino grupa je u fiziološkim uslovima protonovana i lokalni anestetik se u protonovanom obliku vezuje za receptor.



Slika 3: SAR lokalnih anestetika

Lokalni anestetici su slabe baze; pKa vrednosti jedinjenja koja se koriste u medicini kreću se od 7,5 - 9,5. Na fiziološkom pH lokalni anestetici se nalaze u ravnoteži protonovanog (jonizovanog) i neprotonovanog (nejonizovanog) oblika; samo neprotonovani (nejonizovani) oblik prolazi ćelijsku membranu. Kada se nadju u ćeliji, lokalni anestetici, kao slabe baze, protonuju se i u takvom jonizovanom obliku ne mogu izaći iz ćelije (“ion trapping”).

Aktivnost lokalnih anestetika je funkcija 1) njihove lipofilnosti, 2) vezivanja za proteine plazme, 3) procenta jonizacijena fiziološkom pH kao i 4) vazodilatacije.

1) Povećanjem rastvorljivost u lipidima povećava se prolaz kroz ćelijsku membranu (90% membrane nervnih ćelija čine lipidi), blokiranje Na kanala i brzina početka delovanja.

2) Lokalna anestetička aktivnost zavisi i od stepena vezivanja za proteine plazme: što se više vezuju za proteine plazme sporiji je početak delovanja.

3) Delovanje lokalnih anestetika zavisi i od procenta jonizacije; nejonizivani oblik prolazi membranu neurona i što je više prisutan na fiziološkom pH brži je početak delovanja. U cilju bolje rastvorljivosti lokalnih anestetika farmaceutskim preparatima se često dodaju kiseline ali takvi rastvori izazivaju bol na mestu aplikacije. Zaalkalisavanjem rastvora dobijaju se

nejonizovana jedinjenja koja brže prolaze biološke membrane i imaju brži početak delovanja ali u takvim rastvorima postoji rizik od taloženja zbog nerastvorljivosti slobodnih baza. Zbog toga, u praksi, treba pažljivo odrediti optimalnu pH vrednost rastvora a preprati se moraju koristiti odmah. Takođe, acidoze, koje se javljaju kao posledica inflamacije mogu u velikoj meri da smanje delovanje lokalnih anestetika.

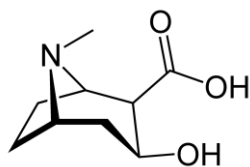
4) Step en vaskularizacije odnosno protok krvi na mestu aplikacije može u velikoj meri da utiče na delovanje lokalnih anestetika. Ako je velika prokrvljenost ekstraneuralnih krvnih sudova potrebne su veće doze. Zato se ova jedinjenja koriste sa vazokonstriktorima (najčešće adrenalin). Vazokonstriktori usporavaju apsorpciju u krvotok, produžavaju delovanje i smanjuju toksično sistemsko delovanje. Toksičnost lokalnih anestetika se objašnjava delovanjem na natrijumove i kalijumove kanale ćelija srca, nikotinske holinergičke receptore (na nervno-mišićnoj ploči) i na nervne ćelije CNS.

Idealan anestetik bi trebalo da reverzibilno blokira nervnu provodljivost, ima malu sistemsku toksičnost, brz početak delovanja, da bude rastvorljivo u vodi i da su vodeni rastvori stabilni. I pored velikog broja pokušaja do danas nije sintetisano jedinjenje koje bi zadovoljilo sve pomenute uslove.

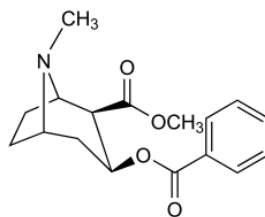
Lokalni anestetici-aminoestri

Kao što je već rečeno, kokain je bio prvi lokalni anestetik koji se koristio površinski. Kokain ($pK_a=8,4$) je snažan lokalni anestetik, jedini koji ima i vazokonstriktorne osobine i koji ne mora da se koristi sa adrenalinom..

U pogledu strukture kokain je bis estar ekgonina (derivat pseudotropanela), metanola i benzoeve kiseline.



Ekgonin



Kokain

Ekgonin:

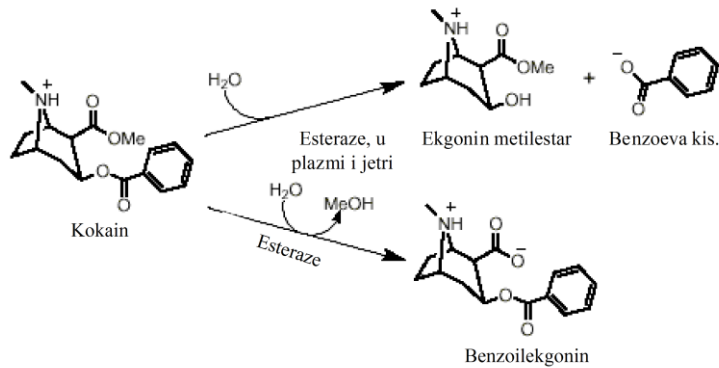
(1R,2R,3S,5S)-3-hidroksi-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksilna kiselina

Kokain:

-[1R-(egzo,egzo)]-3-(benzoioksi)-8-metil-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-2-karboksilne kiseline metil estar;

-metilestar(-)-3-(benzo-iloksi)-8-metil-8-azabicyklo[3,2,1]oktan-2-karboksilne kiseline

Oba estra kokaina (i metil i benzoil) podležu hidrolizi pri čemu nastaju jedinjenja koja nemaju psihoaktivno delovanje (ekgonin metilestar, benzoil ekgonin). U manjoj meri kokain metaboliše delovanjem CYP 450 pri čemu nastaje norkokain a zatim N-hidroksinorkokain koji je hepatotoksičan.

