

OPŠTI ANESTETICI (NARKOTICI)

❖ Lekovi koji dolaskom u krv izazivaju reverzibilnu paralizu CNS usled koje dolazi do gubitka svesti, neosetljivosti i nepokretljivosti celog organizma.

❖ Najpre iščezavaju funkcije velikog mozga (svest, spontani pokreti), zatim funkcije kičmene moždine (refleksni pokreti), dok vitalni centri ostaju očuvani (disanje, rad srca).

❖ Cilj-analgezija, arefleksija i atonija.

❖ parasimpatolitici, analgetici, antiemetici, miorelaksansi...

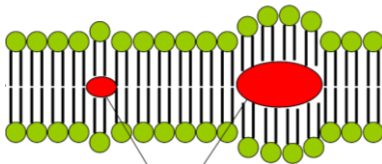
Podela opštih anestetika:

> Inhalacioni (putem udisanja)

> Parapulmonalni (injekcioni)

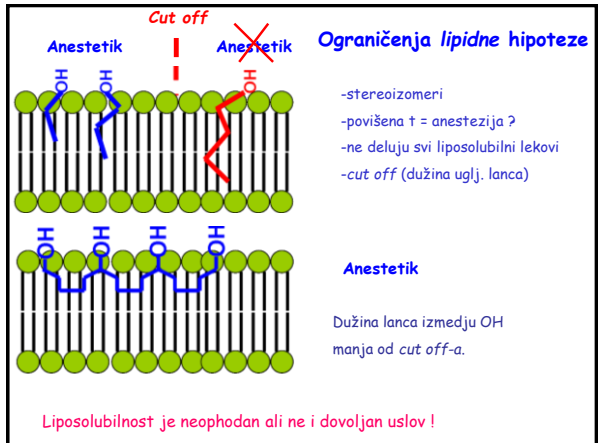
Ne postoji ožigledna SAR

Mehanizam delovanja: *lipidna hipoteza*




Molekule različite zapremine

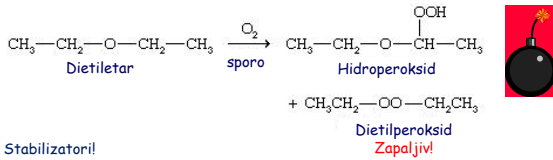
GABA agonisti, NMDA antagonisti...



□ Inhalacioni opšti anestetici

Etilen ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$),g; Acetilen ($\text{CH}\equiv\text{CH}$),g ;
cut off-10 n-alkana  Ciklopropan
cut off-8 cikloalkana

N_2O (g) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ (l) $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$
 Azotsuboksid Dietiletar (vel.ter.šir, sporo) Diviniletar



Halogenovana jedinjenja

- Halogenovanje **povećava aktivnost** ali i rizik od srčanih aritmija i to sledećim redom: $\text{F} < \text{Cl} < \text{Br}$;
- Halogenovani **metiletiletri** su stabilniji i aktivniji od halogenovanih dietiletara;
- Prisustvo **fluora** u strukturu **smanjuje se zapaljivost** halogenovanih ugljovodonika;
- Prisustvo **dvostruke veze** povećava hemijsku reaktivnost i toksičnost;
- Potpuno halogenovanje ugljovodonika smanjuje anestetičku a povećava konvulzivnu aktivnost.
- Hepatotoksični (odgovorna trifluorosirćetna kiselina).

Halogenovani ugljovodonici

Hloroform (1831), nereaktivan, umereno isparljiv, snažne aritmije, toksičan (fozgen- COCl_2), stabilizator-etanol

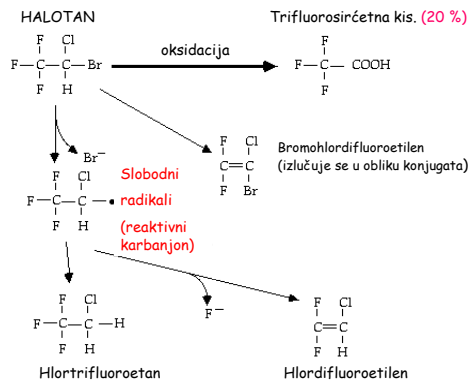
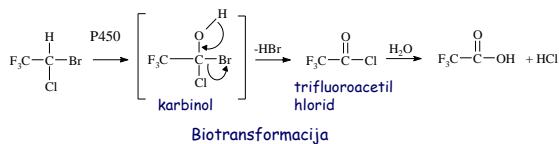
Halotan (Fluotan) ($\text{CF}_3-\text{CHClBr}$), 1956 g, 4x jači od etra
 2-brom-2-hlor-1,1,1-trifluoroetan; **tečnost, slatkastog ukusa**

Nezapaljiv, neeksplozivan inhalacioni opšti anestetik koji **sadrži brom**.

Upotrebljava se za narkozu kod teških operacija (sam ili sa N_2O).

Spontano podleže oksidativnoj degradaciji (timol stabilizator).

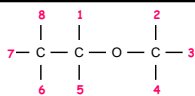
Než. efekti: hipotenzija, depresija disanja, srčane aritmije, maligne hipertermije.



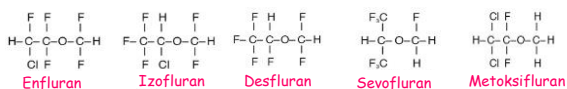
Halogenovani etri

1950

Isparljivi, hemijski stabilni, nezapaljivi, ali toksični.



	MW	1	2	3	4	5	6	7	8
Dietiletar	74	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H
Fluroksen	126	H	H	=CH ₂	H	F	F	F	F
Metoksifluran	165	F	H	H	H	F	Cl	H	Cl
Desfluran	168	H	F	H	F	F	F	F	F
Izofluran	184	H	F	H	F	Cl	F	F	F
Enfluran	184	F	F	H	F	F	Cl	H	F
Sevofluran	200	H	H	F	H	CF ₃	F	F	F

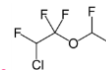


-Enfluran: CHF₂-O-CF₂CHClF, | 1973 g

2-hlor-1-(difluorometoksi)-1,1,2-trifluoroetan, sl. halotanu

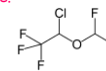
Nezapaljiva, isparljiva tečnost

Konvulzije i depresija cirkulatornog sistema, maligna hipertermije.



