

OPSTI I LOKALNI ANESTETICI

Dragana Markovic



OPŠTI ANESTETICI

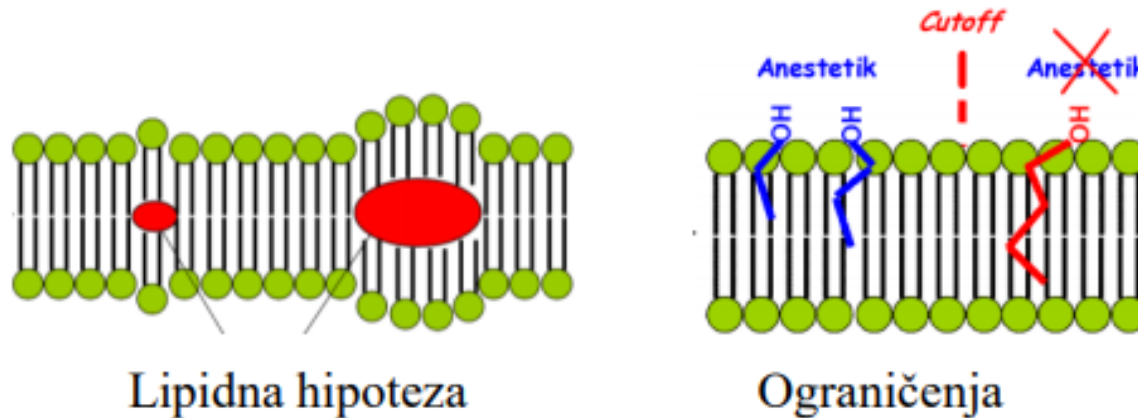
- ❖ Izazivaju reverzibilnu paralizu CNS usled koje dolazi do gubitka svijesti, neosjetljivosti i nepokretljivosti cijelog organizma
- ❖ Prvo iščeznu funkcije velikog mozga (svijest, spontani pokreti), zatim funkcije kičmene moždine (refleksni pokreti), dok vitalni centri treba da ostanu očuvani

Podjela opštih anestetika:

- Inhalacioni (putem udisanja)
- Parapulmonalni (injekcioni)

Lipidna hipoteza

Opšti anestetici su hidrofobna jedinjenja koja se vezuju za lipidni sloj ćelijske membrane, izazivaju njenu dezorganizaciju čime se reverzibilno mijenja funkcija membranskih jonskih kanala



Stereoizomeri pokazuju različito anestetičko djelovanje a imaju sličnu vrijednost $\log P$?

Povećanjem dužine ugljovodoničnog lanca povećava se lipofilnost-očekuje se i veća aktivnost, ali to nije slučaj?

Lipofilnost je neophodan ali ne i dovoljan uslov za anestetičko djelovanje

Inhalacioni anestetici

➤ Cutoff za n-alkane je 10, za cikloalkane je 8

Azotsuboksid (N₂O)

kombinovane anestezije
(zajedno sa halotanom)
stomatologija

etilen (CH₂=CH₂)

acetilen (CH≡CH)

ciklopropan

Diviniletar



Dietiletar (CH₃CH₂-O-CH₂CH₃)

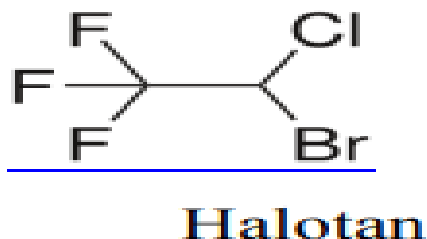
Sa vazduhom-eksplozivnu smještu hidroperoksida
Velika terapijska širina
Ne djeluje depresivno na srce
Nedostatak-djeluje sporo

Hloroform CHCl₃

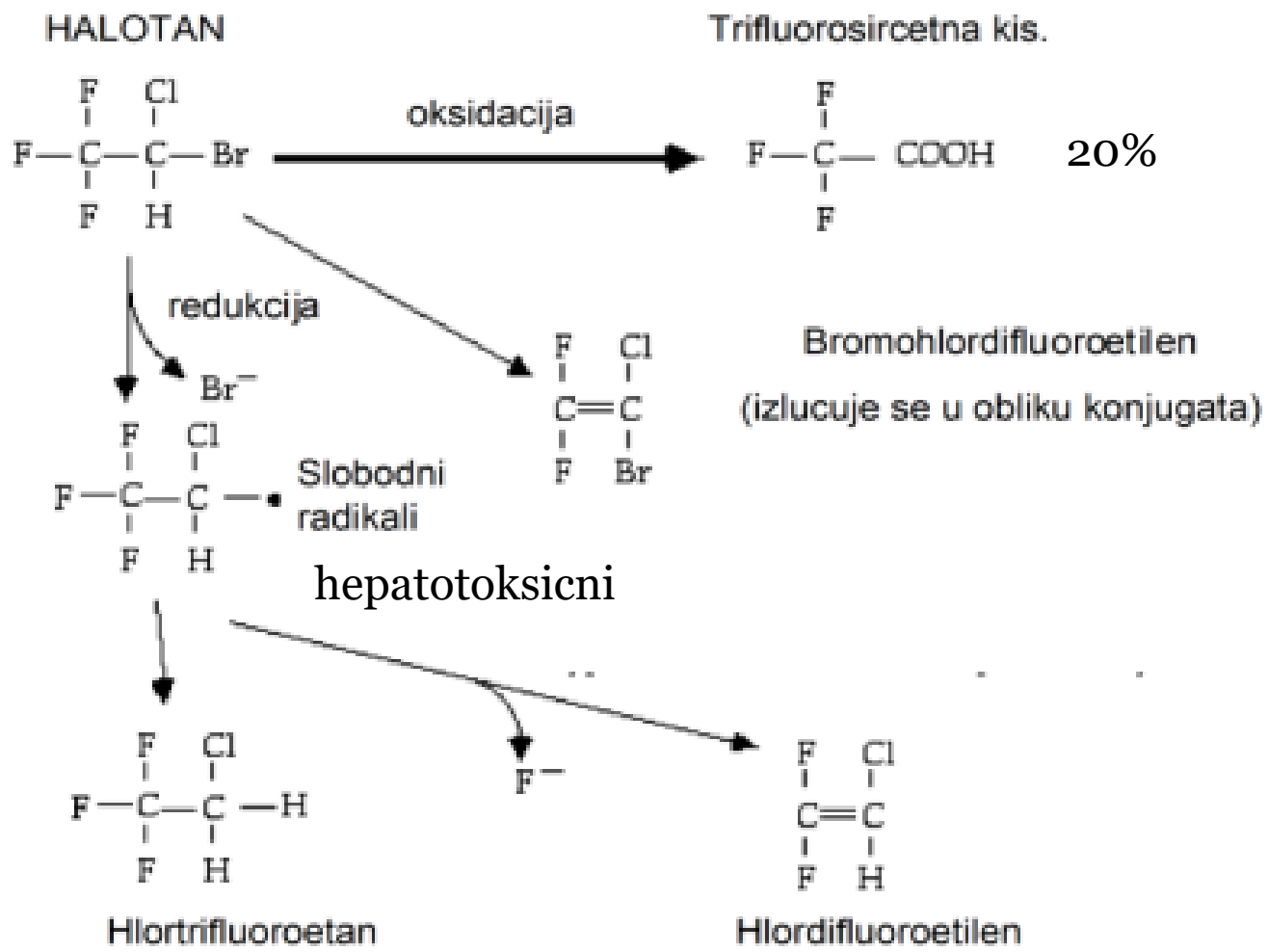
Analgetsko i miorelaksantno delovanje
Hepatotoksičan i kardiotoksičan
Uzan terapijski indeks

Halogenovana jedinjenja

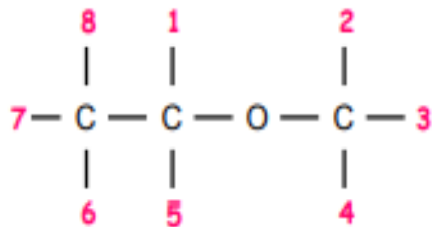
- Stabilnija jedinjenja
- Halogenovanje povećava aktivnost ali se povećava i rizik od srčanih aritmija i to sledećim redom: $F < Cl < Br$
- Prisustvo fluora u strukturu smanjuje zapaljivost halogenovanih ugljovodonika
- Prisustvo dvostruke veze povećava hemijsku reaktivnost i toksičnost
- Potpuno halogenovanje ugljovodonika ili etara kao i halogenovanje terminalne metil grupe smanjuje anestetičku a povećava konvulzivnu aktivnost



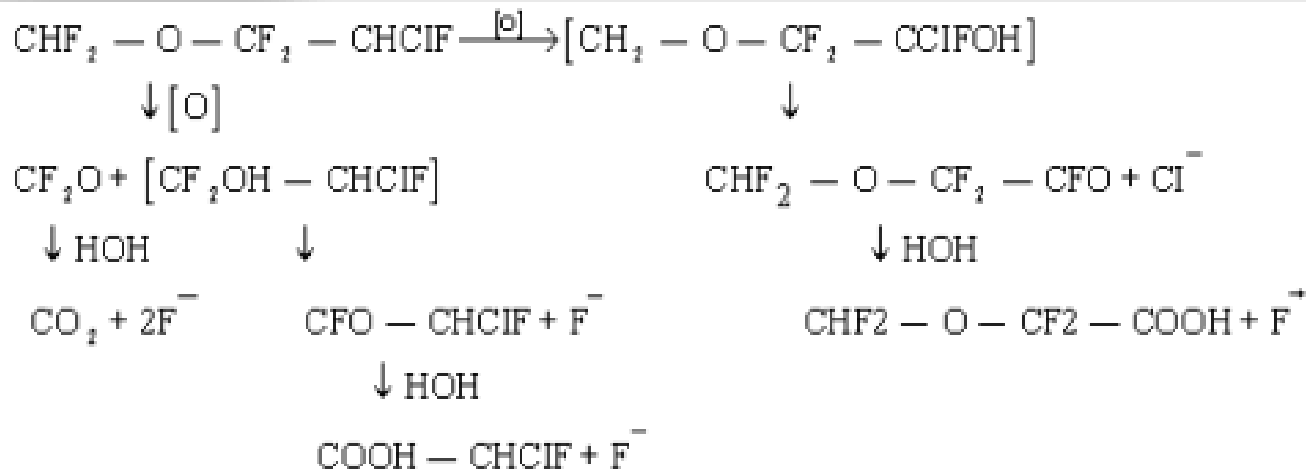
- Nezapaljiv, neeksplozivan
- Jedini je isparljivi opšti anestetik koji sadrži Br
- Tri atoma fluora pojačava aktivnost, isparljivost i hemijsku stabilnost
- Cuva se u tamnim, dobro zatvorenim kontejnerima, uz dodatak timola(stabilizator)
- Za narkozu kod teških operacija jer je 4 puta jači od etra
- Izaziva malignu hipertermiju kod genetski predisponiranih osoba