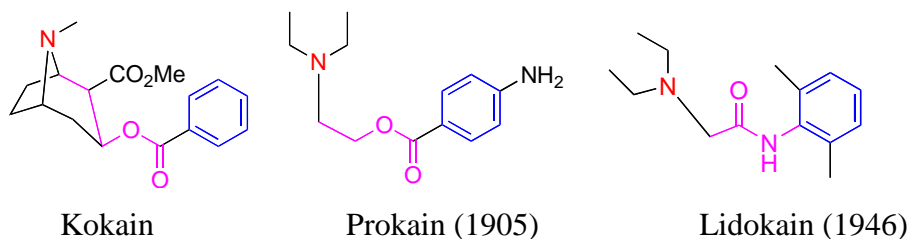


Slika 4: Metabolizam kokaina

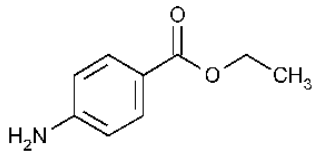
Za lokalno anestetičko dejstvo je važno da ekgonin bude esterifikovan aromatičnom kiselinom (benzoeva). Ako se esterifikuje 3β-OH(e) sa aromatizovanom kiselinom (bademova), dobija se midrijatik. Za lokalno anestetičko delovanje nije presudno da bude bisiestar (dokaz je tropakokain). Tropakokain (pK_a = 9,7) je monoestar benzoeve kiseline i pseudotropanola (OH na C3 je β i ekvatorijalna-β). Kokain, slobodna baza, je nerastvorljiv u vodi; rastvorljivost se povećava gradjenjem soli hidrohlorida.

Kokain je toksičan, dovodi do snažne fizičke zavisnosti; kardiotoksičan je (zbog vazokonstriktornih osobina) pa se danas praktično ne upotrebljava. Proučavanjem strukture, stereohemije, konformacije i farmakodinamskog efekta kokaina, došlo se do saznanja da i jedinjenja jednostavnije strukture koja imaju sličnosti sa kokainom pokazuju lokalno anestetičko delovanje. Kokain je poslužio kao model (prototip) za dobijanje sintetskih lekova.

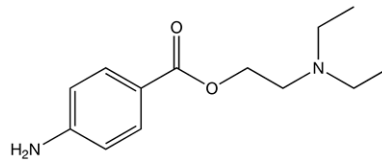
U strukturi prvih sintetskih jedinjenja uočava se sličnost sa kokainom (aromatični prsten, estarska ili amidna funkcionalna grupa, tercijarni amin).



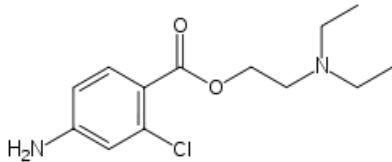
Sintetska jedinjenja, aminoestri



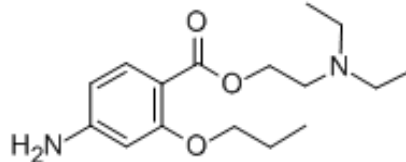
Benzokain (anestezin)



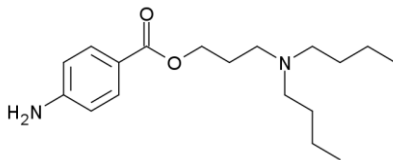
Prokain



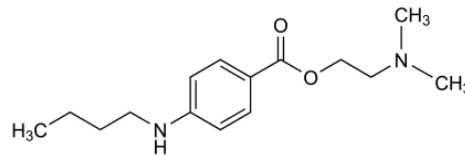
Hlorprokain



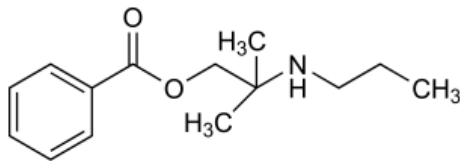
Propoksikain



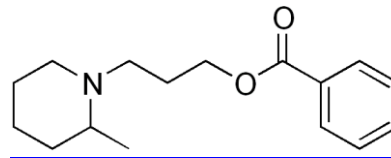
Butakain



Tetrakain



Meprilkain



Piperokain

Benzokain, etil-paraaminobenzoat, je jedinstven lokalni anestetik po tome što ne sadrži tercijarni amin. pKa benzokaina je 3,5 što znači da je na fiziološkom pH prisutan u nejonizovanom, nerastvornom obliku. Benzokain hidrhlorid je rastvoran u vodi ali takvi rastvori reaguju kiselo zbog hidrolize i ne mogu se koristiti parenteralno. Benzokain se koristi samo kao površinski lokalni anestetik. Esterifikacijom 4-amino benzoeve kiseline sa aminoalkoholom (dietilaminoetanol) povećana je baznost molekula i dobijen je prokain.

Prokain, 2-dietilaminoetil-4-aminobenzoat, je jača baza od benzokaina (pKa 8,8), gradi rastvorne soli hidrohloride koje reaguju neutralno; može se koristiti parenteralno. Prokain brzo hidrolizuje delovanjem esteraza pri čemu nastaje PABA koja je odgovorna za alergijske reakcije i inkopatibiliju sa sulfonamidima.

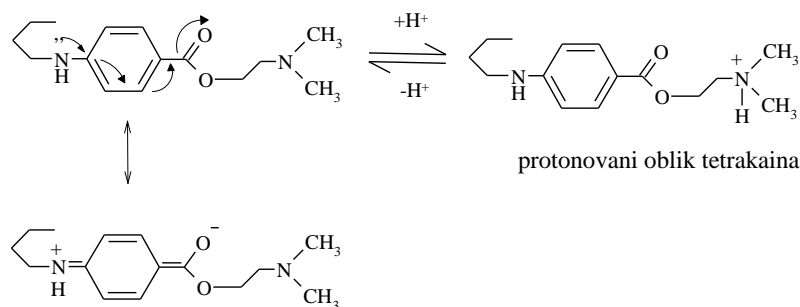
Hlorprokain je derivat prokaina koji u o položaju sadrži hlor, elektron akceptorsku grupu. Zbog – I efekta, hlor privlači elektrone karbonilne grupe zbog čega C atom karbonilne grupe postaje jači

elektrofil a estarska funkcionalna grupa podložnija hidrolizi. Zbog toga, hlorprokain ima brži metabolizam i kraće vreme delovanja od prokaina.

Propoksikain, 2-(dietamino) etil 4-amino-2-propoksibenzoat, je analog prokaina koji u orto polražaju sadži propiloksi radikal, elektron donorsku grupu. Prisutni radikal povećava lipofilnost jedinjenja, smanjuje elektrofilnost C atoma karbonilne grupe i stabilizuje estarsku funkcionalnu grupu prema reakciji hidrolize. Propoksikain ima brži početak delovanja i duže delovanje od prokaina.

Butakain, je estar dibutilamino propanola i 4-aminobenzoeve kiseline. Radikal od 3 C atoma u središnjem nizu i dibutil radikali tercijarnog amina povećavaju lipofilnost jedinjenja.

Tetrakain, 2-(dimetilamino) etilestar 4-(n-butilamino) benzoeve kiseline, je najviše korišćen analog prokaina. Tetrakain je aktivniji od prokaina ne samo zbog toga što N-butil radikal povećava lipofilnost jedinjenja već i zbog toga što induktivnim efektom omogućava nastanak rezonantnih struktura koje se mogu vezati za receptorski protein.