-Izofluran: CHF₂-O-CHClCF₃, 1981 g

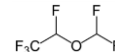
Kašalj, laringospazam, sa iv lekovima, 0,2%



-Desfluran: CHF₂-OCHF₂CF₃, 1992 g

2-(difluorometoksi)-1,1,1,2-tetrafluoroetan

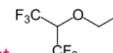
2xbrže, iv zbog oštrog mirisa, 0,02%



-Sevofluran: CF₃-CH-(OCH₂F)-CF₃ 1990 g

1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-(fluorometoksi) propan

nezapaljiv, neiritirajući, fluorirani etar, manje toksičan, 3% met do heksafluoroizopropanola



-Metoksifluran: (Cl₂HC-CF₂-O-CH₃)

2,2-dihlor-1,1-difluoro-1-metoksietan

Hemijski nestabilan, više od 50 % metaboliše, renalna toksičnost.



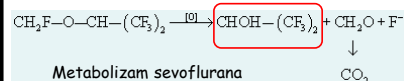
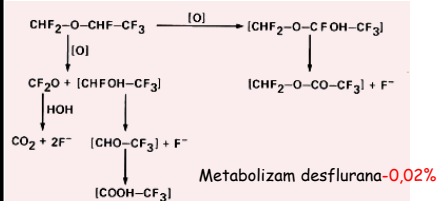
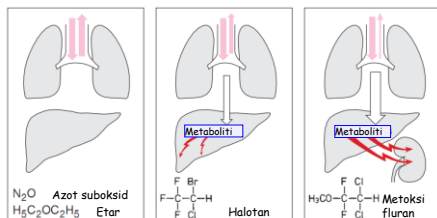
Metabolizam i eliminacija

Eliminacija-izdisanjem.

Ipak, nisu sasvim inertni i podležu bitransformaciji.

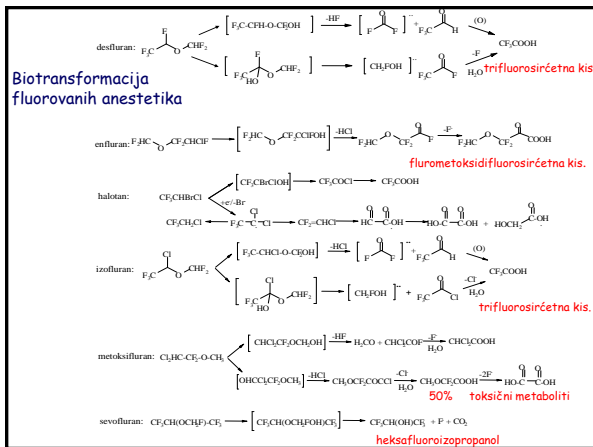
U jetri, u različitom stepenu.

Značaj-nastaju potencijalno toksični metaboliti.



heksafluoroizopropanol

Nefrotoksičnost i hepatotoksičnost mala.

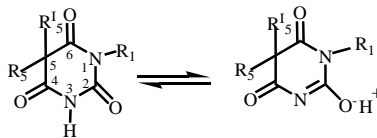


□ Parapulmonalni (injekcioni) opšti anestetici

Deluju veoma brzo, 20 do 30 sekundi; u premedikaciji anestezije.

Jedinjenja iz grupe barbiturata, neki benzodiazepini (midazolam), opioidni analgetici (fentanil...) kao i propofol, ketamin i etomidat.

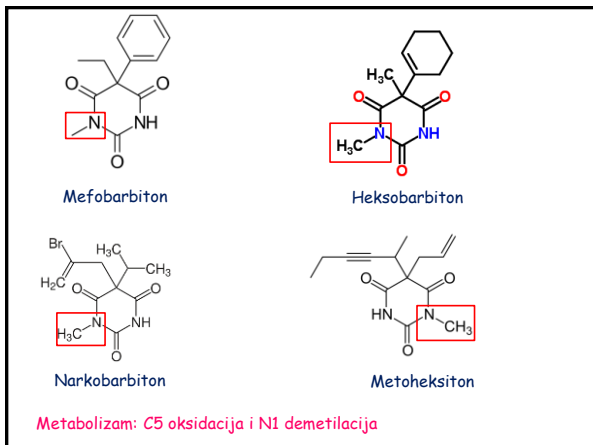
1. Trisupstituisani barbiturati



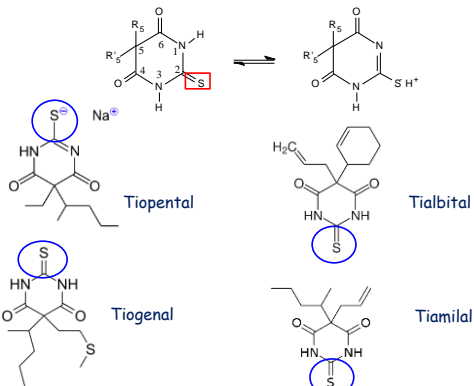
Opšta formula i laktam-laktim tautomerija

N-1 supstitucijom čime se smanjuje kiselost barbiturata, molekul postaje asimetričan i manje stabilan.

Brzo prodiru u CNS i brzo se degradiraju.

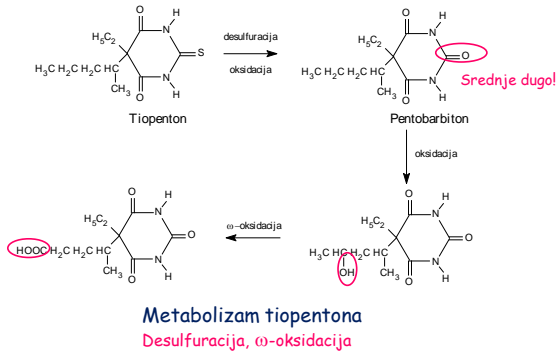


2. Tiobarbiturati (uvek disupstituisani!)

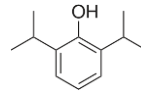


Tiopenton-Na:

Natrijum-5-etil-5-(1-metilbutil)-4,6-(1H,3H,5H)-pirimidindion-2-tioat



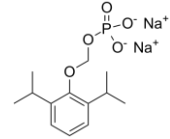
3. Različite strukture



Propofol

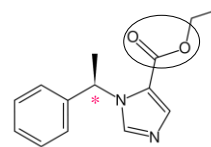
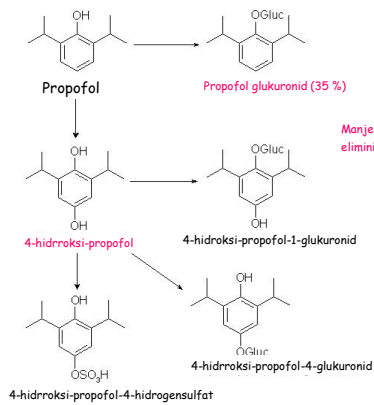
Propofol: 2,6-di(1-metiletil) fenol;
2,6-diizopropil fenol