Metabolizam halotana



Halogenovani etri

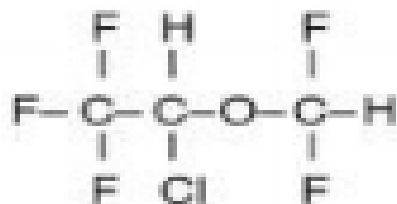


Metabolizam enflurana



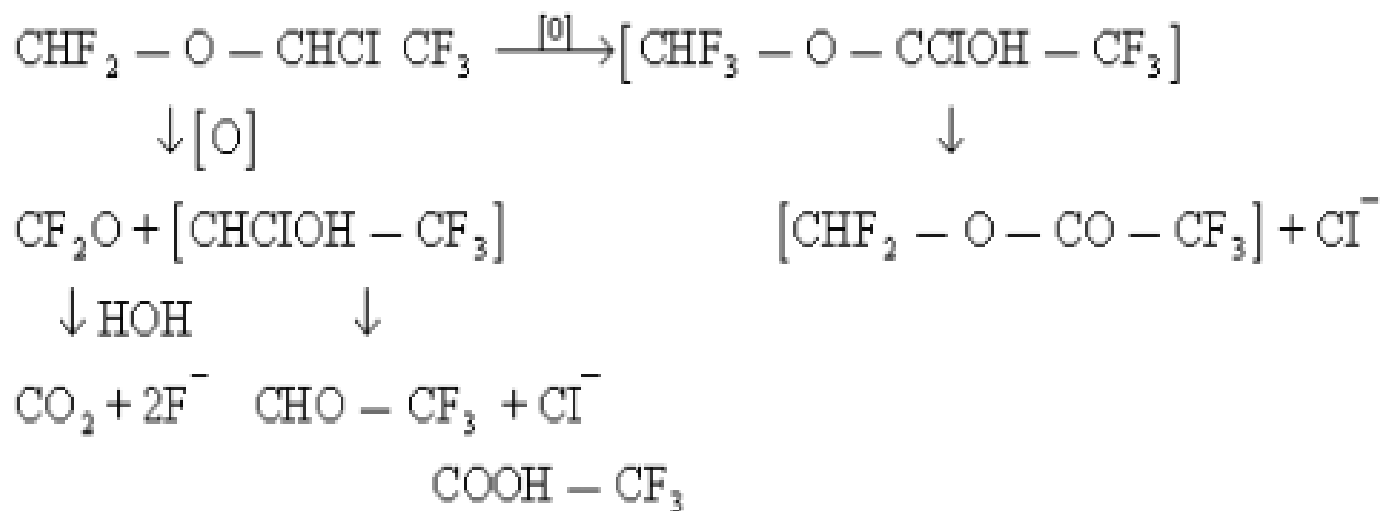
Enfluran

➤ Visoke koncentracije-konvulzija i depresija cirkulatornog sistema

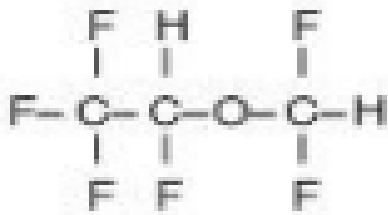


Izofluran

- Strukturni izomer enflurana
- Manje izaziva kardiovaskularne smetnje
- Prouzrokuje kašalj i laringospazam
- Pokazuje minimalnu hepatotoksičnost

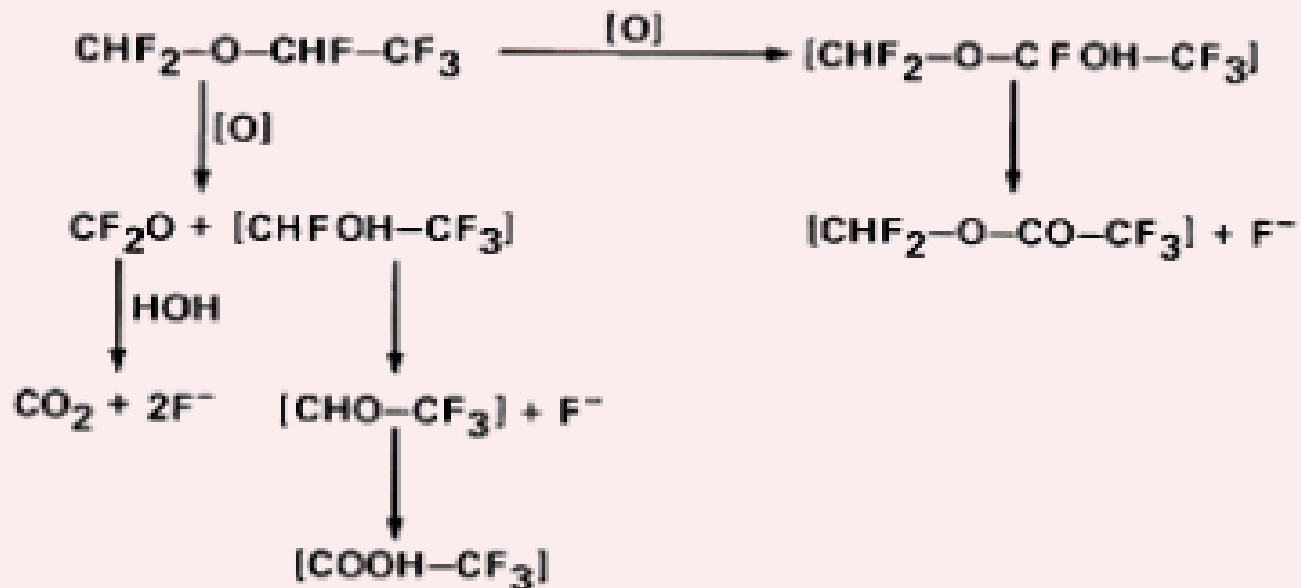


Metabolizam izoflurana

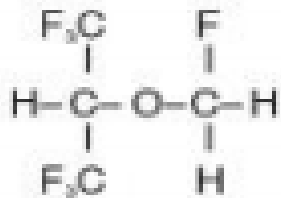


Desfluran

- Cuvati u zatvorenim vaporizatorima
- Nije toksičan

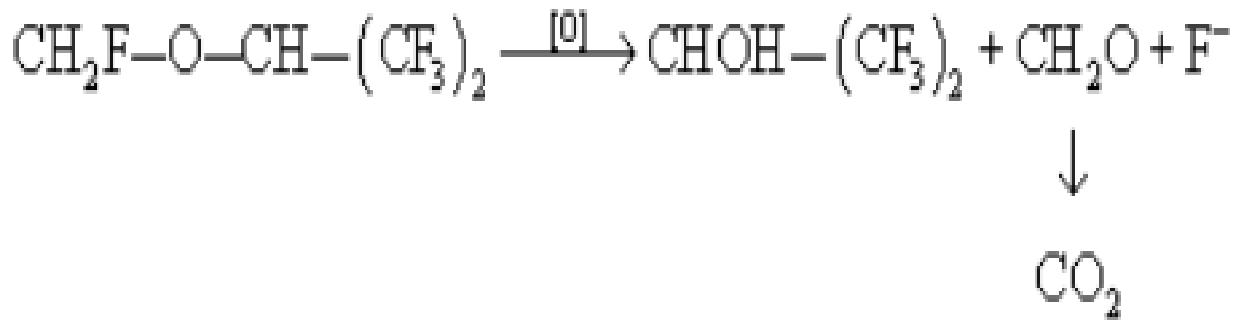


Metabolizam desflurana



Sevofluran

- Sličan je desfluranu po farmakološkom dejstvu, manje rastvorljiv u krvi, djeluje jače i ne iritira respiratorni trakt
- Nefrotoksičnost i hepatotoksičnost mala



Metabolizam sevoflurana

Intravenski (parapulmonalni) anestetici

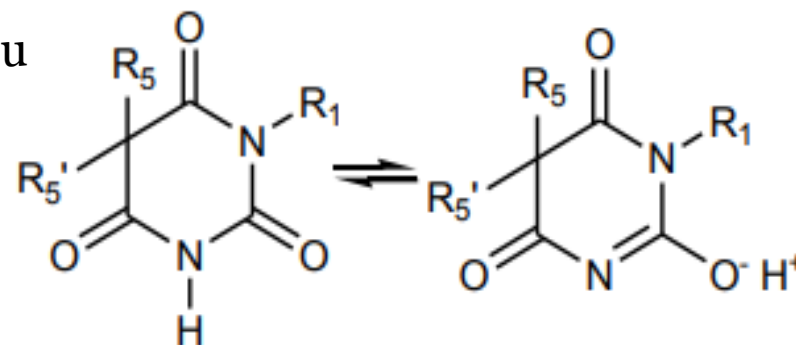
Djeluju veoma brzo, 20 do 30 sekundi nakon intravenske primjene

U premedikaciji anestezije koriste se jedinjenja iz grupe:

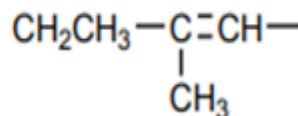
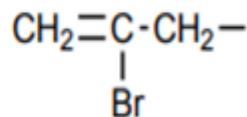
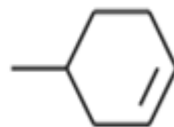
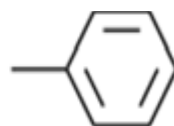
1. barbiturata (kratko i ultrakratko dejstvo)
2. neki benzodiazepini (midazolam)
3. opioidni analgetici (fentanil, alfentanil, sulfentanil, ramifentanil)
4. propofol
5. ketamin
6. etomidat

Trisupstituisani barbiturati

- Nastaju N-1 supstitucijom (smanjena kiselost, molekul asimetričan i manje stabilan)
- Brzo prodiru u CNS i brzo se degradiraju
- Koriste se natrijumove soli

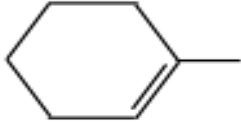


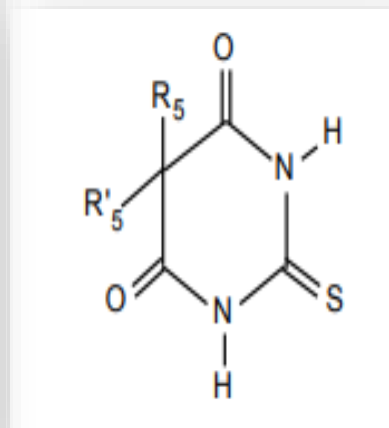
Predstavnici	R1	R5
Femiton	CH3	C2H5
Heksobarbiton	CH3	CH3
Narkobarbiton	CH3	(CH3)2CH-
Metoheksiton	CH3	CH2=CH-CH2-

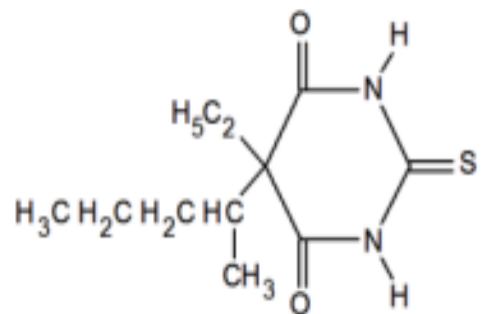


Tiobarbiturati

- Nastaju izosternom zamjenom kiseonika na položaju C2 sumporom
- Ultrakratko dejstvo
- Disupstituisani
- Podliježu reakciji desulfuracije-nastaju barbiturat sa srednje dugim dejstvom

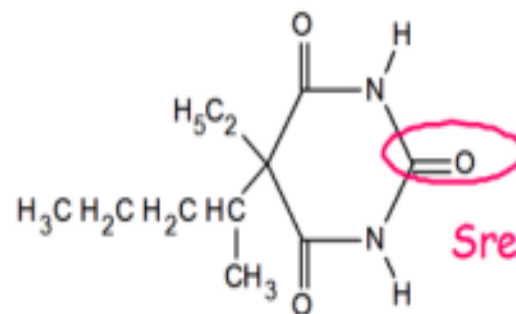
Predstavnic	R5	R'5			
		4	3	2	1
Tiopenton	C ₂ H ₅	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}$			
Tialbiton	$\begin{matrix} 3 & 2 & 1 \\ \text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2- \end{matrix}$				
Tiogenal	H ₅ C ₂ -S-CH ₂ -	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}$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





Tiopenton

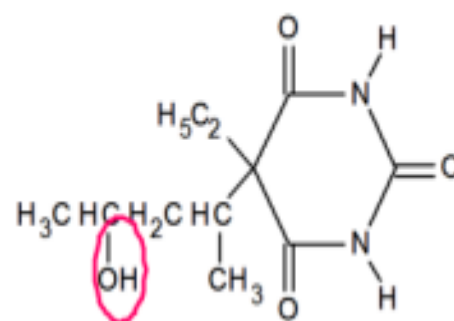
desulfuracija
→
oksidacija



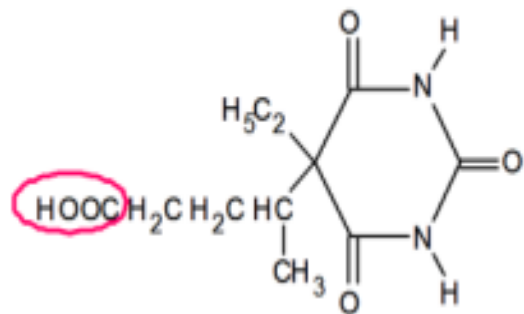
Pentobarbiton

Srednje dugo!

oksidacija
↓

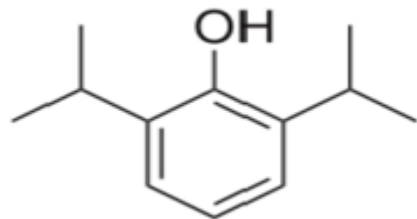


ω-oksidacija
←



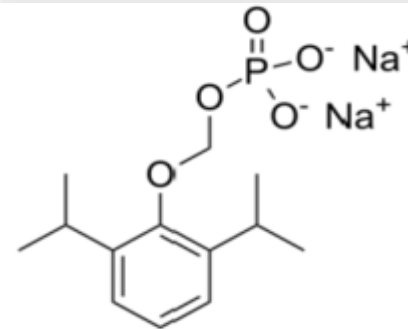
Metabolizam tiopentona

Različite strukture



Propofol

Injekcioni opšti anestetik
Premedikacija i održavanje anestezije
Uljane emulzije
Pozitivan modulator GABAA receptora
Djelovanje propofola se ne može
antagonizovati flumazenilom
Ne pokazuje osobine analgetika