Slika 5: Rezonantni oblici nejonizovanog tetrakaina

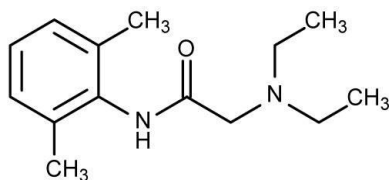
Mepirilain i piperokain su estri benzoeve kiseline i aminoalkohola.

Mepirilain je lokalni anestetik estarskog tipa koji sadži razgranat središnji niz. Prisutne dve metil grupe povećavaju stabilnost estera prema enzimima.

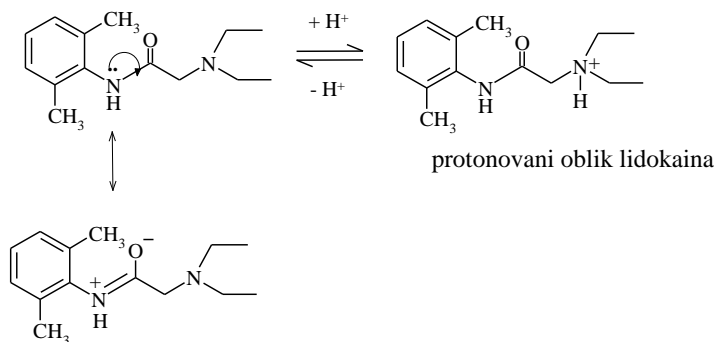
Piperokain, 3-(2-metil-1-piperidil) propilbenzoat, sadži tercijarni amin kao deo hidriranog heterociklusa (piperidina).

Sintetska jedinjenja, aminoamidi

Aminoamidi su nastali bioizosternom zamenom estarske funkcionalne grupe amidskom. Dobijena su jedinjenja stabilnija od estara *in vivo* i *in vitro*, koja pokazuju duže delovanje. Amidi (prokain, lidokain) pokazuju antiaritmijsko delovanje kada se koriste parenteralno u subanestetskim dozama. Prvi sintetisani aminoamid bio je lidokain.



Lidokain

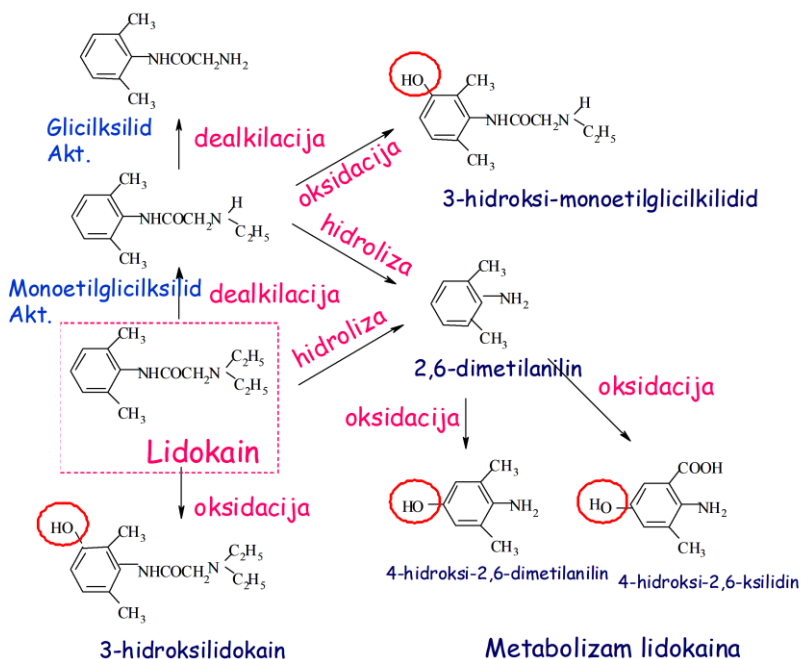


Slika 6: Rezonantni oblici nejonizovanog lidokaina

Lidokain, je 2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamid, je prototip lokalnog anestetika amidske strukture. Tercijarni amin lidokaina ima pKa 7,8; lidokain se koristi u obliku soli hidrohlorida. Prisutna amidska grupa lidokaina i analoga omogućava rezonantnu stabilizaciju i veći broj rezonantnih struktura koje mogu da se vezuju za receptor.

Lidokain je dva puta aktivniji lokalni anestetik od prokaina sa približno istim rizikom od toksičnosti. Pokazuje duže delovanje. Prisutne dve metil grupe u orto položaju predstavljaju sternu smetnju enzimima i usporavaju hidrolizu. Lidokain intenzivno podleže metabolizmu prvog prolaza. Delovanjem ciklooksigenaza dolazi do reakcije N-dealkilacije pri čemu nastaje monoetilglicilksilidid i glicilksilidid, dva glavna, aktivna metabolita. U manjoj meri prisutna je reakcija hidrolize amida (nastaje 2,6-dimetilanilin) kao i reakcije C-H oksidacije aromatičnog prstena.

Oba metabolita, i monoetilglicilksilidid i glicilksilidid, pokazuju lokalno anestetičko dejstvo, ali su i toksični. Oko 75% glicilksilidida se metaboliše do 4-hidroksi-2,6-dimetilanilina, koji se eliminiše urinom zajedno sa oko 10% nepromenjenog leka.

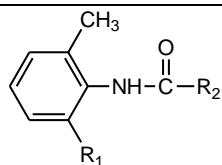


Slika 7: Metabolizam lidokaina

Analozi lidokaina

Mepivakain je analog lidokaina kod koga je tercijarni amin deo piperidinskog ciklusa. Ima jedan stereogeni centar, aktivni je S stereoisomer ali se koristi u obliku racemata. Primarna reakcija biotransformacije je N-dealkilacija i C-H oksidacija pri čemu nastaju 3 i 4 fenolni metabolite koji se izlučuju u obliku konjugata sa glukuronskom kiselinom.