- Uljane emulzije
- Modulator $GABA_A$ receptora
- Flumazenil NIJE antagonist
- Nije analgetik (može se kombinovati sa fentanilom)
- Zavisnost



Fospropofol

Pro drug, rastvoran u vodi

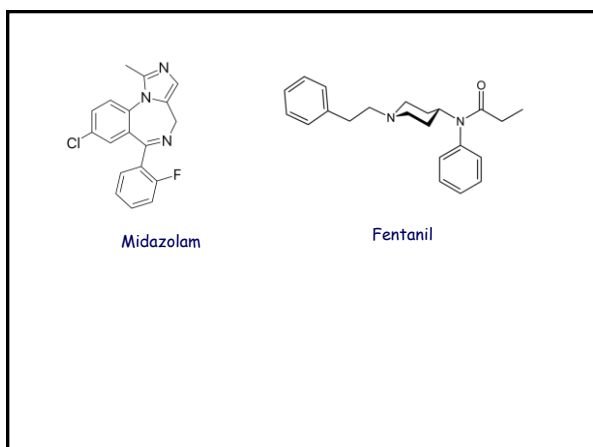
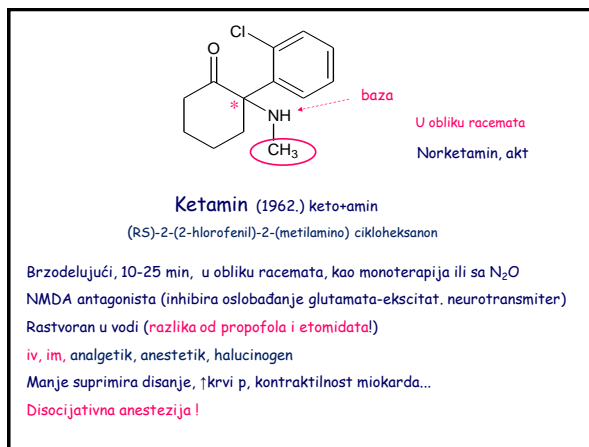
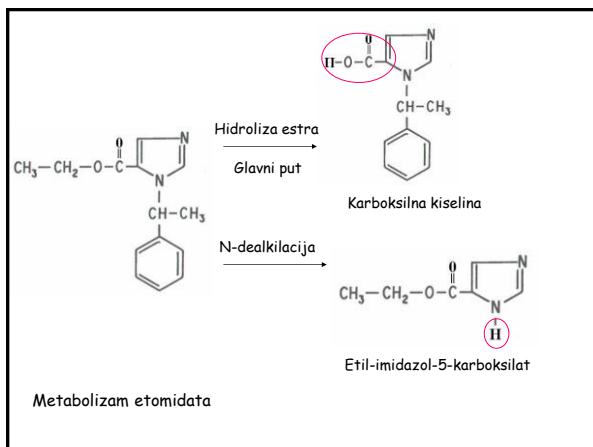


Etomidat

R (+) u prometu, jedini !

Kratkodjelujući (3-5 min); (1964) $GABA_A$
Rastvor sa propilenglikolom
Inhibira 11-β-hidroksilazu i sintezu kortikosteroida (MK, GK)

Etomidat: etil ester 1-[(1R)-1-feniletil]-1H-imidazol-5-karboksilne kis;
Etomidat, etil 3-[(1R)-1-feniletil]imidazol-5-karboksilat



LOKALNI ANESTETICI

Lekovi koji izazivaju prolaznu neosetljivost na mestu primene zbog reverzibilne paralize perifernih senzitivnih nerava, **pri potpuno očuvanoj svesti**.

Nakon ulaska u krv dosta su toksični (**CNS, srce**), zbog čega treba sprečiti njihovu resorpciju dodatkom **vazokonstriktora**.

Mehanizam delovanja-smanjuju ekscitabilnost nervnih ćelija? Ca²⁺ holinergički receptori? **sprečavaju prolazak natrijumovih jona** kroz membranu neurona i time onemogućavaju stvaranje akcionog potencijala.

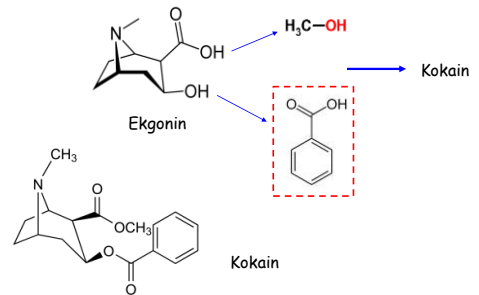
Slabe baze, prolaze membranu nejonizovani, u jonizovanom obliku se vezuju za receptor (**ion trapping**).

Acidoza (inflamacija) **smanjuje aktivnost**.

Podela:

- ❖ Prirodni proizvodi
- ❖ Sintetski lekovi

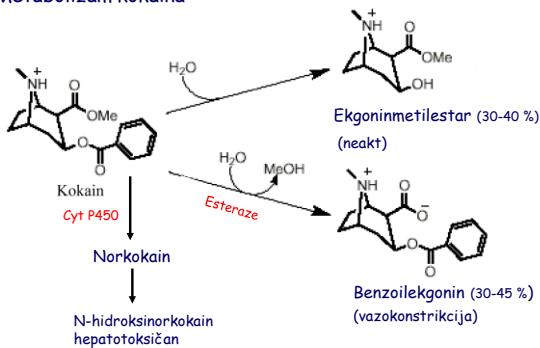
Prirodni lokalni anestetik-kokain



Metil (1R,2R,3S,5S)-3-benzoiloksi-8-metil-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboksilna kis.

Prvi put je izolovan 1856. godine, kao lokalni anestetik korišćen je u oftalmologiji, 1905. god.

Metabolizam kokaina



Metaboliti nisu psihoaktivni !

Kokain-najsnažnija psihička zavisnost!