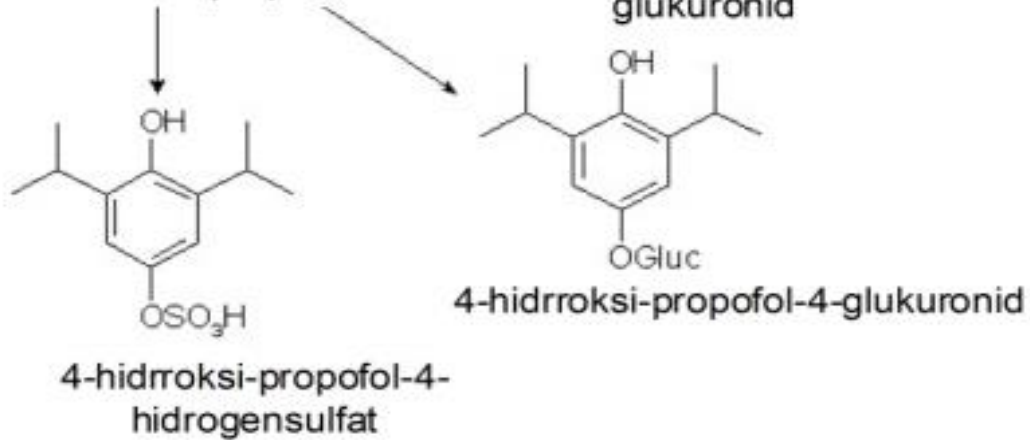
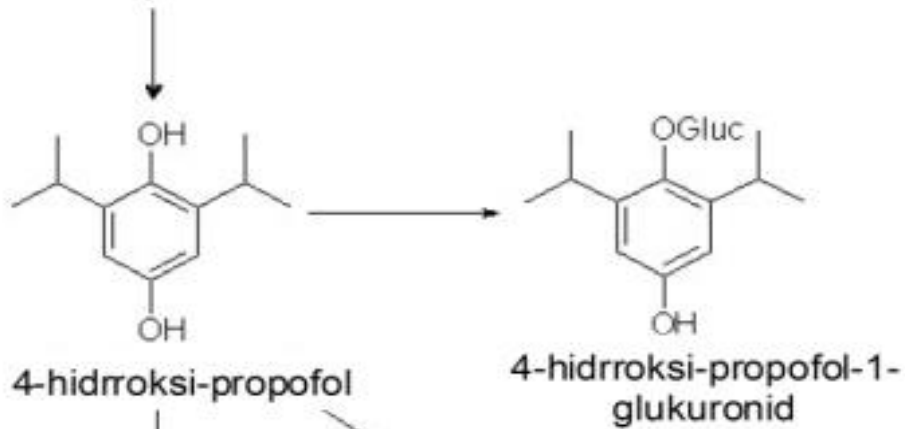
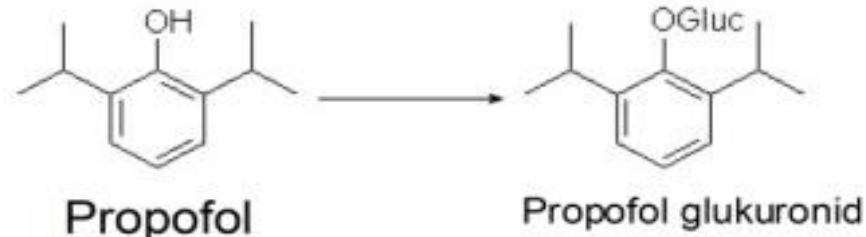


Fospropofol

Pro drug propofola (fosfataza)

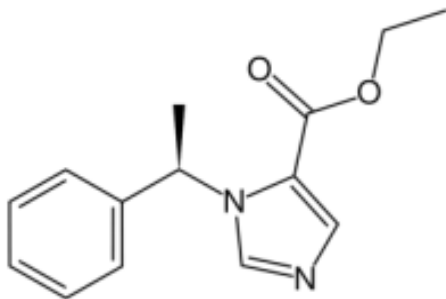
Prednosti:

- manji bol na mjestu intravenske aplikacije
- manja mogućnost razvoja hiperlipidemija

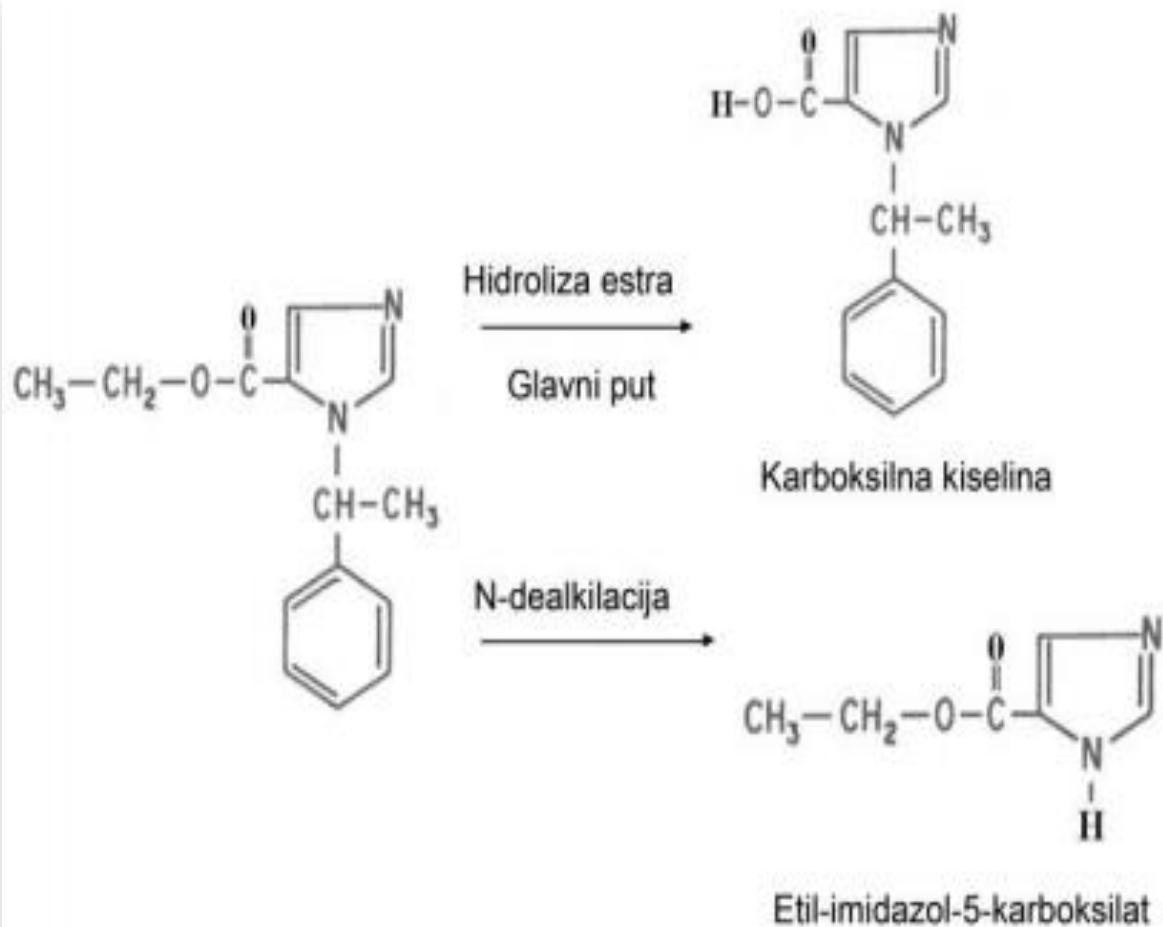


Metabolizam propofola

Etomidat

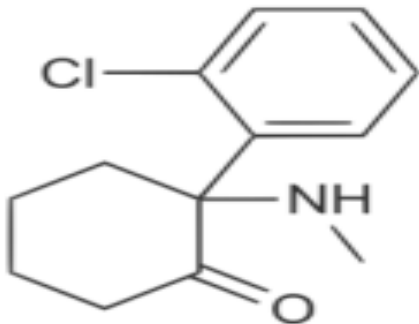


- Kratko djelujući intravenski anestetik
- Pozitivni modulator GABAA receptora
- Koristi se u obliku rastvora sa propilenglikolom
- Ima jedan stereogeni centar
- U prometu se nalazi u obliku aktivnijeg R (+) stereoizomera
- Ima brz početak dejstva (30 do 60 s)
- Djelovanje traje 3-5 min (hidroliza estra)
- Etomidat reverzibilno inibira 11- β -hidroksilazu u srži nadbubrežne žlezde i smanjuje sintezu kortikosteroida

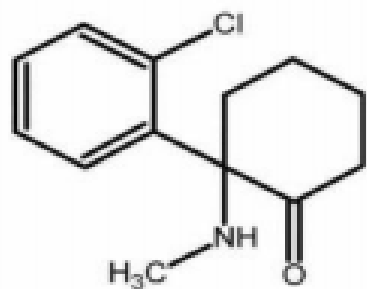


Metabolizam etomidata

Ketamin

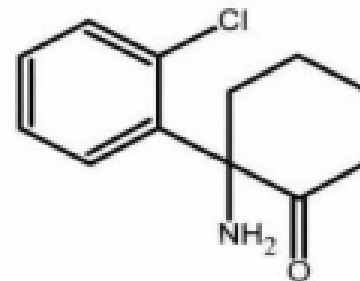


- Brzodjelujući injekcioni anestetik
- Nekompetitivni antagonista NMDA receptora-sprečava se ulazak kalcijuma u ćeliju i oslobadjanje ekscitatornog neurotransmitera (glutamata)
- Vezuje se i za opioidne receptore
- Trajanje anestetičkog dejstva je relativno kratko (10-25 minuta)
- Ima jedan hiralan centar
- S (+) izomer je dva do tri puta jači analgetik od R (-) izomera
- Racemat
- Pokazuje djelovanje analgetika, anestetika, ima halucinogene osobine, izaziva povećanje krvnog pritiska i bronhodilataciju



Ketamin

N-dealkilacija
→



Norketamin

Lokalni anestetici

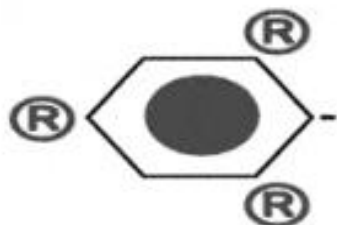
- ❖ Lokalni anestetici-izazivaju reverzibilnu paralizu perifernih senzitivnih nerava i prolaznu neosetljivost na mjestu primjene, pri potpuno očuvanoj svijesti
- ❖ Blokiraju voltažno-zavisne jonske kanale za natrijum čime se sprečava ulazak natrijuma u ćeliju, stvaranje akcionog potencijala i blokiraju nervnu provodljivost
- ❖ Prokain, prvi sintetski lokalni anestetik
- ❖ Sintetisano nekoliko hiljada novih jedinjenja, oko 20 jedinjenja se klinički korsti

Veza struktura-dejstvo

Struktura se sastoji iz tri dijela:

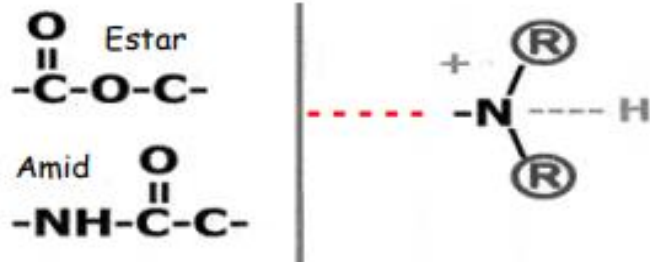
- Lipofilnog
- Središnjeg niza koga čini funkcionalna grupa (estar ili amid) koja je preko ugljovodonika vezana za
- Amino grupu (najčešće tercijarni amin)

Lipofilni deo



Rastvorljivost u lipidima,
prolaz kroz membrane

Hidrofilni deo



Vezivanje za receptor,
3-manja iritacija, 2-duže

----- ugljovodonični niz

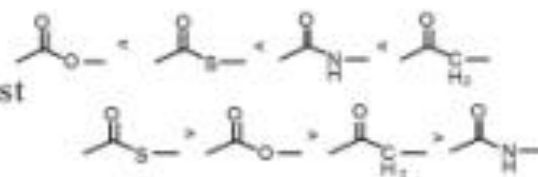
SAR

Može biti karbociklus, heterociklus



Znacajno za stabilnost. Određuje dužinu delovanja.