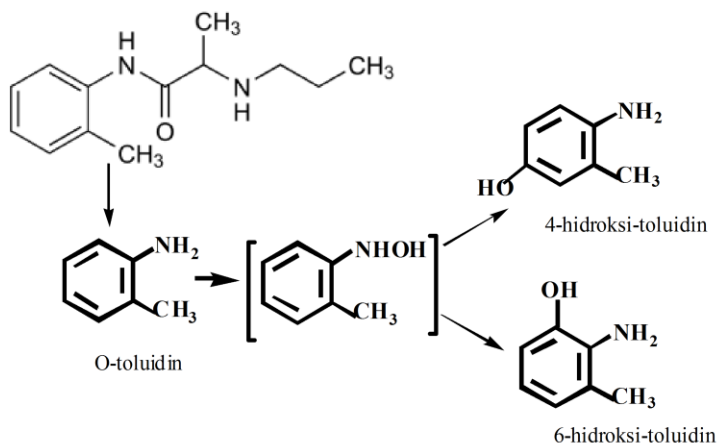
Etidokain je najaktivniji anestetik amidskog tipa. Razlikuje se od lidokaina po dužini ugljovodonika u središnjem nizu kao i po dužini radikala na tercijarnom aminu. Ove strukturne promene su povećale lipofilnost jedinjenja, brzinu početka delovanja i aktivnost. Koristi se za epiduralnu anesteziju.



Predstavnici	R1	R2	
(±) Mepivakain (pKa=7,6)	CH3		1-metilpiperidin- 2-il
Etidokain (pKa=7,7)	CH3		N-propil-N- etilaminoetil-
Bupivakain (pKa=8,1)	CH3		1-butilpiperidin- 2-il
Prilokain (pKa=7,9)	H		propilaminoetil-
Ropivakain S(-) (pKa=8,2)	CH3		1-propilpiperidin- 2-il-

Bupivakain je sintetisan istovremeno sa mepivakainom od koga se strukturno razlikuje samo po dužini alkil radikala na piperidinskom azotu: uvođenjem butil radikala povećava se lipofilnost, aktivnost i dužina delovanja ali i kardiotoksičnost (hipotenzija i bradikardija). Bupivakain ima jedan hiralan C atom; ispitivanja su pokazala da veću toksičnost pokazuje R stereoizomer od S. Levobupivakain je čist S enantiomer bupivakaina koji ne podleže metaboličkoj inverziji u R izomer. Pokazuje manju CNS i kardiotoksičnost.

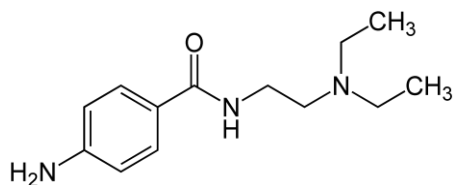
Prilokain je orto monosupstituisani amidski derivat koji brže podleže metabolizmu i zbog toga pokazuje malu CNS toksičnost i kraće delovanje od lidokaina. Hidrolizom amidske grupe nastaje orto toluidin koji daljom oksidacijom daje 4- i 6-hidroksitoluidin. Orto toluidin je odgovoran za pojavu methemoglobinemije. U manjoj meri su prisutne reakcije C-H oksidacije benzenovog prstena pri čemu nastaje 4-hidroksi-prilokain koji nakon hidrolize amida takodje daje 4-hidroksi toluidin.



Slika 8: Metabolizam prilokaina

Ropivakain je dugodelujući lokalni anestetik amidskog tipa koji pakazuje vazokonsztriktorne osobine i ne zahteva dodatak adrenalina. Strukturni je analog mepivakaina i bupivakaina od kojih se razlikuje po alkil grupi na piperidinskom azotu (propil grupa). Sadrži jedan hiralan centar, aktivniji je S enantiomer. Kao i bupivakain, u velikom procentu se vezuje za proteine plazme (94%). U organizmu podleže reakcijama oksidacije pri čemu nastaju 3-hidroksi ropivakain (dominantni metabolit), 4-hidroksi ropivakain, 2- hidroksimetil ropivakain.

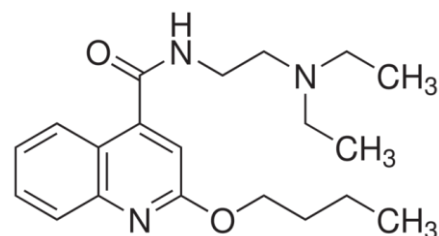
Prokainamid ($pK_a=9,2$) nastaje izosternom zamenom -O- sa -NH - u molekulu prokaina:



Prokainamid: 4-amino-N-[2-(dietilaminoetil)]benzamid

Koristi se so, hidrohlorid. Slabiji je lokalni anestetik od prokaina, a deluje i kao antiaritmik.

Dibukain ($pK_a = 8,8$) je amid hinolin-4-karboksilne kiseline:

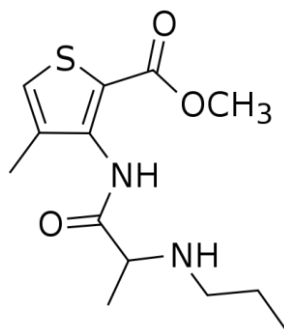


Dibukain: 2-butoksi-N-[2-(dietilamino)etil]-4-hinolinkarboksamid

Dibukain je površinski anestetik amidskog tipa koji se koristi kod manjih bolova kao što su opekotine od sunca ili hemoroidi. Koristi se u obliku krema i masti i može se nabaviti bez

recepta. Ekstremno je toksičan ako se unese per os. Kao i ostali amidski derivati podleže reakcijama oksidacije hinolinskog prstena, alkil radikala bočnog lanca i N-dealkilaciji.

Artikain, (RS)-metil 4-metil-3-(2-propilaminopropanoilamino)tiofen-2-karboksilat



Za razliku od većine lokalnih anestetika koji sadrže benzen u strukturi kod artikaina on je izosterno zamenjen tiofenom koji ima nižu vrednost log P (hidrofilniji je od benzena). Prisutni propilaminski radikal povećava lipofilnost pa artikain ima brz početak delovanja (kao lidokain). Artikain je i ester i amid; u organizmu brzo podleže hidrolizi pri čemu nastaje neaktivna kiselina

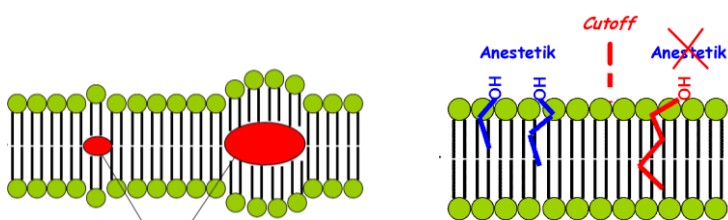
pa se artikain smatra bezbednim lokalnim anestetikom čak i pri velikim dozama.