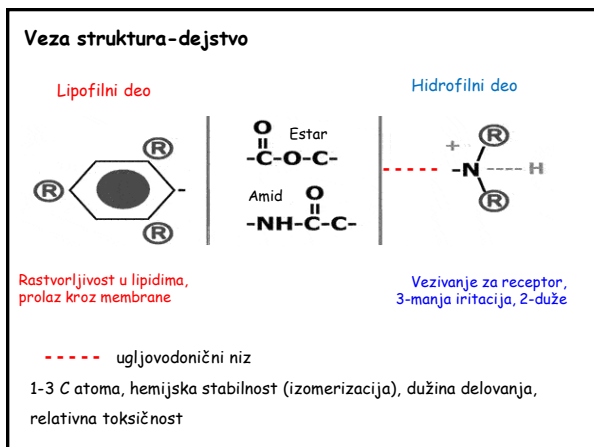
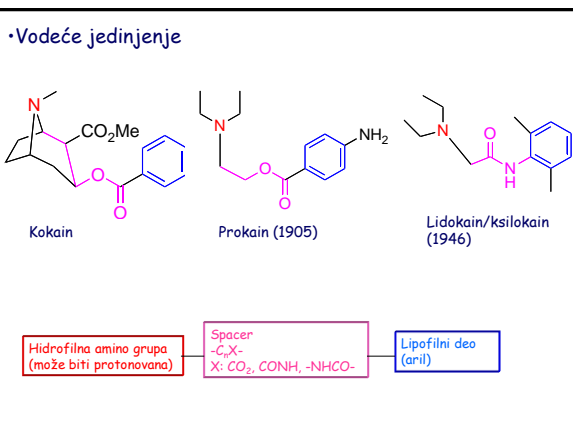
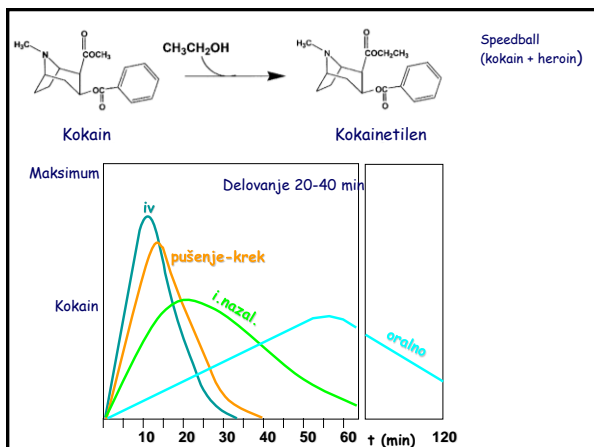


koka, koks, koki, belo, kraljevska droga, lobe, sneško...

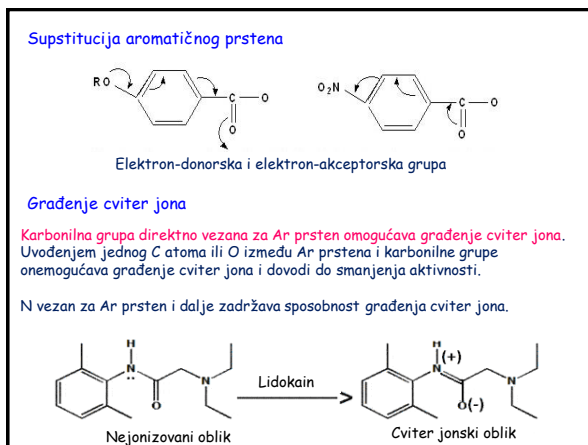
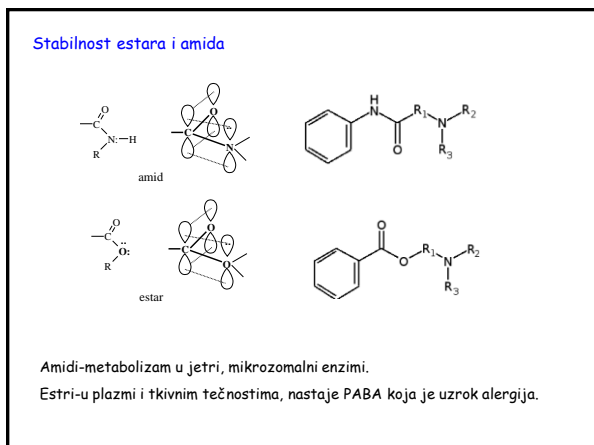
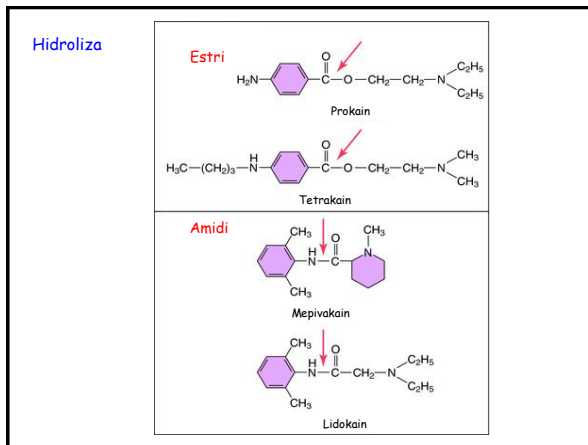
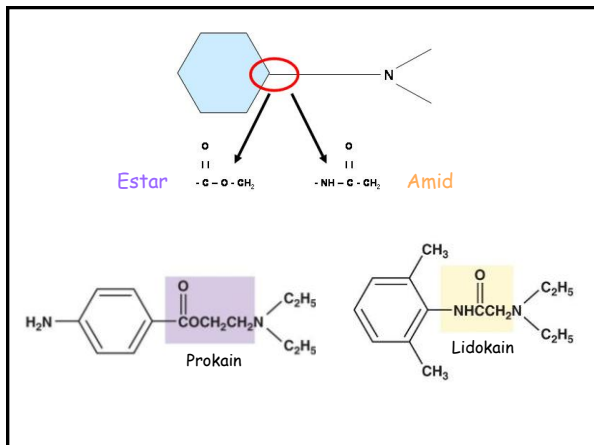
So-obliku kapi za oči kod neuralgije trigeminusa
krek - slobodna baza kokaina