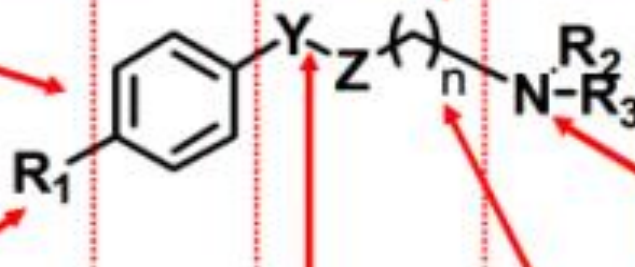
Aktivnost



Lipofilni deo

središnji deo

Hidrofilni deo



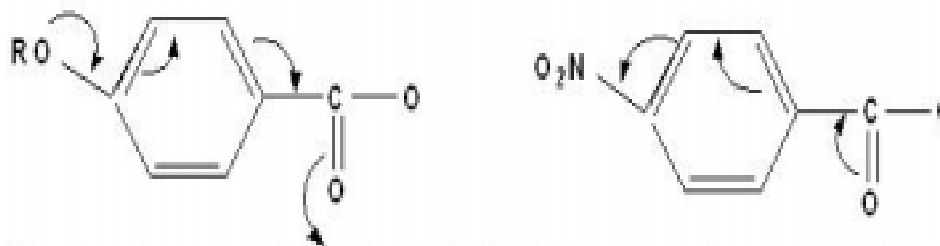
Elektron-donor grupe u o- i p-
povećavaju aktivnost.
Elektron-akceptori smanjuju
Aktivnost.

Najčešće tercijarni amin
(pirolidin, piperidin
morfolin). pKa 7.5~7.9,
Jonizovan na fiziološkom
pH

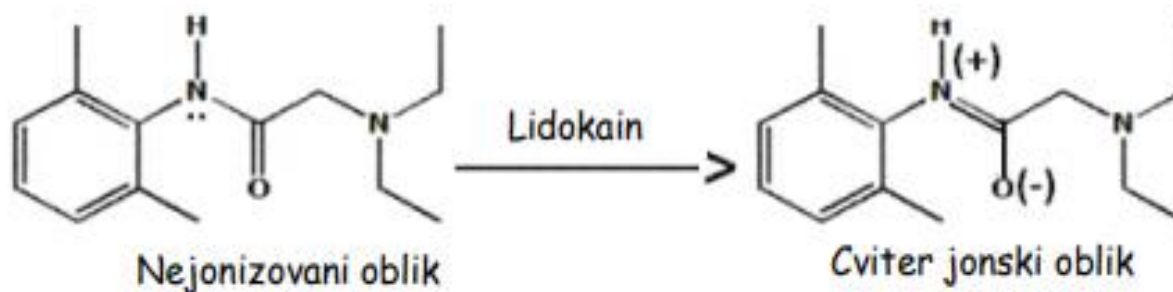
2-3 C atoma optimalno

Uvodjenje -CH₂, -O- između fenil i karbonylne grupe smanjuje mogućnost
gradjenja cviter jona, smanjuje aktivnost. Amidska grupa zadržava mogućnost
Gradjenja cviter jona.

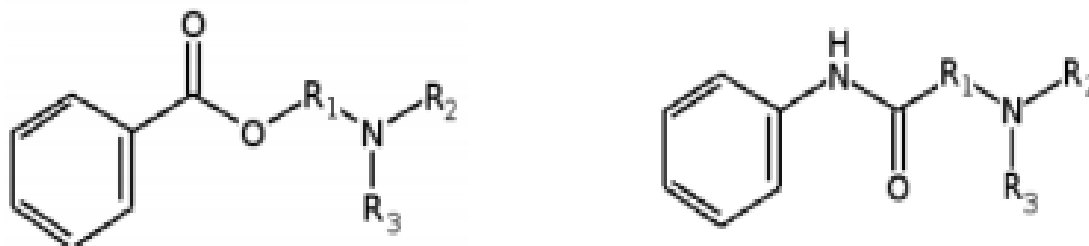
Elektron-donorske i elektron-akceptorske grupe



Građenje cviter jona



- ❖ Karbonilna grupa direktno vezana za Ar prsten omogućava građenje cviter jona
- ❖ Uvođenjem jednog C atoma ili O između Ar prstena i karbonilne grupe onemogućava građenje cviter jona (smanjenja aktivnosti)
- ❖ N vezan za Ar prsten i dalje zadržava sposobnost građenja cviter jona.



Struktura aminoestara i aminoamida

Aminoestri-lipofilan, aromatičan dio-direktno vezan za karbonilnu grupu

Aminoamidi- 2,6-dimetilfenil grupa vezana za karbonilnu grupu preko amino grupe

Estarska i amidska funkcionalna grupa su bioizosteri (slična veličina, oblik i elektronska struktura, slično se vezuju za proteine plazme)

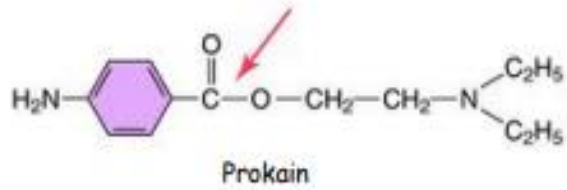
Razlikuju se po stabilnosti

Estri češće izazivaju alergijske reakcije (PABA)

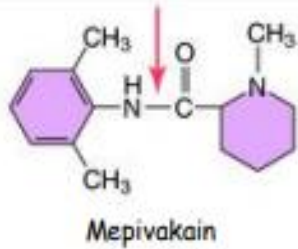
Estarske lokalne anestetike ne treba koristiti kod pacijenata koji su na terapiji sulfonamidima

Hidroliza

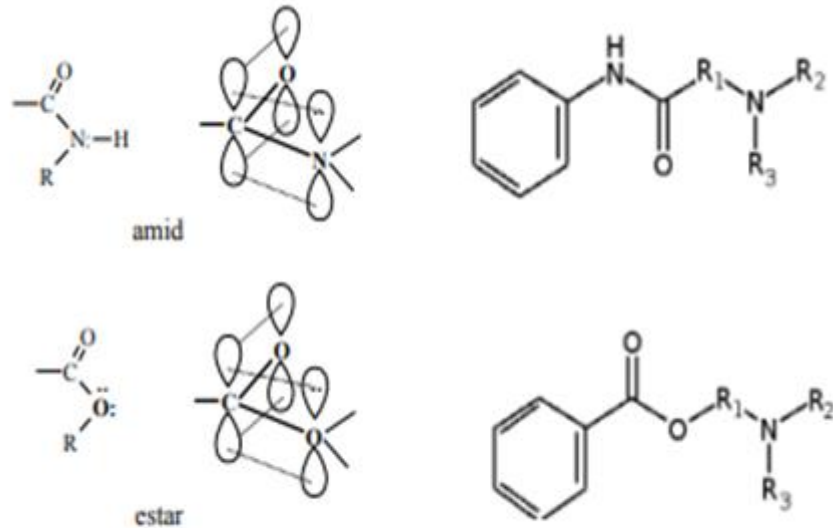
Estri



Amidi



Stabilnost estara i amida



Lokalni anestetici su slabe baze

Aktivnost lokalnih anestetika je funkcija

- 1) njihove lipofilnosti
- 2) vezivanja za proteine plazme (više vezivanje sporiji je početak djelovanja)
- 3) procenta jonizacije na fiziološkom pH
- 4) vazodilatacije - ova jedinjenja se koriste sa vazokonstriktorima (najčešće adrenalinom -usporava apsorpciju u krvotok, produžuje djelovanje i smanjuju toksično sistemsko djelovanje)

Acidoza, posledica inflamacije može u velikoj mjeri da smanji djelovanje lokalnih anestetika

Toksičnost lokalnih anestetika se objašnjava djelovanjem na natrijumove i kalijumove kanale ćelija srca, nikotinske holinergičke receptore (na nervno-mišićnoj ploči) i na nervne ćelije CNS

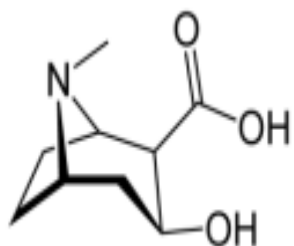
Idealan anestetik bi trebalo da reverzibilno blokira nervnu provodljivost, ima malu sistemsku toksičnost, brz početak djelovanja, da bude rastvorljiv u vodi i da su vodeni rastvori stabilni

Podjela:

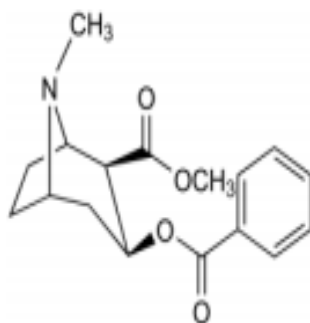
❖ Prirodni proizvodi

❖ Sintetski lijekovi

Prirodni lokalni anestetik-kokain



Ekgonin



Kokain

vazokonstriktorne osobine

bis ester ekgonina, metanola i benzojeve kiseline

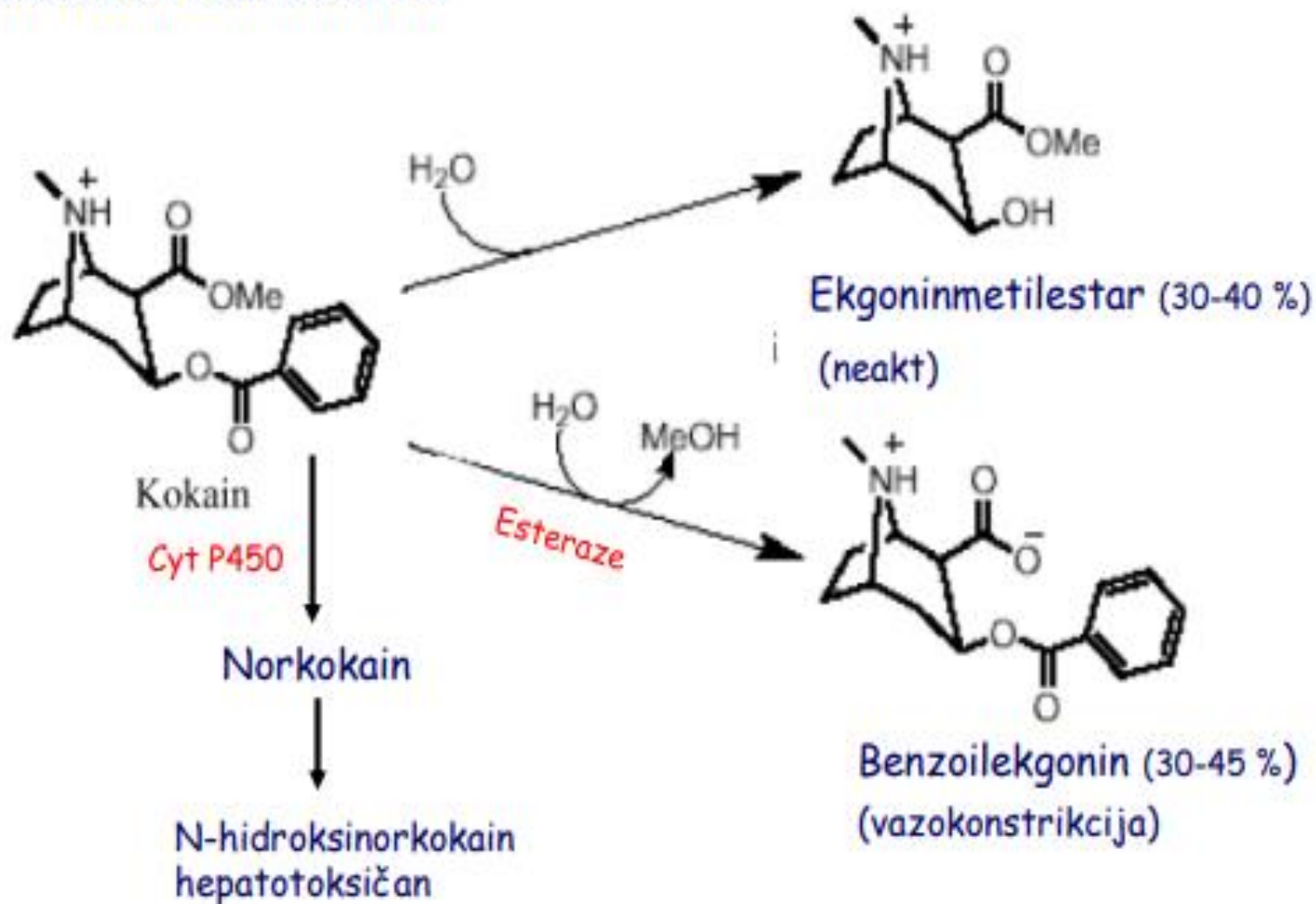
Za lokalno anestetičko dejstvo je važno da ekgonin bude esterifikovan aromatičnom kiselinom (benzojeva)