OPŠTI ANESTETICI

Opšti anestetici su lekovi koji dolaskom u krv izazivaju reverzibilnu paralizu CNS usled koje dolazi do gubitka svesti, neosetljivosti i nepokretljivosti celog organizma. Pod uticajem dobrog sredstva za narkozu treba najpre da iščeznu funkcije velikog mozga (svest, spontani pokreti), zatim funkcije kičmene moždine (refleksni pokreti), dok vitalni centri treba da ostanu očuvani.

Biohemijski mehanizam delovanja opštih anestetika nije do kraja poznat. Molekulske strukture opštih anestetika su relativno jednostavne ali se medjusobno razlikuju tako da ne postoji očigledna korelacija izmedju strukture i dejstva.

Činjenica da postoji određena korelacija izmedju lipofilnosti molekula i anestetičke aktivnosti dovela je do formulisanja tzv. lipidne hipoteze. Prema ovoj hipotezi opšti anestetici su hidrofobna jedinjenja koja se vezuju za lipidni sloj ćelijske membrane, izazivaju njenu dezorganizaciju čime se reverzibilno menja funkcija membranskih jonskih kanala. Prema ovoj teoriji, za anestetičko dejstvo nije toliko važna sama struktura jedinjenja koliko zapremina membrane koju anestetik “zauzima”. Što je veća zapremina veće je anestetičko delovanje.



Lipidna hipoteza

Ograničenja

Lipidna hipoteza ima izvesna ograničenja: npr ovom hipotezom se ne može objasniti zašto stereoisomeri pokazuju različito anestetičko delovanje a imaju sličnu vrednost log P. Takodje, povećanjem dužine ugljovodoničnog lanca povećava se lipofilnost pa bi se moglo očekivati i da je aktivnost veća. Medjutim, to nije slučaj; ispitivanja su pokazala da postoji određena dužina ugljovodoničnog radikala do koje se aktivnost povećava a preko ove vrednosti (cut off) aktivnost opada. Takodje, dezorganizaciju lipida ćelijske membrane može izazvati blago povišenje telesne temperature a tom prilikom svakako ne dolazi do pojave anestezije. Zaključak je da je lipofilnost neophodan ali ne i dovoljan uslov za ispoljavanje anestetičkog delovanja.

Prema novijim teorijama anestetici reaguju sa jonskim kanalima i menjaju ekscitabilnost ćelijske membrane. Najviše proučavani receptori su GABAA (jonski kanal za hlor) ali i NMDA, AMPA i nikotinski holinergički.

Opšte anestetike, u zavisnosti od načina primene, delimo na inhalacione i intravenske (parapulmonalne) anestetike. Uobičajena je praksa da se bolesnik brzo uvodi u besvesno stanje upotrebom intravenskog anestetika, dok se za održavanje anestezije koristi jedan ili više

inhalacionih anestetika. U anesteziji se, pored anestetika, koriste i analgetici, a za postizanje relaksacije skeletnih mišića, lekovi iz grupe neuromuskularnih blokatora. Ovakva procedura obezbeđuje brži uvod u anesteziju, kao i brz oporavak, lako izvođenje i dobro podnošenje hirurških intervencija sa malim poremećajima homeostatskih refleksa.

Većina anestetika pored depresornog dejstva na nervni sistem deluje depresorno i na kardiovaskularni sistem i to dejstvom na miokard i na krvne sudove (Halogenovani anestetici češće izazivaju poremećaj srčanog ritma)

Inhalacioni anestetici

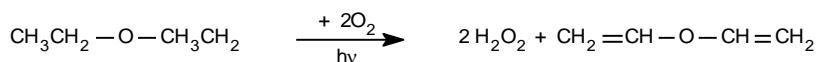
Inhalacioni anestetici su gasovi i lako isparljive tečnosti nerastvorne u vodi, a rastvorne u lipidima. Prvi korišćeni inhalacioni anestetici (dietiletar, ciklopropan) su bili nestabilna, lako zapaljiva ili eksplozivna jedinjenja. Današnji inhalacioni anestetici su hemijski stabilnija jedinjenja koja imaju manje izražene sporedne efekte. Iako ne postoji jedinstvena farmakofora za sve inhalacione anestetike može se reći da postoji korelacija između anestetičkog delovanja i lipofilnosti jedinjenja. Tako, aktivnost alkana, cikloalkana i aromatičnih ugljovodonika raste sa porastom broja C atoma sve do tačke preloma (cutoff). Ova tačka prekida za n-alkane je 10, za cikloalkane je 8.

Najstariji korišćeni inhalacioni anestetici su azotsuboksid, dietiletar i hloroform (od 1840.).

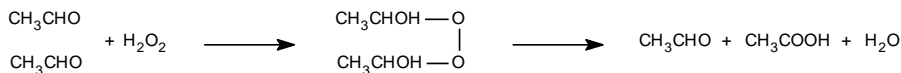
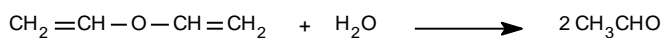
Azotoksidul, azotsuboksid (N₂O) - "veseli gas", "gas smejavac". Slab je anestetik i čak i u najvećim dozvoljenim koncentracijama (85% N₂O + 15% O₂) ne može uvesti bolesnika u treći stadijum anestezije (hirurška anestezija). Zbog toga se ovaj gas primenjuje kao sastojak tzv. kombinovane anestezije (zajedno sa halotanom). Udisanje nerazređenog azotsuboksida prouzrokuje analgeziju koja se može koristiti u stomatologiji. Duže udisanje nerazređenog gasa prouzrokuje anoksiju i cijanozu, te se prema tome sme primeniti samo za vrlo kratko vreme.

Neki autori smatraju da azotsuboksid može da dovede do ireverzibilne oksidacije kobalta u vitaminu B₁₂ i inaktivacije enzima kao što su metioninsintetaza i timidilatsintetaza koji su neophodni za biosintezu mijelina i timidina.

Dietiletar (CH₃CH₂-O-CH₂CH₃)-etoksietan, je bistra, lako isparljiva tečnost, čije su pare lako zapaljive. Sa vazduhom gradi eksplozivnu smešu hidroperoksida:



diviniletar



Slika 9: Nestabilnost etra

Etar se ispituje na prisustvo peroksida i aldehida. Peroksidi se uklanjaju redukcionim sredstvima (gvožđe (II)-sulfat, kalijum-jodid), a aldehidi oksidacionim sredstvima (kalijum-permanganat). Za narkozu je potrebna koncentracija od 4-8 vol.% etra u vazduhu. Ima veliku terapijsku širinu, ne deluje depresivno na srce i druge organe. Nedostatak etra je u tome što deluje sporo.