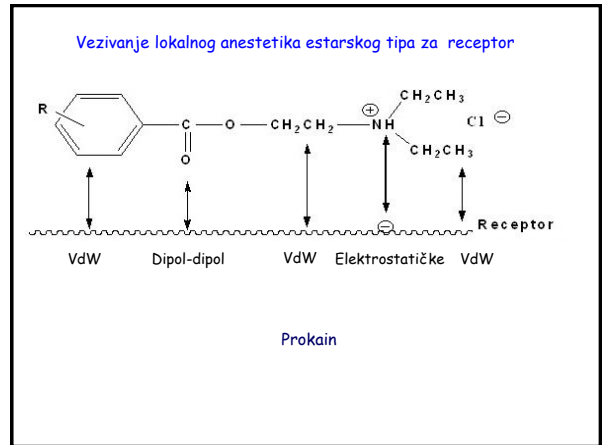
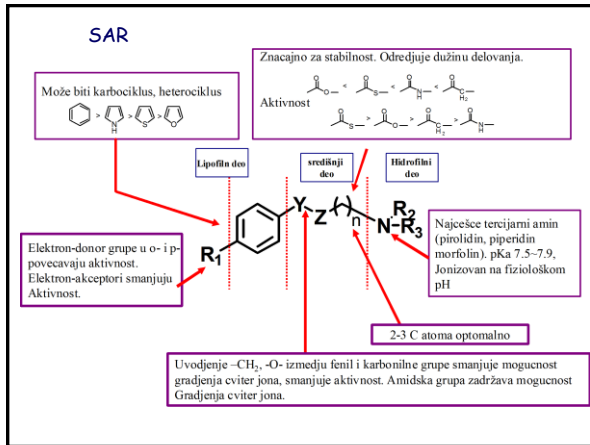
1g, 30-60% kokain-hlorida + manitol, šećer, laktoza, kofein, amfetamin, heroin, PCP, prokain, lidokain, stihnin

Inhibira preuzimanje dopamina, delovanje 20-40 min.

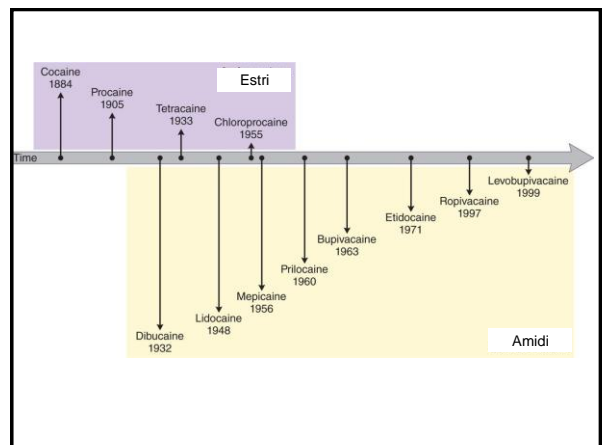


- 1) Lipofilni deo-karbociklični ili heterociklični prsten;
- 2) Hidrofilni deo-3 ili 2 amin koji može i ne mora biti ciklični;
- 3) Središnji deo-estar ili amid ali može biti i kraći ugljovodonični niz sa O, S ili N;
- 4) pKa od 7,5 - 9,5;
- 5) Najbolji anestetici: balans hidrofilno-lipofilnih osobina;
- 6) Toksičnost: delovanje na natrijumove i kalijumove kanale ćelija srca.
- 7) Delovanje zavisi od:
 - vezivanja za proteine plazme;
 - pH rastvora;
 - od stepena vaskularizacije (vazokonstriktori).

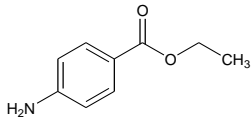




- ### Lokalni anestetici-estri
- Supstitucija aromatičnog prstena estara **elektron-donorskim** grupama u o i p položaju **pojačava aktivnost**;
 - npr. amino grupa (prokain, butakain), alkilamino (tetrakain) ili alkoksi (propoksikain), kao elektron donorske grupe, deluju svojim **rezonantnim i induktivnim efektom, pojačavaju elektronsku gustinu aromatičnog prstena i pojačavaju dejstvo.**
 - Supstitucija 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.**



Sintetska jedinjenja, estri



Benzokain

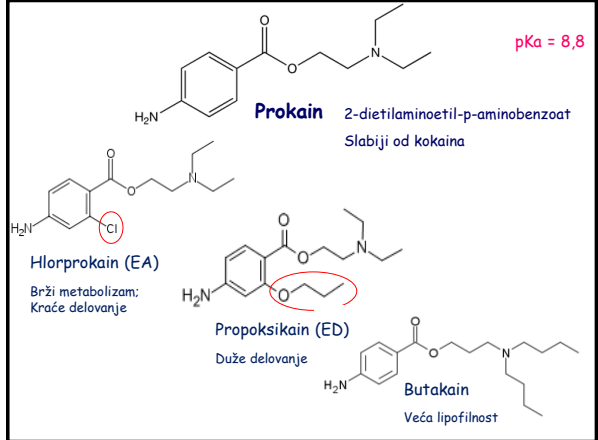
pKa 3,5

Benzokain (Anestezin), etil-4-aminobenzoat

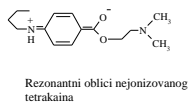
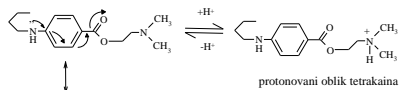
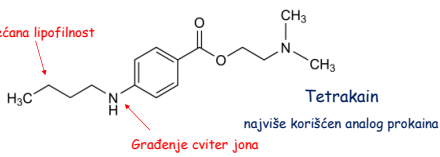
Na fiziološkom pH nejonizovan

(slaba baza), teško se rastvara u vodi, rastvor soli-kiselo

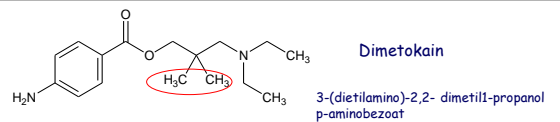
pKa = 8,8



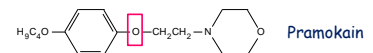
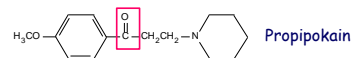
Povećana lipofilnost



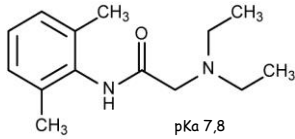
Postoji ravnoteža između nejonizovanog oblika molekula i cviter-jonske strukture (pKa 7,5-9,5)



Bazni ketoni i etri-manje aktivni od estara, aktivniji od amida (aktivnost-estara, keton, amid), hemijski najstabilniji (stabilniji i od estara i od amida).