Ako se esterifikuje 3β -OH sa aromatizovanom kiselinom (bademova), dobija se midrijatik

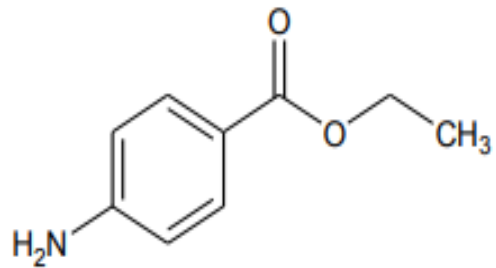
Kokain je toksičan, dovodi do snažne fizičke zavisnosti; kardiotoksičan je (zbog vazokonstriktornih osobina)

Kokain je poslužio kao model (prototip) za dobijanje sintetskih lijekova

Metabolizam kokaina



Sintetska jedinjenja, estri

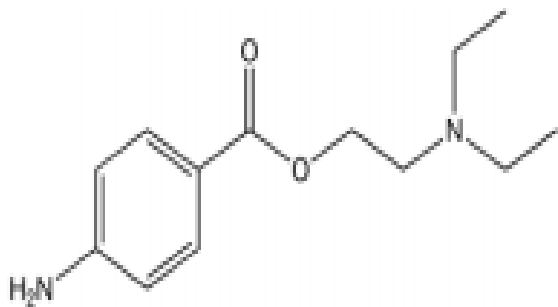


Benzokain

ne sadrži tercijarni amin

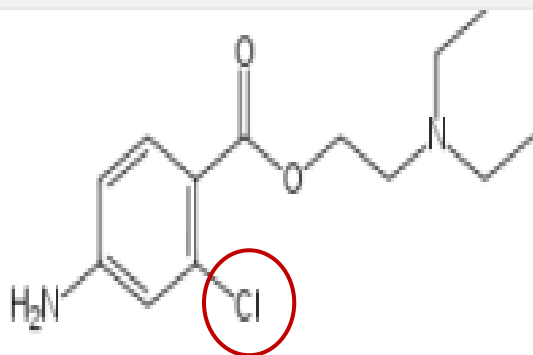
pKa benzokaina je 3,5

Na fiziološkom pH prisutan u nejonizovanom, nerastvornom obliku



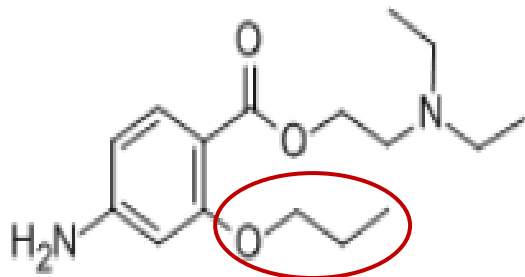
Prokain

- jača baza od benzokaina (pKa 8,8)
- gradi rastvorne soli hidrohloride (neutralno) – parenteralno
- prokain-hidrolizuje- PABA (alergijske reakcije i inkopatibilija sa sulfonamidima)

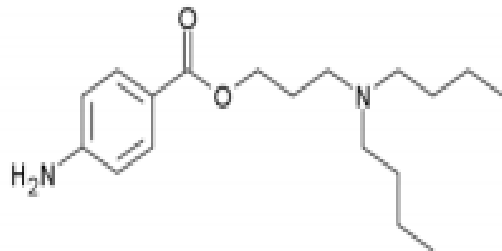


Hlorprokain

- derivat prokaina koji u o položaju sadrži hlor (elektron akceptorsku grupu)
- estarska funkcionalna grupa podložnija hidrolizi
- brži metabolizam i kraće vrijeme djelovanja



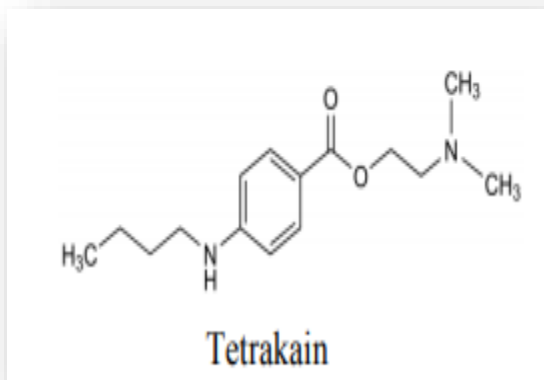
Propoksikain



Butakain

- u orto položaju sadrži propiloksi radikal (elektron donorsku grupu)
- povećava lipofilnost, smanjuje elektrofilnost C atoma karbonilne grupe i stabilizuje estarsku funkcionalnu grupu prema reakciji hidrolize
- brži početak djelovanja i duže djelovanje

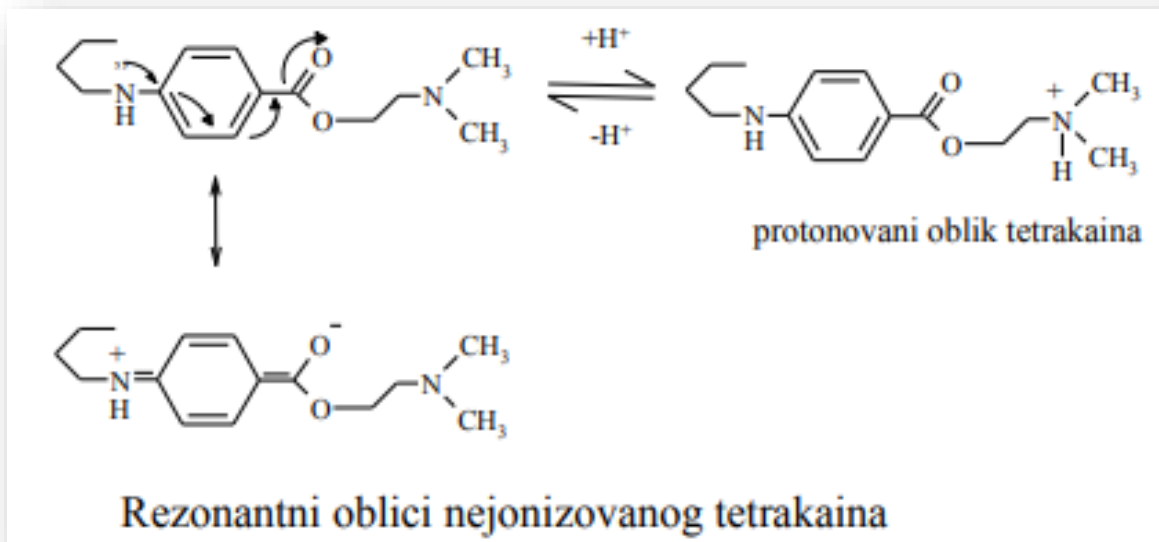
Radikal od 3 C atoma u središnjem nizu i dibutil radikali tercijarnog amina povećavaju lipofilnost jedinjenja



➤ najviše korišćen analog prokaina

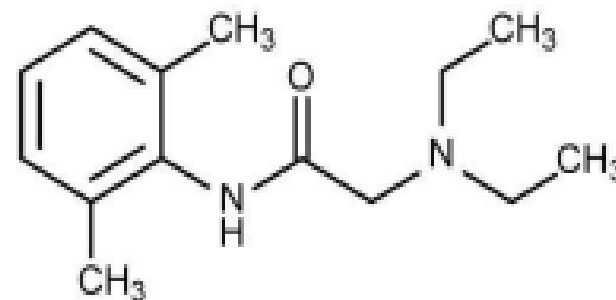
➤ aktivniji od prokaina-N-butil radikal povećava lipofilnost jedinjenja

N-butil radikal induktivnim efektom omogućava nastanak rezonantnih struktura koje se mogu vezati za receptorski protein



Sintetska jedinjenja, anilidi

- Bioizosternom zamjenom estarske funkcionalne grupe amidskom-stabilnija jedinjenje-duže dejstvo
- Antiaritmijsko djelovanje kada se koriste parenteralno u subanestetskim dozama