Hloroform, CHCl_3 je halogenovani ugljovodonik koji je prvi put upotrebljen kao anestetik 1847.god. Hloroform je dobar anestetik koji pokazuje značajno analgetsko i miorelaksantno delovanje. Medjutim, hloroform je hepatotoksičan i kardiotoksičan, ima uzan terapijski indeks i ne koristi se kao anestetik.

U prvoj polovini XX veka kao lokalni anestetici korišćeni su: etilen ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$); acetilen ($\text{CH}\equiv\text{CH}$); ciklopropan, diviniletar ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$).

Etilen i acetilen su gasovi. Sa vazduhom grade eksplozivne smeše i zato se čuvaju u specijalnim bocama. Upotrebljavaju se u smeši sa 8–10 % kiseonika. Ciklopropan je po dejstvu jači od etilena i acetilena. Manje je eksplozivan. Diviniletar je sličan po dejstvu dietiletru, ali je vrlo skup.

Halogenovana jedinjenja

Od 1950. godine počinje se sa uvođenjem halogenovanih jedinjenja. Ispitivanja su pokazala da se halogenovanjem etara i ugljovodonika dobijaju stabilnija jedinjenja ali se menja reaktivnost i toksičnost. Tako je zaključeno da se:

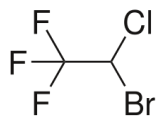
-Halogenovanje povećava aktivnost ali se povećava i rizik od srčanih aritmija i to sledećim redom: $\text{F} < \text{Cl} < \text{Br}$.

-Halogenovani metileteri (enfluran i izofluran) su stabilniji i aktivniji od halogenovanih dietileta.

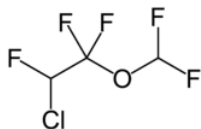
-Prisustvo fluora u strukturu smanjuje se zapaljivost halogenovanih ugljovodonika.

-Prisustvo dvostruke veze povećava hemijsku reaktivnost i toksičnost.

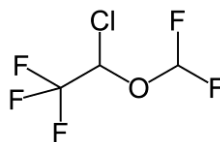
-Potpuno halogenovanje ugljovodonika ili etara kao i halogenovanje terminalne metil grupe smanjuje anestetičku a povećava konvulzivnu aktivnost.



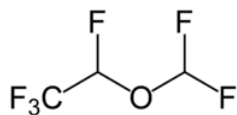
Halotan



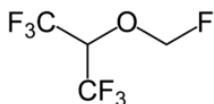
Enfluran



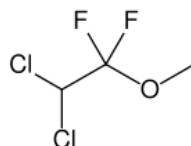
Izofluran



Desfluran



Sevofluran

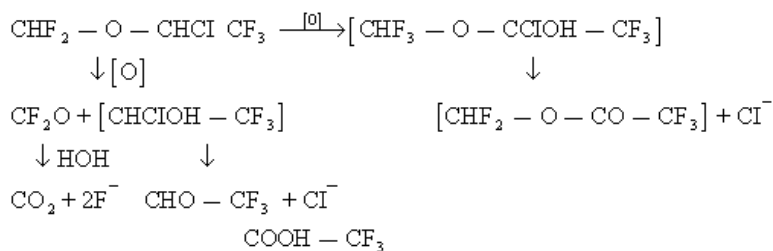


Metoksifluran

Halotan, 2-brom-2-hlor-1,1,1-trifluoroetan, je nezapaljiv, neeksplozivan, halogenovani inhalacioni opšti anestetik koji je uveden u medicinsku praksu 1956. godine. Jedini je isparljivi opšti anestetik koji sadrži Br u svojoj strukturi. Prisustvo tri atoma fluora pojačava aktivnost, isparljivost i hemijsku stabilnost. Halotan je bistra tečnost, slatkastog ukusa. Iako je relativno stabilan, halotan podleže reakcijama oksidativne degradacije pri čemu nastaje hlorovodonična, bromovodonična kiselina i fozgen. Zbog toga se čuva u tamnim, dobro zatvorenim kontejnerima, uz dodatak timola kao stabilizatora. Upotrebljava se za narkozu kod teških operacija jer je 4 puta jači od etra. Ne draži sluzokožu, a dovoljno dobro relaksira mišiće.

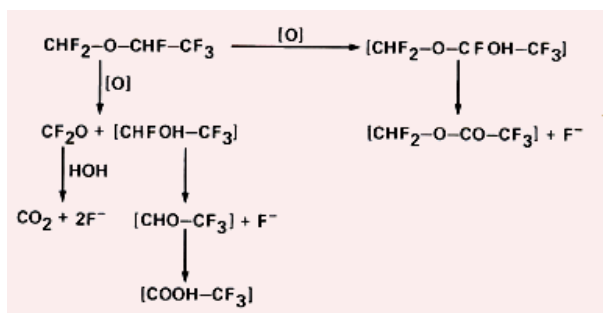
U humanom organizmu oko 20% unetog halotana metaboliše reakcijama oksidacije do trifluorosirćetne kiseline. Pretpostavlja se da ovaj metabolit nastaje oksidacijom posredstvom enzima citohroma P-450 pri čemu nastaje intermedijer karbinol koji spontano eliminiše HBr (dehalogenacija), dajući trifluoroacetilhlorid. Acetilhlorid je hemijski reaktivan, brzo reaguje sa vodom, gradeći trifluorosirćetnu kiselinu. U manjoj meri su prisutne i reakcije redukcije kojima nastaju hepatotoksični slobodni radikali.

Halotan može izazvati malignu hipertermiju kod genetski predisponiranih osoba. Javlja se kao posledica oslobadjanja kalcijuma iz sarkoplazmatičnog retikuluma. Maligna hipertermija se može javiti kod svih anestetika koji se kombinuju sa sukcinilholinom.



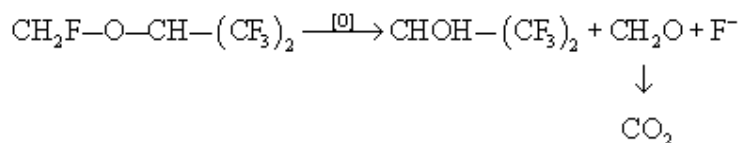
Slika 12: Metabolizam izoflurana

Desfluran, 2-(difluorometoksi)-1,1,1,2-tetrafluoroetan, uveden je u terapiju 1992. To je lako isparljiva tečnost, oštrog mirisa, nezapaljiv i nekoroziivan prema metalima. Temperatura ključanja desflurana je 23,5°C pa se mora čuvati u zatvorenim vaporizatorima koji su specijalno dizajnirani za desfluran. Nije toksičan jer se manje od 0,02% primenjene doze metaboliše do fluoridnog jona i trifluorosirćetne kiseline.