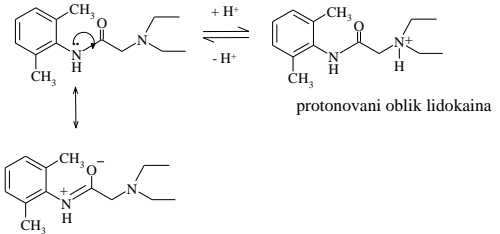


Sintetska jedinjenja, anilidi



Lidokain 2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil) acetamid

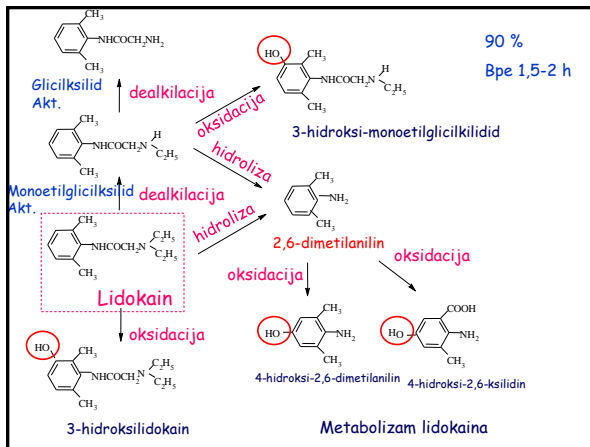
2x aktivniji od prokaina, isti rizik od toksičnosti.
Prvi sintetisan anilid, blokira voltažno zavisne kanale.
Stabilan u kis. i baznoj sredini (*orto* disupstituisan), u obliku soli.
Depresija KV (iv, antiaritmik- **bez vazokonstriktora**).



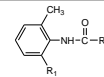
Moguci rezonantni oblici lidokaina

Lidokain je i antiaritmik!
iv, u obliku infuzije

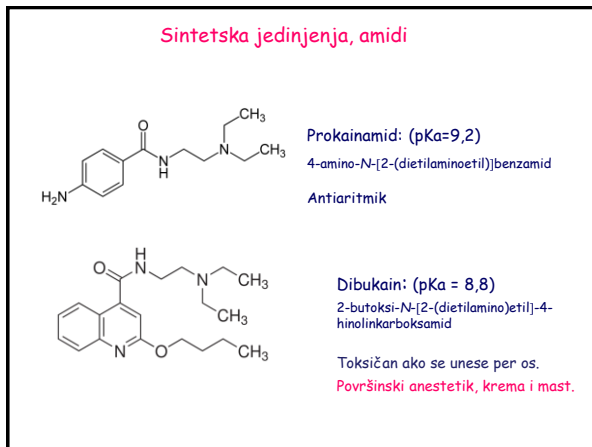
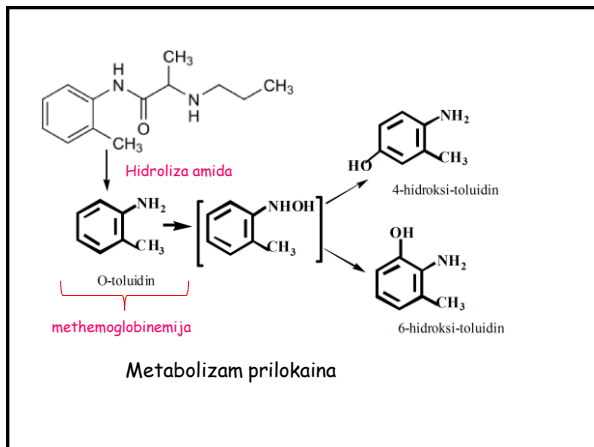
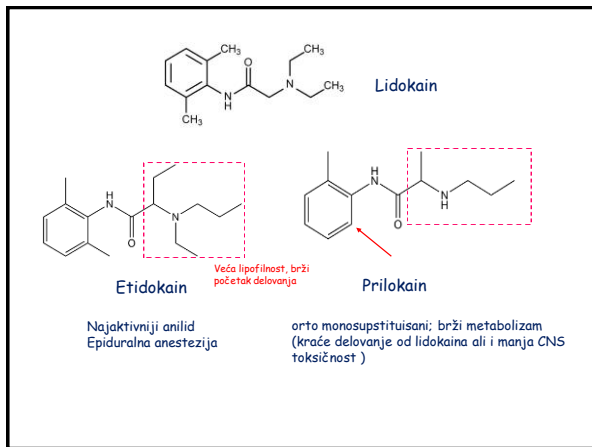
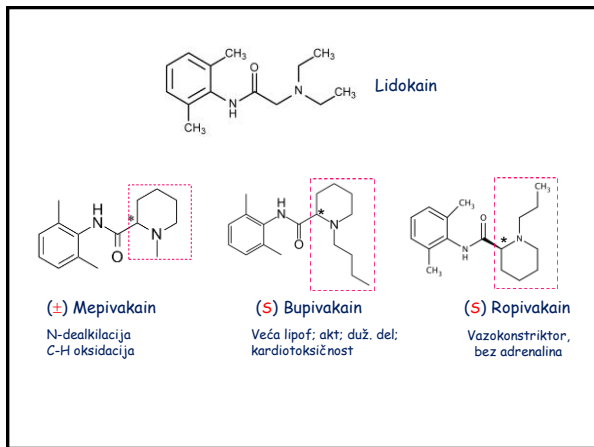
Postoji ravnoteža između nejonizovanog oblika i ceterjonske strukture.

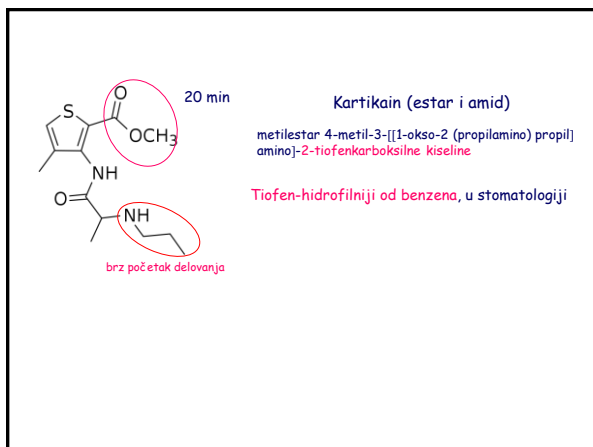


Analozi lidokaina



Predstavnici	R1	R2	
(±) Mepivakain (pKa=7,6)	CH ₃		1-metilpiperidin-2-il
Etidokain (pKa=7,7)	CH ₃		N-propil-N-etilaminoetil-
Bupivakain (S) (pKa=8,1)	CH ₃		1-butilpiperidin- 2-il
Prilokain (pKa=7,9)	H		propilaminoetil-
Ropivakain S(-) (pKa=8,2) vazokonstriktor	CH ₃		1-propilpiperidin-2-il-