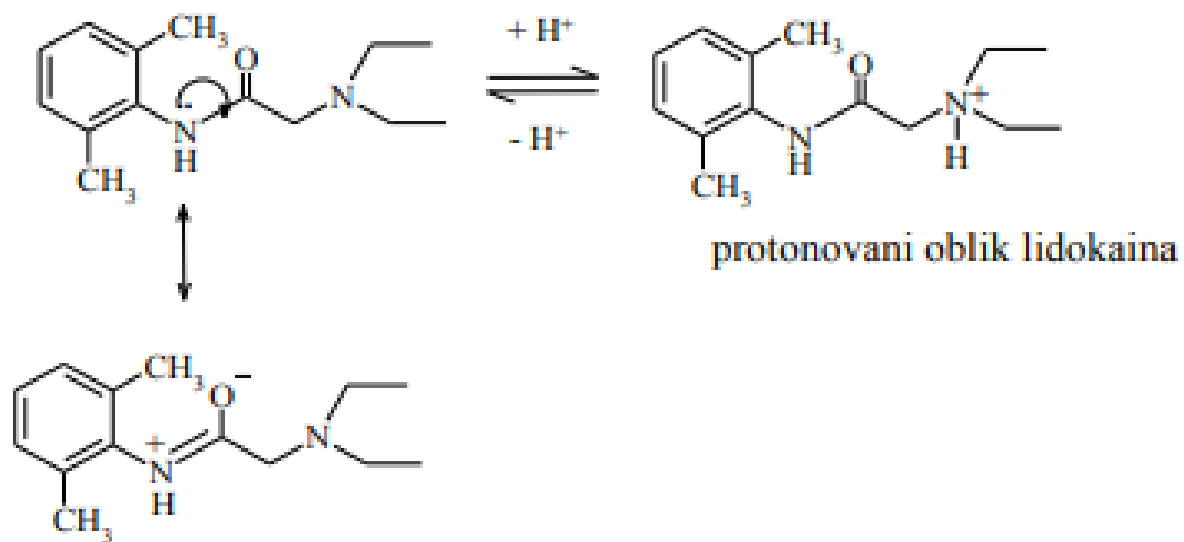
Lidokain

Tercijarni amin lidokaina ima pKa 7,8

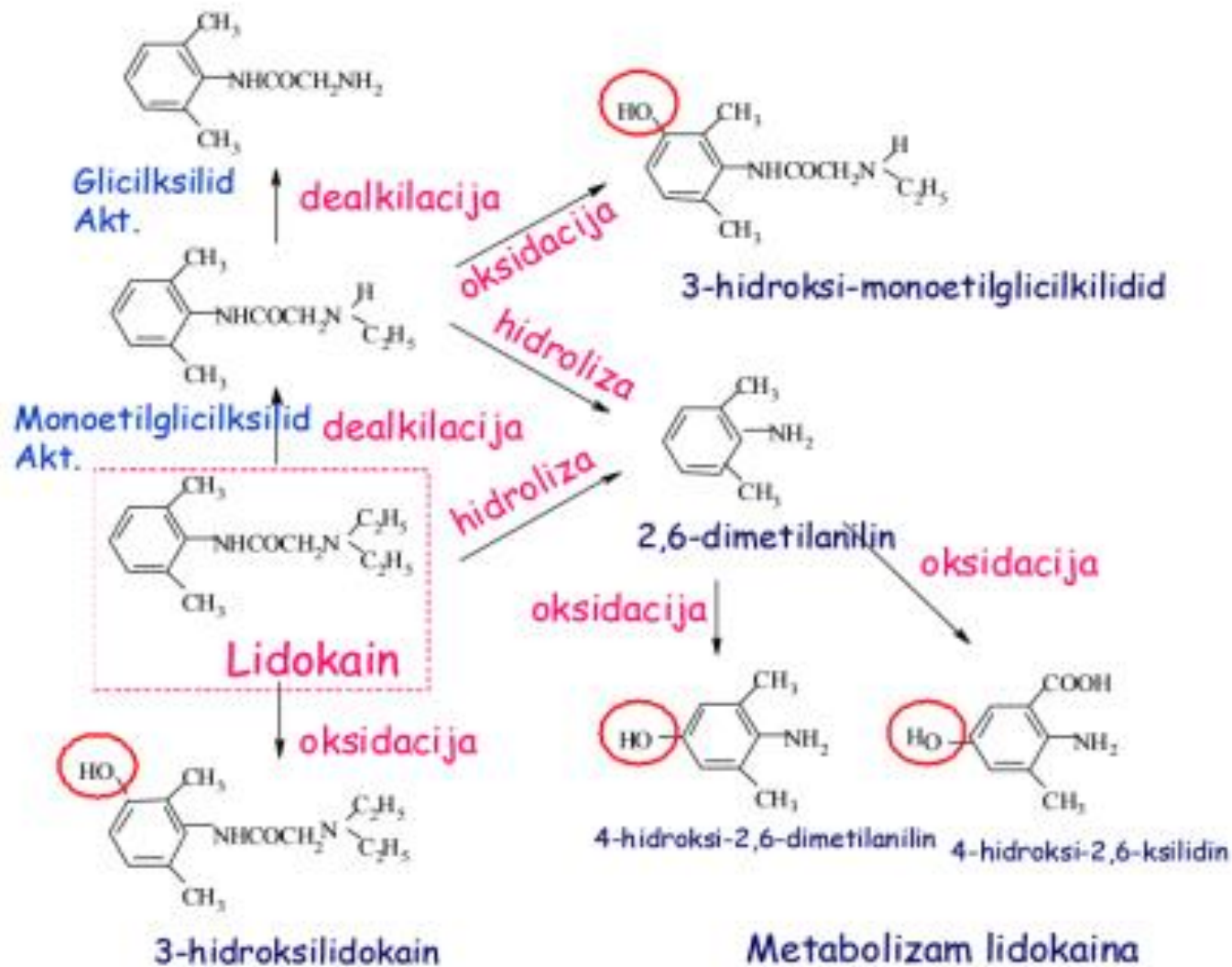
Koristi se u obliku soli hidrohlorida

Dva puta aktivniji lokalni anestetik od prokaina

Dvije metil grupe u orto položaju predstavljaju sternu smetnju enzimima i usporavaju hidrolizu

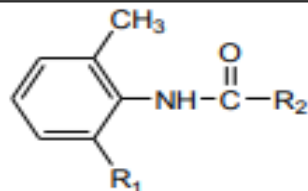


Rezonantni oblici nejonizovanog lidokaina



Metabolizam lidokaina

Analozi lidokaina



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-

➤ **Mepivakain**-tercijarni amin dio piperidinskog ciklusa

Ima jedan stereogeni centar, aktivni je S stereoizomer (racemata)

Primarna reakcija biotransformacije je N-dealkilacija i C-H oksidacija (nastaju 3 i 4 fenoli koji se izlučuju u obliku konjugata sa glukuronskom kiselinom)

➤ **Etidokain** je najaktivniji anestetik amidskog tipa

Razlikuje se od lidokaina po dužini ugljovodonika i dužini radikala na tercijarnom aminu (povećanje lipofilnosti, brzine početka djelovanja i aktivnosti). Koristi se za epiduralnu anesteziju

➤ **Bupivakain** od mepivakaina se razlikuje po dužini alkil radikala na piperidinskom azotu.

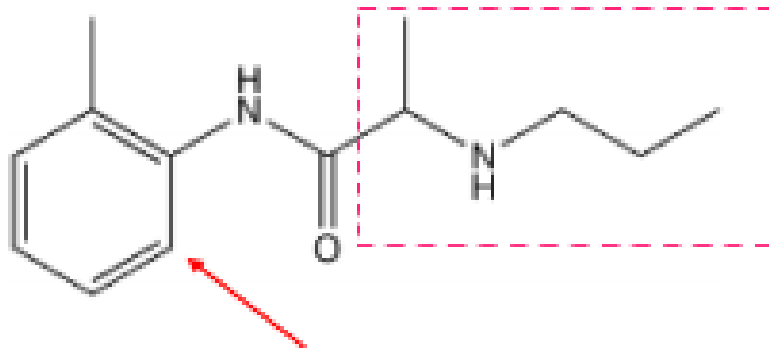
Uvodjenjem butil radikala povećava se lipofilnost, aktivnost i dužina djelovanja ali i kardiotsičnost (hipotenzija i bradikardija)

Ima jedan hiralan C atom; veću toksičnost pokazuje R stereoizomer od S

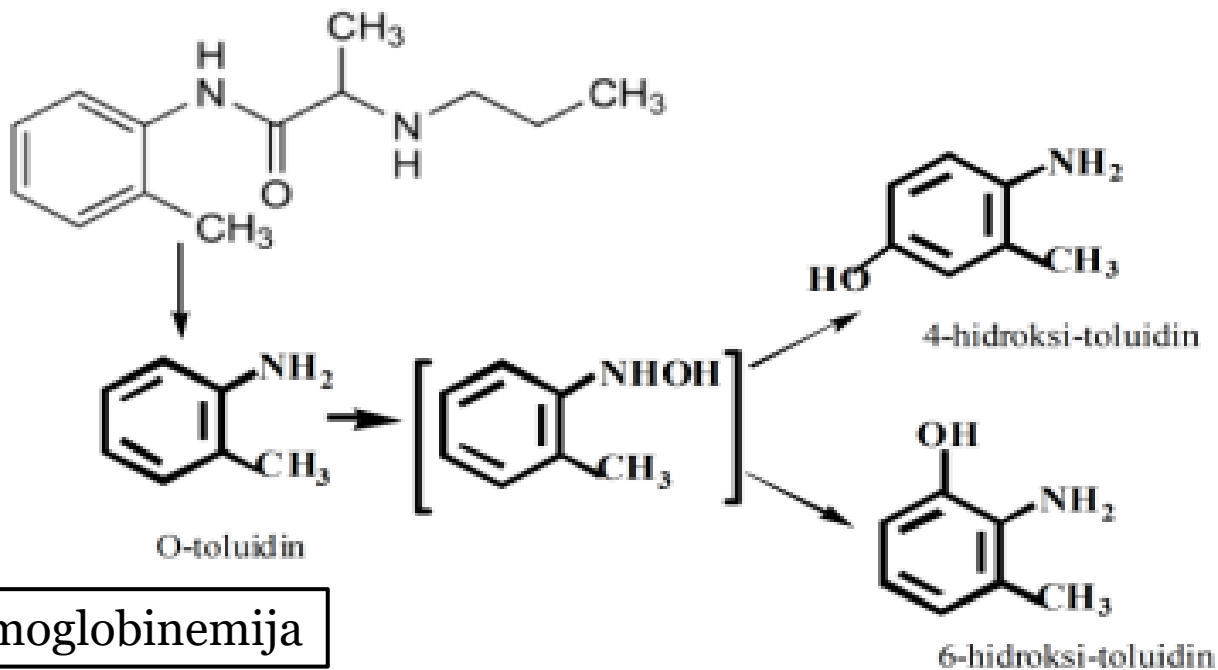
➤ **Levobupivakain** je čist S enantiomer bupivakaina koji ne podliježe metaboličkoj inverziji u R izomer. Pokazuje manju CNS i kardiotsičnost

Prilokain je orto monosupstisuani amidski derivat

Brže podliježe metabolizmu i zbog toga pokazuje malu CNS toksičnost i kraće djelovanje od lidokaina



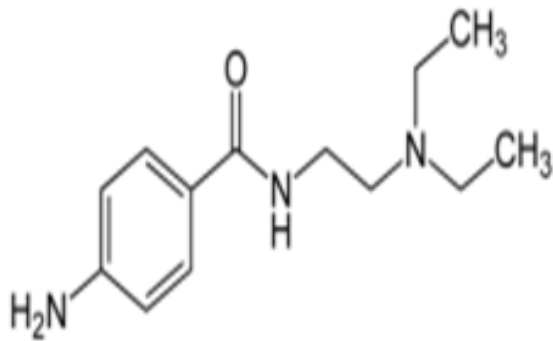
Prilokain



Metabolizam prilokaina

U manjoj mjeri su prisutne reakcije C-H oksidacije benzenovog prstena pri čemu nastaje 4-hidroksi-prilokain koji nakon hidrolize amida takodje daje 4-hidroksi toluidin

Sintetska jedinjenja, amidi

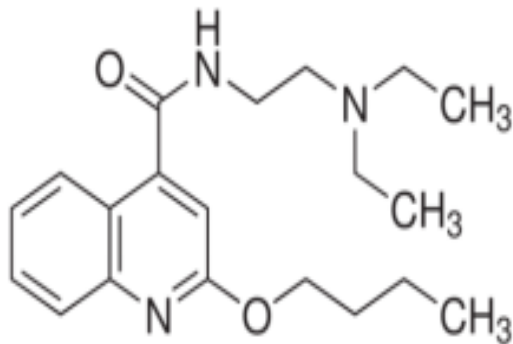


Prokainamid

Nastaje izosternom zamjenom -O- sa -NH -
u molekulu prokaina

Koristi se so, hidrohlorid

Slabiji je od prokaina. Antiaritmik



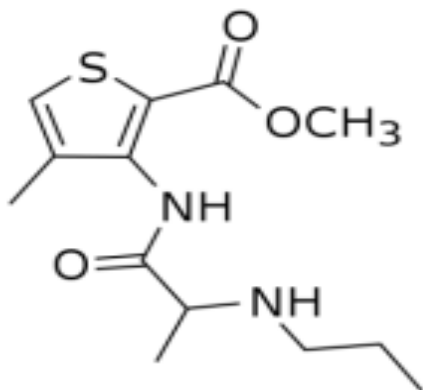
Dibukain

Amid hinolin-4-karboksilne kiseline

Koristi se kod manjih bolova (opekotine od sunca, hemoroidi). Koristi se u obliku krema i masti . Ekstremno je toksičan ako se unese per os

Podliježe reakcijama oksidacije hinolinskog prstena, alkil radikala bočnog lanca i N-dealkilaciji

Kartikain



Benzen je izosterno zamjenjen tiofenom (hidrofilniji)

Prisutni propilaminski radikal povećava lipofilnost pa kartikain ima brz početak djelovanja (kao lidokain)

Estar i amid (brzo podliježe hidrolizi pri čemu nastaje neaktivna kiselina pa se kartikain smatra bezbjednim lokalnim anestetikom čak i pri velikim dozama)

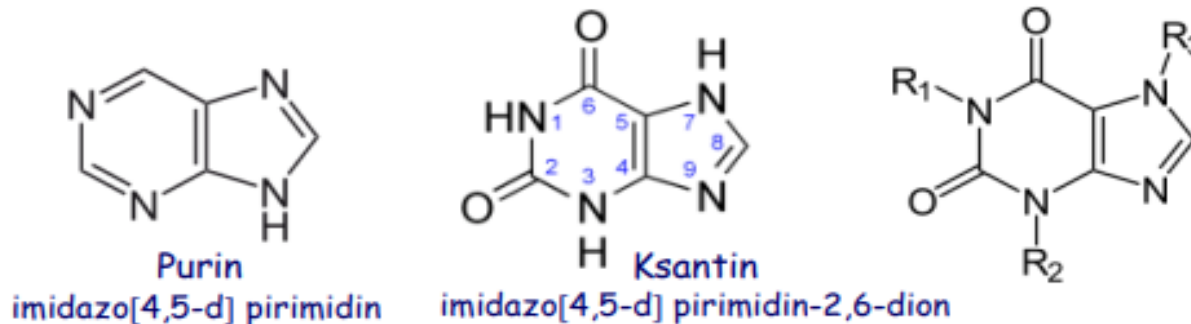
Analeptici

- ❖ Analeptici su lijekovi koji se koriste za stimulisanje CNS-a, oživljavanje krvotoka i disanja, a ne utiču na druge organe
- ❖ Analeptici antagonizuju djelovanje depresora CNS-a

Prema mjestu djelovanja dijele se na:

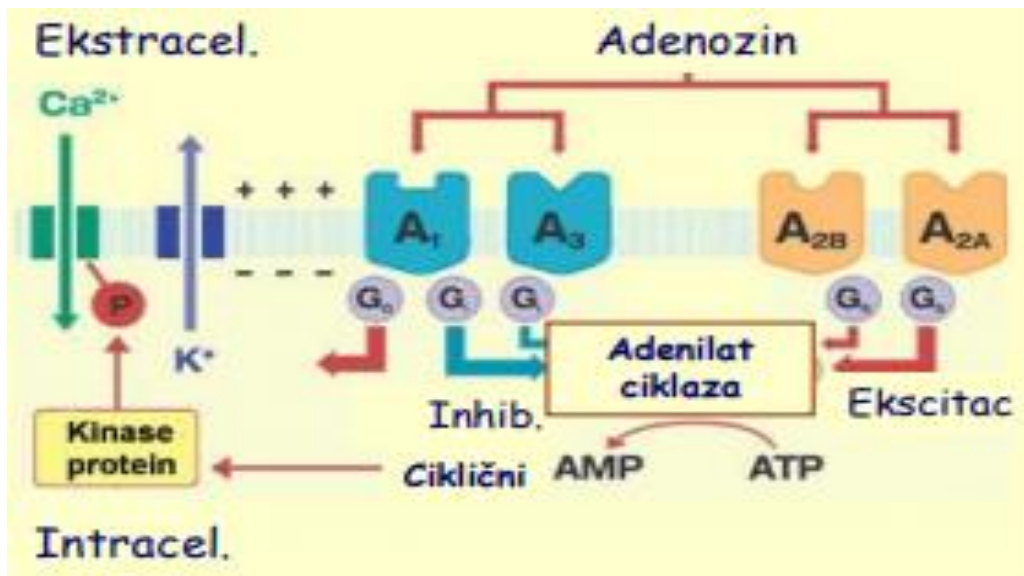
- kortikalne (cerebralne)-metilksantini (kofein, teofilin, teobromin), amfetamin i inhibitori MAO
- medularne stimulanse-pentazol, niketamid, pikrotoksin i bemegrid

Kortikalni stimulansi CNS (metilksantini)



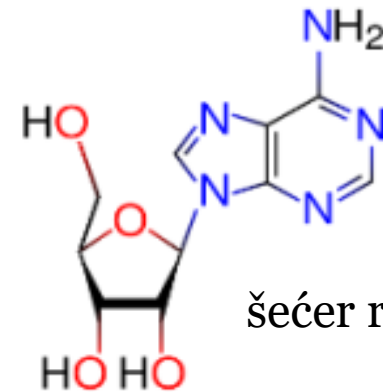
Naziv	R ₁	R ₂	R ₃
Kofein	CH ₃	CH ₃	CH ₃
Teofilin	CH ₃	CH ₃	H
Teobromin	H	CH ₃	CH ₃

Metilksantini stimulišu koru velikog mozga, smanjuju pospanost, povećavaju psihomotornu izdržljivost. U velikim dozama stimulišu produženu moždinu i pojačavaju disanje. Pojačavaju snagu kontrakcije srca, ubrzavaju srčani rad i povećavaju minutni volumen srca. Veće doze mogu izazvati ekstrasistole, a ponekad i aritmiju



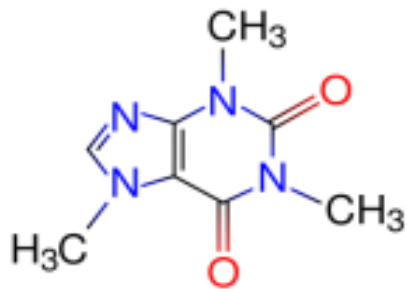
ADENOZIN

purinska baza



šećer riboza

- Adenozin ima značajnu ulogu u procesu prenosa energije (ATP), u ćelijskoj komunikaciji (cAMP) i pokazuje inhibitorni efekat na nivou CNS
- Metilksantini djeluju tako što antagonizuju djelovanje adenozina na adenozinskim receptorima (A₁ i A_{2A})-smanjuju njegovo inhibitorno djelovanje (povećana aktivnost neurotransmitera dopamina i glutamata)



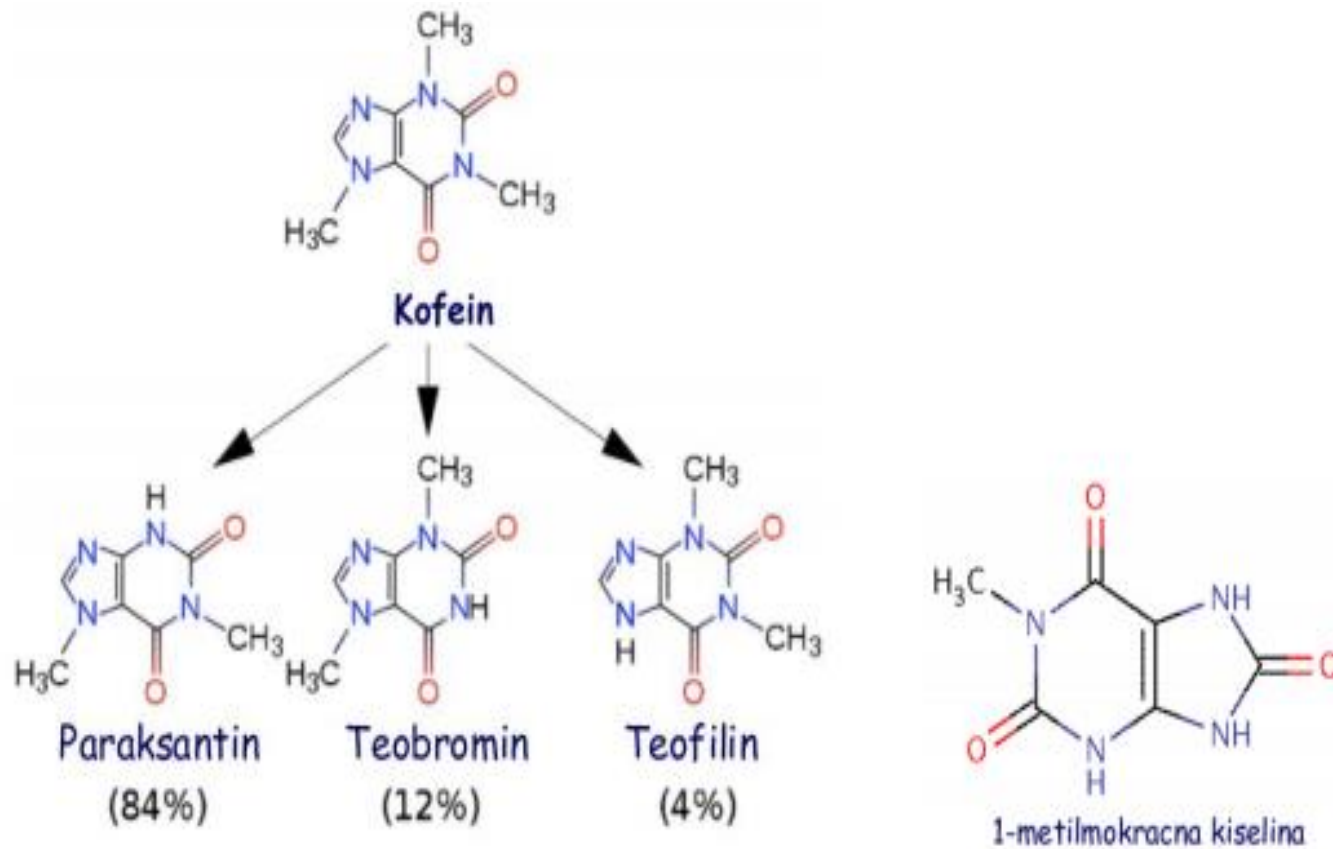
Kofein

Stimulacijom vazomotornog centra prouzrokuje vazokonstrikciju i povišenje arterijskog krvnog pritiska

Istovremeno, direktnim djelovanjem na krvne sudove prouzrokuje vazodilataciju i hipotenziju

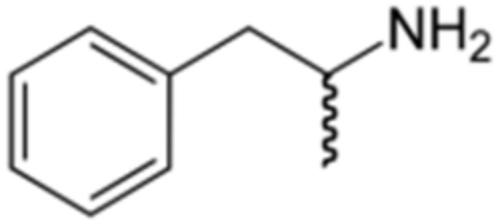
Zbog centralnog vazokonstriktornog efekta kofein se koristi u tretmanu migrene

Metabolizam kofeina



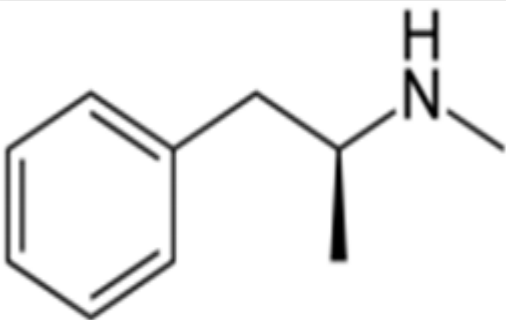
Centralni simpatomimetici (psihomotorni stimulansi)

- Simpatomimetici su jedinjenja koja proizvode efekte slične stimulaciji simpatikusnog nervnog sistema
- Na nivou CNS djeluju slično noradrenalinu ali pokazuju i dopaminergički i serotoninergički efekat
- Neka od ovih jedinjenja su i poznati anoreksici



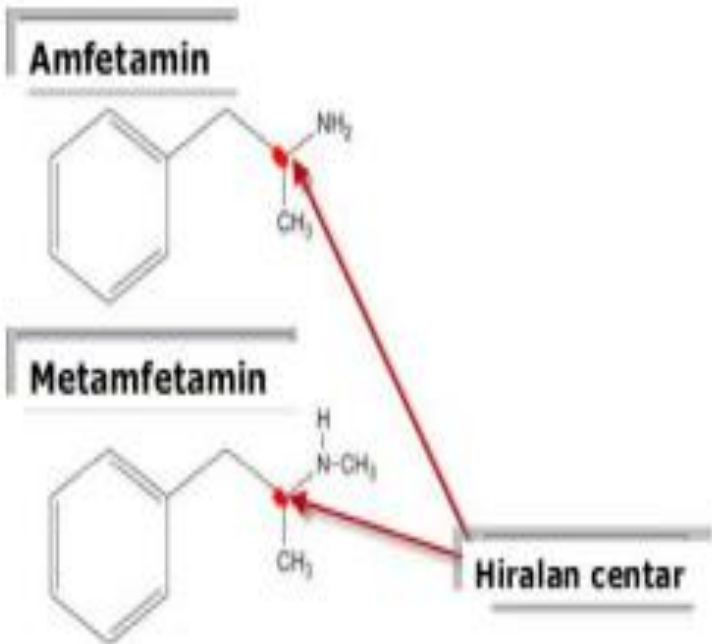
Amfetamin

- Amfetamin strukturno sličan noradrenalinu
- Zbog odsustva katehola lipofilni, lakše prolazi krvno-moždanu barijeru
- **Dejstvom na CNS** prouzrokuje nesanicu, povećanje psihomotorne aktivnosti (smanjenje osećaja umora i poboljšanje raspoloženja)
- **Periferno**-vazokonstrikcija, povišenje arterijskog krvnog pritiska, povećanje frekvencije rada srca i dilatacije bronhija
- **ND-zavisnost**