Slika 13: Metabolizam desflurana

Sevofluran, 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-(fluorometoksi) propan, To je nezapaljiv, neiritirajući, inhalacioni anestetik. Sličan je desfluranu po farmakološkom dejstvu, manje rastvorljiv u krvi, deluje jače i ne iritira respiratorni trakt. Više od 3% primenjene doze transformiše se do heksafluoroizopropanola. Može se naći i nešto fluoridnog jona, ali je nefrotoksičnost i hepatotoksičnost mala.



Slika 14: Metabolizam sevoflurana

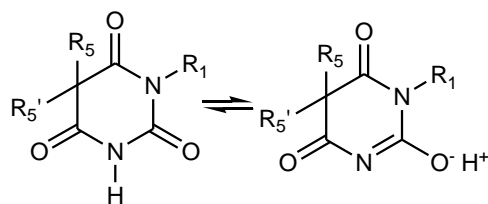
Intravenski (parapulmonalni) anestetici

Intravenski (parapulmonalni) anestetici se koriste za uvođenje pacijenta u anesteziju. Deluju veoma brzo, 20 do 30 sekundi nakon intravenske primene. U premedikaciji anestezije koriste se jedinjenja iz grupe barbiturata koji imaju kratko i ultrakratko dejstvo, neki benzodiazepini

(midazolam), opioidni analgetici (fentanil, alfentanil, sulfentanil, ramifentanil) kao i propofol, ketamin i etomidat.

Barbiturati (trisupstituisani i tiobarbiturati)

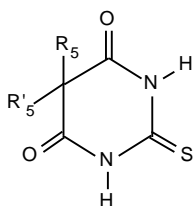
Barbiturati sa kratkotrajnim dejstvom su trisupstituisani barbiturati koji nastaju N-1 supstitucijom čime se smanjuje kiselost barbiturata, molekul postaje asimetričan i manje stabilan. Trisupstituisani barbiturati brzo prodiru u CNS i brzo se degradiraju. Dejstvo nastupa posle 15 minuta od trenutka unošenja, a traje do 3 časa. Izlučuju se urinom do 5 % nepromenjeni. Koriste se kao intravenski anestetici, u obliku natrijumovih soli.



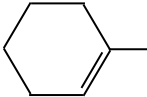
Slika 15: Struktura trisupstituisanih barbiturata

Predstavnici	R1	R5	R'5
Femiton	CH3	C2H5	
Heksobarbiton	CH3	CH3	
Narkobarbiton	CH3	(CH3)2CH-	$\text{CH}_2=\underset{\text{Br}}{\text{C}}-\text{CH}_2-$
Metoheksiton	CH3	CH2=CH-CH2-	$\text{CH}_2\text{CH}_3-\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}-$

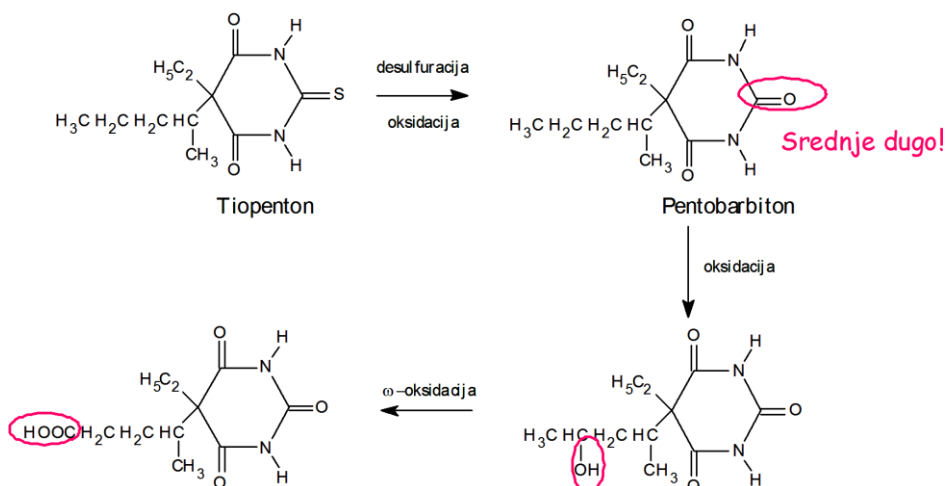
Izosternom zamenom kiseonika na položaju C2 sumporom, dobijaju se tiobarbiturati sa ultrakratkim dejstvom. Tiobarbiturati su uvek samo disupstituisani. Tiobarbiturati podležu reakciji desulfuracije (mehanizam nije poznat) pri čemu iz jedinjenja sa ultrakratkim dejstvom nastaje barbiturat sa srednjem dugim dejstvom



Slika 16: Opšta struktura tiobarbiturata

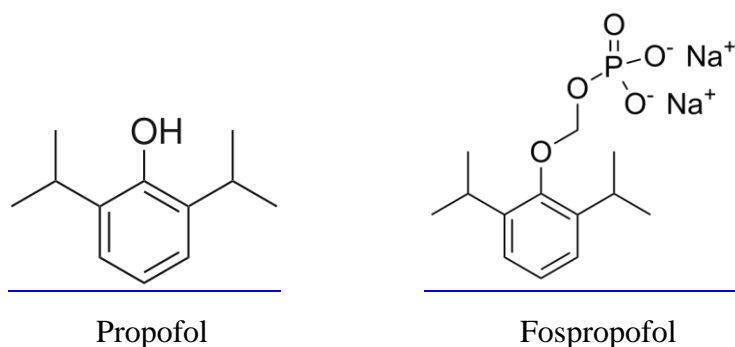
Predstavnici	R5	R'5			
		4	3	2	1
Tiopenton	C2H5	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}$			
Tialbiton	$\begin{matrix} 3 & 2 & 1 \\ \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2- \end{matrix}$				
Tiogenal	H ₅ C ₂ -S-CH ₂ -	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}$			
Tiamilal	CH ₂ =CH-CH ₂ -	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}$			

Metabolizam tiopentona: desulfuracija (nastaje pentobarbiton) a zatim se vrši oksidacija supstituenata na C-5, prvo do alkohola, a zatim do karboksilne kiseline.