ANALEPTICI

analepsija - buđenje

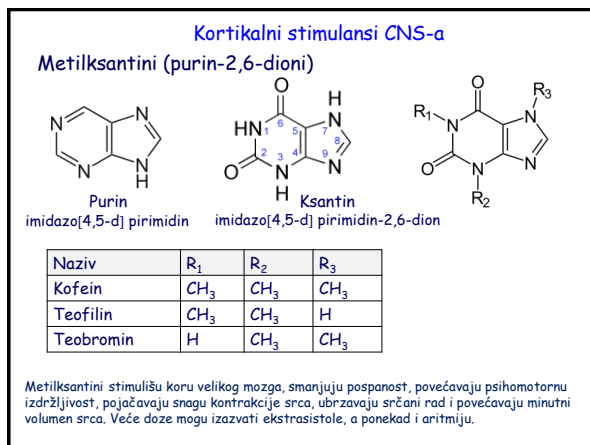
Analeptici-stimulišu CNS, oživljavaju krvotok i disanja, a ne utiču na druge organe.

Posle respiratornih depresija zbog kumulacije ugljendioksida (anestezija, intoksikacija lekovima...).

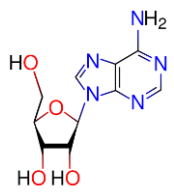
Antagonizuju delovanje depresora CNS-a.

Kortikalni (cerebralni)- metilksantini (kofein, teofilin, teobromin), amfetamin i inhibitori MAO.

Medularni stimulansi (stimulišu medularne centre, a naročito respiratorni i vazomotorni centar) -pentazol, niketamid, pikrotoksin i bemegrid.

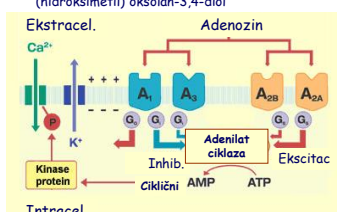


Metilksantini blokiraju receptor za adenzin.



Adenzin
(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(hidroksimetil) oksolan-3,4-diol

Ekstracel. Adenzin



Intracel.

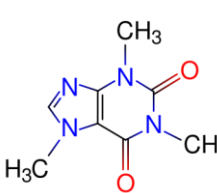
Transport E
Prenošenje signala (cAMP)
Inhibitorsni efekat

A_1 , A_{2A} , A_{2B} i A_3

Teofilin i kofein kompetitivno antagonizuju inhibitorne efekte adenzina (1 se aktivnost dopamina i glutamata).

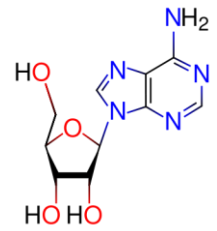
Kofein

Blokira receptore za adenzin



Kofein

Najviše korišćena legalna psihoaktivna supstanca!




Adenzin

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-(hidroksimetil)oksolane-3,4-diol

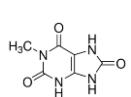
Neuromodulator, a ne neurotransmitter.

Biotransformacija kofeina


C 8 oksidacija-derivati mokraćne kis.



Kofein

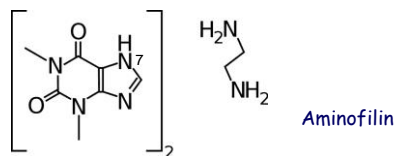


1-metilmokraćna kis.



Paraksantin (84%)
Teobromin (12%)
Teofilin (4%)

Polusintetski derivati teofilina

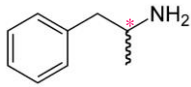


Aminofilin

Etofilin: N7-(2-hidroksietil)teofilin: $N7-CH_2CH_2OH$
Dipofilin: N7-(2,3-dihidroksipropil)teofilin: $N7-CH_2CHOHCH_2OH$
Etamofilin: N7-2-dietilaminoetilteofilin: $(N7-CH_2CH_2N(C_2H_5)_2)$

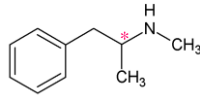
Centralni simpatomimetici

(psihomotorni stimulansi; amini buđenja)



Amfetamin

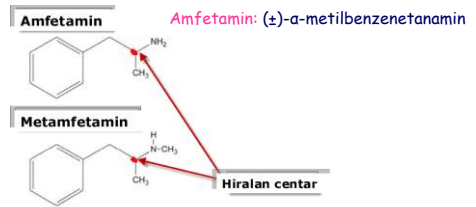
α -metilbenzenetanamin



Metamfetamin

Stimuliše CNS (nesanica, smanjen osećaj umora) i prouzrokuje adrenergičke efekte na periferiji (povećanje frekvencije rada srca, krvnog p, vazokonstrikcija i dilatacija bronhija), psihički efekti.

Než. efekti: emocionalna zavisnost, nemir, halucinacije, samoubilačke i ubilačke tendencije, glavobolja, hipertenzija, aritmije.



Dekstroamfetamin-S (+) izomer: oslobađa NOR i dopamin; za terapiju ADHD, narkolepsije, gojaznosti;
R (-) izomer-nazalni dekongestiv

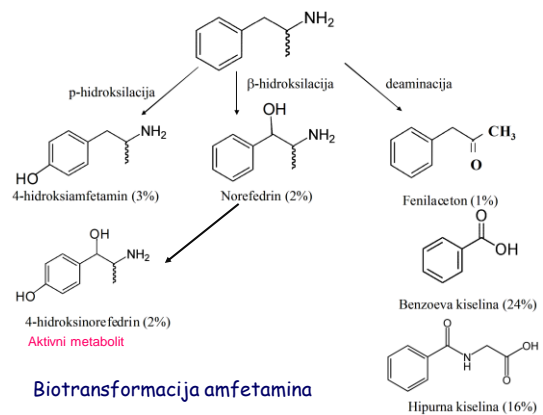
Metamfetamin: S (+) izomer ilegalan, stimulans;
R (-) izomer-nazalni kongestiv