Metamfetamin

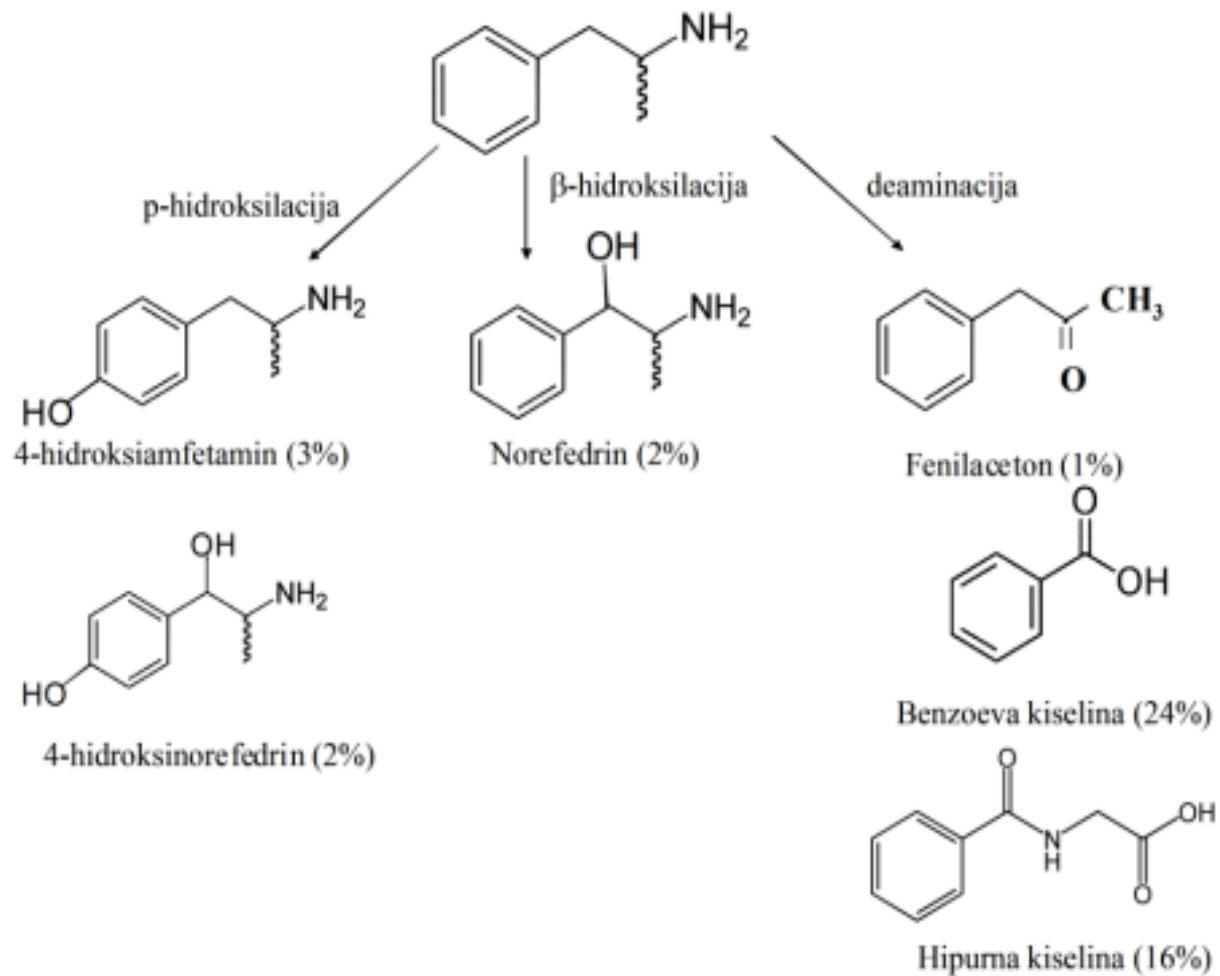
- Stimulans CNS, metil derivat amfetamina (veća lipofilnost i povećava stabilnost prema MAO)
- Metaboliše u jetri do amfetamina (glavni, aktivni metabolit) i 4-hidroksimetamfetamina
- Drugi metaboliti su 4-hidroksiamfetamin, norefedrin i 4-hidroksinorefedrin



- **Amfetamin** ima jedan stereogeni centar
- **(S)** (dekstroamfetamin) se koristi za: tretman ADHD, narkolepsije, umora, gojaznosti
 - 10 puta aktivniji od R(-)
 - manje izraženo periferno dejstvo
 - oslobadja noradrenalin i dopamin iz deponija; u manjoj mjeri inhibira preuzimanje noradrenalina
 - baza sa pKa 9,77 - 9,94
- **(R)** izomer-nazalni dekongestiv

- **Metamfetamin** ima jedan hiralan centar
- **(S)** izomer ilegalan, stimulans
- **(R)** izomer-nazalni kongestiv

- Za aktivnost značajno postojanje fenietilaminskog dijela molekule
- Oksidacija aromatičnog prstena (benzena) ili oksidacija β C-atoma smanjuje aktivnost (povećava polarnosti u velikoj mjeri smanjuje mogućnost prolaska kroz krvno-moždanu barijeru)
- Halogenovanje aromatičnog prstena smanjuje simpatomimetičku aktivnost, dok se ostala dejstva mogu pojačati
- Tako p-hloro amfetamin ima jaku serotoninergičku aktivnost
- N-metilovanje povećava, a N-dimetilovanje smanjuje aktivnost

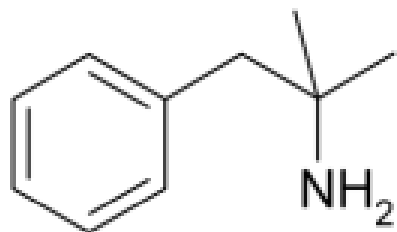


Metabolizam amfetamina

ANOREKSICI

Mono-N-supstituenti veći od metil radikala smanjuju ekscitatorne osobine ali suprimiraju apetit pa se dobijena jedinjenja koriste kao anoreksici

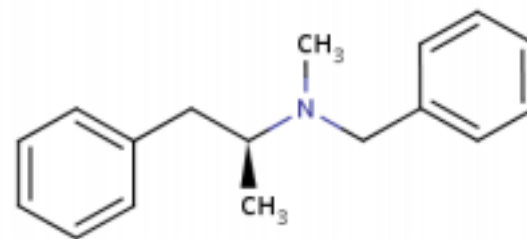
Anoreksično djelovanje nastaje kao posledica agonističkog vezivanja za centralne β receptore.



Fentermin

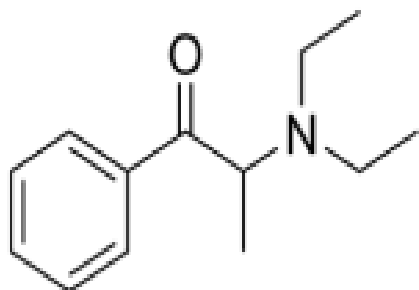
Stimulše oslobadjanje noradrenalina iz srži nadbubrega koji se vezuje za β -receptore u masnom tkivu izazivajući lipolizu

Vezuje se i za receptore u srcu, ubrzva frekvencu srčanog rada, uklanja umor i potencijalno može izazvati zavisnost



Benzfetamin

Voluminozni supstituent na azotu smanjuje ekscitatorne osobine

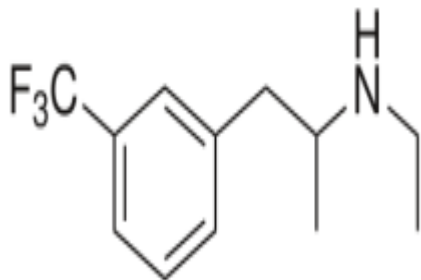


Dietilpropion

Manje izraženo stimulatorno dejstvo na CNS i kardiovaskularni sistem

Može se koristiti kao anoreksik kod osoba sa hipertenzijom i kardiovaskularnim oboljenjem

U organizmu podliježe N-delakilaciji dajući aktivni metabolit etkatinon



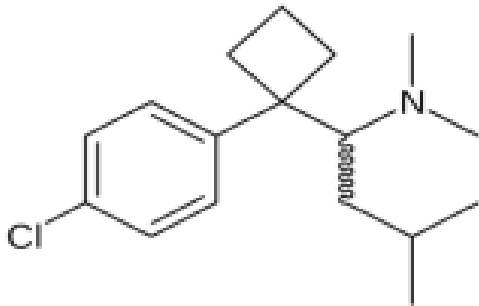
Fenfluramin

Izraženo serotoninergičko djelovanje

Racemat

Povučen iz upotrebe zbog kardiotoksičnosti

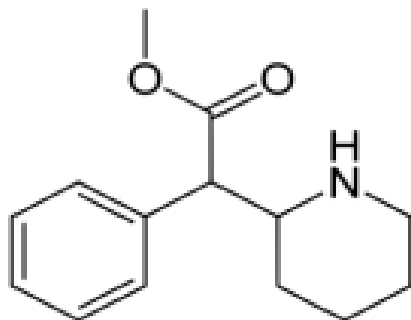
Neklasični anoreksici



Sibutramin

Centralno djelujući inhibitor preuzimanja serotonina i noradrenalina

Anoreksični efekat se pripisuje djelovanju serotonina



Metilfenidat

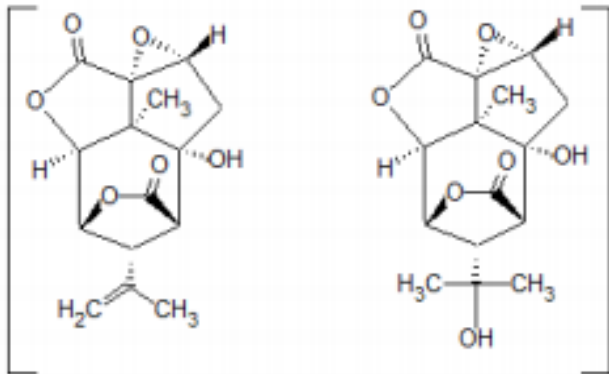
Povećava nivo dopamina i noradrenalina inhibicijom preuzimanja i povećanim oslobađanjem

Baza (pKa 8,5-8,8)

Na fiziološkom pH se protonuje (otporan na hidrolizu estera u kiselj sredini želuca, hidrolizuje nakon apsorpcije i nastaje inaktivna ritalinska kiselina)

Medularni stimulansi CNS

Djeluju na medularne centre, naročito na respiratorni i vazomotorni



Pikrotoksinin

Pikrotin

Prirodno jedinjenje, izolovano iz biljaka

Ime potiče od grčke reči “picros”- gorak i “toxicon”-otrov

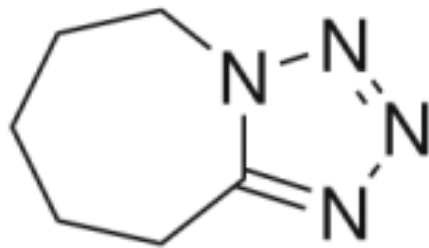
Ekvimolarna smješa dva jedinjenja:

pikrotoksinina i pikrotin

Pikrotoksin djeluje kao nekompetitivni antagonist GABAA receptora (jonski kanal za hlor)

Preko butirolaktona ostvaruje se veza sa receptorom

GABA inhibitorni neurotransmitter, injekcija poikrotoksina izaziva stimulaciju CNS i konvulzije



Pentilentetrazol

Obsolentni lijek koji se danas koristi isključivo u istraživanju

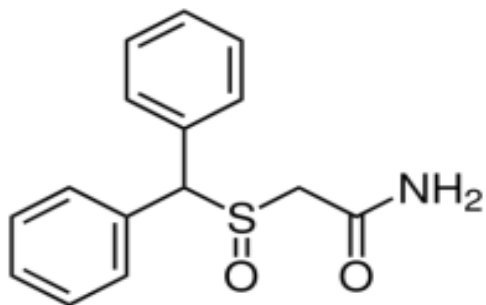
Djeluje kao antagonista GABAA receptora

Povećava propustljivost membrane i za druge jone: natrijumove, kalijimove i kalcijumove

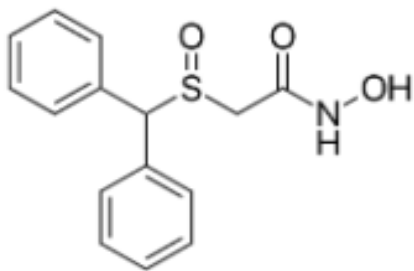
Prototip anksiogenog lijeka

Mogućnosti korišćenja u tetmanu
Daunovog sindroma??

Noviji medularni analpetici



Modafinil



Adrafinil (pro drug modafinila)

Analpetik koji se koristi isključivo za liječenje narkolepsije

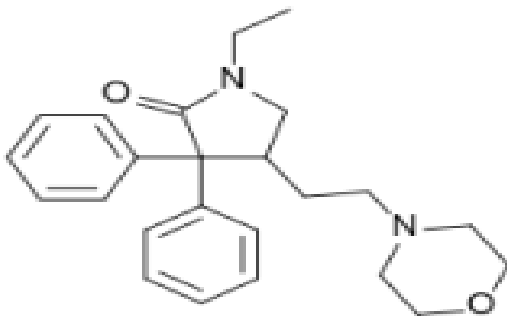
Povećava koncentraciju kateholamina, naročito noradrenalina i dopamina

Efikasan u liječenju ADHD, depresije, zavisnosti od kokaina, Parkinsonove bolesti

Zloupotreba: povećanje koncentracije, doping u sportu ili smanjenje apetita

Pro drug modafinila

Armodafinil je aktivni (-)-(R)-enantiomer modafinila



Doksapram

Stimuliše disanje djelovanjem na periferne karotidne hemoreceptore

Koristi se isključivo intravenski

Naročito koristan kod respiratorne depresije izazvane buprenorfinom na koju ne djeluje nalokson.

Hvala na paznji