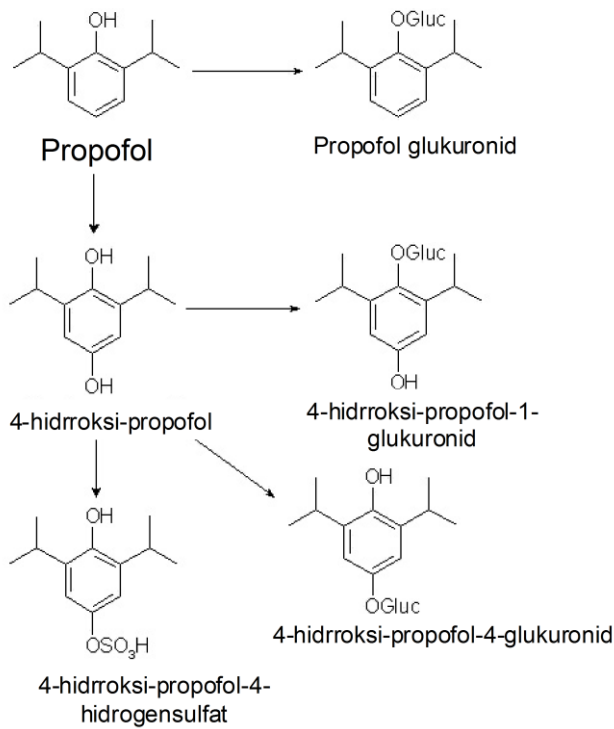
Slika 17: Metabolizam tiopentona

Propofol



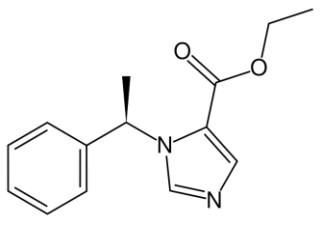
Propofol, 2,6-di(1-metiletil)fenol; 2,6-diizopropil fenol, je injekcioni opšti anestetik koji se koristi u premedikaciji ali i za održavanje anestezije. Nerastvoran je u vodi i koristi se u obliku uljanih emulzija. Deluje kao pozitivan modulator GABA_A receptora; delovanje propofola se ne može antagonizovati flumazenilom. U organizmu podleže reakcijama II faze metabolizma bilo direktnom konjugacijom sa glukuronskom kiselinom (35%) ili se prethodno oksidiše do hidrohina pa onda konjuguje. Propofol ne pokazuje osobine analgetika I može se kombinovati sa fentanilom.

Fospropofol je pro drug propofola, koji u organizmu delovanjem fosfataza daje aktivno jedinjenje propofol. Fospropofol je jedinjenje rastvorno u vodi i osnovna prednost ovog leka je manji bol na mestu intravenske aplikacije i manja mogućnost razvoja hiperlipidemija kod dugotrajne upotrebe.

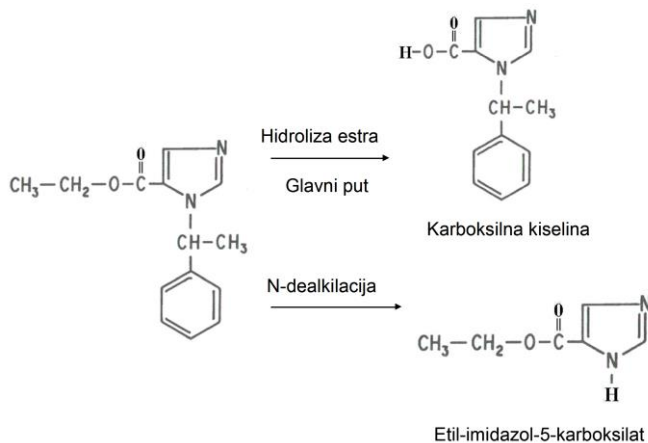


Slika 18: Metabolizam propofola

Etomidat

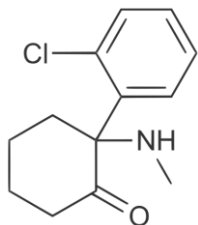


Etomidat, etil 3-[(1R)-1-feniletil] imidazol-5-karboksilat, je kratko delujući intravenski anestetik. Deluje kao pozitivni modulator GABA_A receptora. Nerastvoran je u vodi pa se koristi u obliku rastvora sa propilenglikolom. Ima jedan stereogeni centar; etomidat je jedini anestetik koji se u prometu nalazi u obliku aktivnijeg R (+) stereoisomera. Ima brz početak dejstva, od 30 do 60 sekundi i delovanje traje 3-5 minuta zbog brze hidrolize estera pri čemu nastaje inaktivni metabolit, derivat imidazolkarboksilne kiseline. Etomidat reverzibilno inibira 11-β-hidroksilazu u srži nadbubrežne žlezde i smanjuje sintezu kortikosteroida.



Slika 19: Metabolizam etomidata

Ketamin



Ketamin (keto+amin), (RS)-2-(2-hlorofenil)-2-(metilamino) cikloheksanon, je brzodelujući injekcioni anestetik koji se koristi kao monoterapija samo za kratkotrajne hirurške intervencije ili u kombinaciji sa azotsuboksidom za opštu anesteziju. Ketamin je nekompetitivni antagonist N-metil-D-aspartat receptora (NMDA) Vezivanjem za NMDA receptor sprečava se ulazak kalcijuma u ćeliju i oslobađanje ekscitatornog neurotransmitera (u ovom slučaju glutamata) Nadjeno da se ketamin vezuje i za opioidne receptore.

Trajanje anestetičkog dejstva je relativno kratko (10-25 minuta). Ima jedan hiralan centar; S (+) isomer je dva do tri puta jači analgetik od R (-) izomera. Ketamin se u terapiji koristi u obliku racemata. Rastvoran je u vodi i ne zahteva dodatak lipofilnog rastvarača kao propofol i etomidat. Ketamin je sintetisan u nastojanju da se dobije lek koji bi bio bezbedniji od fenciklidina. Pokazuje delovanje analgetika, anestetika, ima halucinogene osobine, izaziva povećanje krvnog

pritiska i bronhodilataciju. S obzirom da dovodi do halucinacija (“disocijativni anestetik”) ne koristi se kao anestetik prvog reda ali pošto dovodi do povećanja frekvence srčanog rada koristi se u uslovima kada ne postoji aparat sa kiseonikom.

Ketamin metaboliše u jetri primarno reakcijom N-dealkilacije pri čemu nastaje norketamin, koji zadržava značajnu aktivnost i odgovoran je za produženo delovanje. Nastali norketamin može da se oksidiše, a zatim se u obliku konjugata, izlučuje urinom. Manje od 4% od unete doze izluči se urinom nepromenjen.