SAR

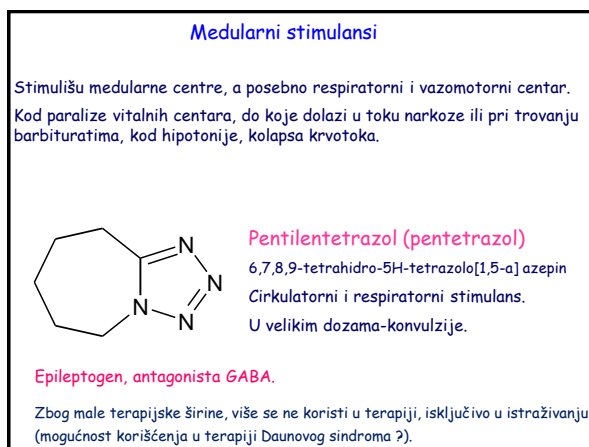
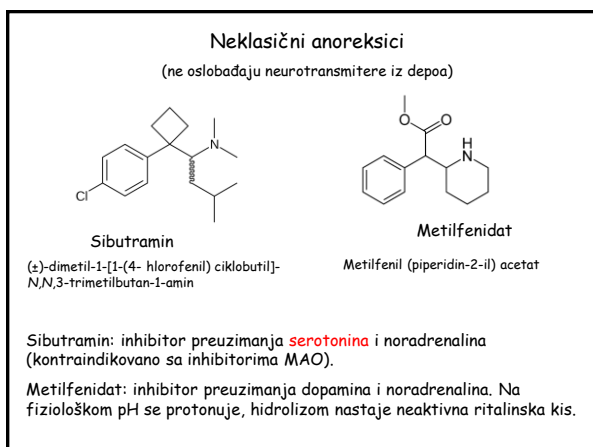
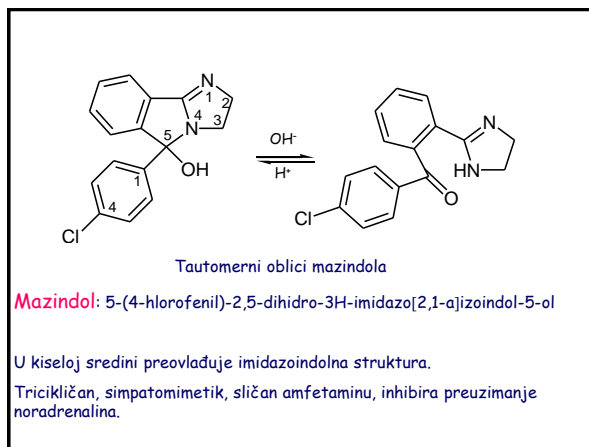
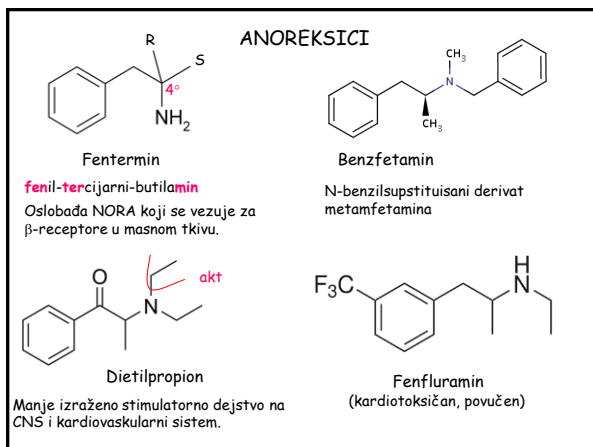
❖ Oksidacija aromatičnog prstena (benzen) ili oksidacija β C-atoma smanjuje aktivnost jer smanjuje mogućnost prelaska iz krvi u CNS.

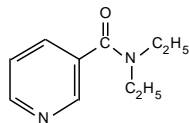
❖ N-metilovanje povećava, a N-dimetilovanje smanjuje aktivnost.

❖ Mono-N-supstituenti veći od metil radikala smanjuju ekscitatorne osobine, ali su dobijena jedinjenja dobri anoreksici.



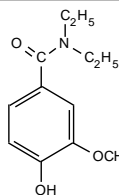
Biotransformacija amfetamina





Niketamid

N,N-dietil-3-piridinkarboksamid

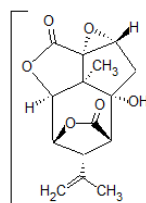


Etamivan

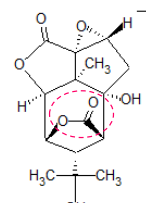
N,N-dietil-4-hidroksi-3-metoksibenzamid

Niketamid: Ima veliku terapijsku širinu. Primenuje se kod otezanog disanja, hroničnog bronhitisa, hipotonije, kolapsa krvotoka.

Etamivan deluje brzo i snažno, ali kratkotrajno. Kod predoziranja barbituratima i hroničnih, obstruktivnih plućnih bolesti.



Pikrotoksinin



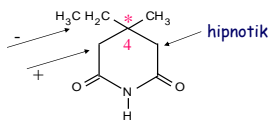
Pikrotin

receptor

Pikrotoksin: ekvimolarna smeša pikrotoksina i pikrotina

"picros"-gorak i "toxicon"-otrov

Antagonista GABA, obsolentni lek.

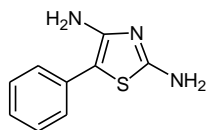


hipnotik

Bemegrid (imid glutarne kiseline)

4-metil-4-etil-2,6-piperidindion

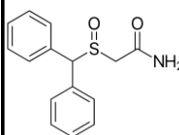
Antidot barbiturata



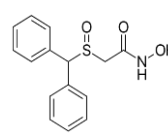
Amifenazol

5-fenil-2,4-tiazoldiamin
Antidot barbiturata i opijata

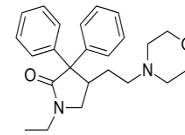
Noviji medularni analgetici: narkolepsija i respiratorni stimulansi.



Modafinil



Adrafinil (pro drug modafinila)



Doksapram

Isključivo za narkolepsiju
meh. nepoznat (↑ konc katehol),
zloupotreba

Meh. nepoznat
Isključivo iv
Sličan niketamidu

Modafinil: (±)-2-(benzhidriksulfonil) acetamid

Doksapram: 1-etil-4-(2-morfolino) etil]-3,3-difenil-2-pirolidinon

Specifični antagonisti depresije izazvane predoziranjem narkotičnih analgetika-Nalorfin; Levalorfan