



Anestetyczne środki dożylnie

Izabela Duda

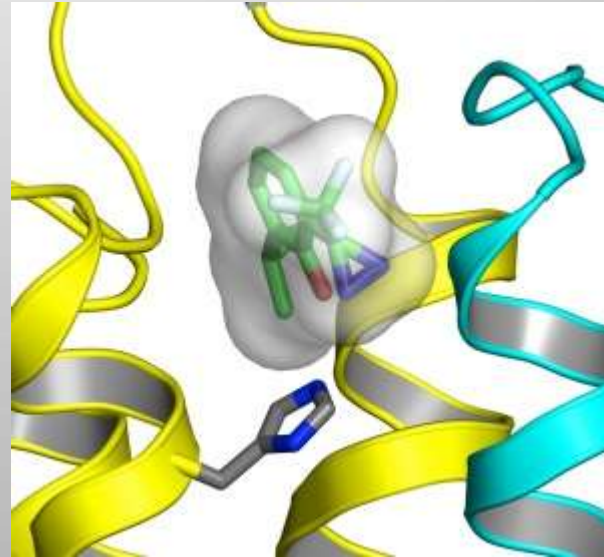
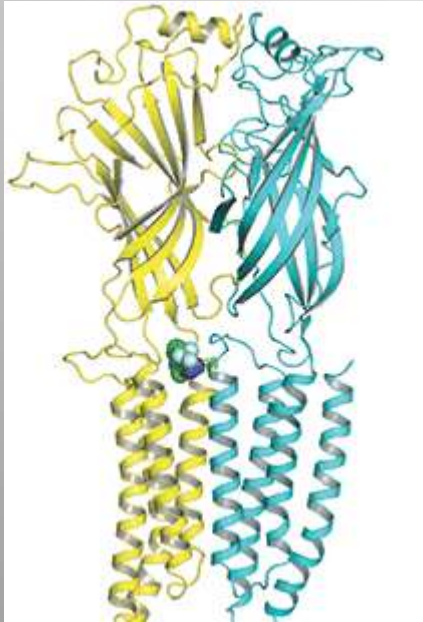
NATURE CHEMICAL BIOLOGY | ARTICLE

A propofol binding site on mammalian GABA_A receptors identified by photolabeling

Grace M S Yip, Zi-Wei Chen, Christopher J Edge, Edward H Smith, Robert Dickinson, Erhard Hohenester, R Reid Townsend, Karoline Fuchs, Werner Sieghart, Alex S Evers & Nicholas P Franks

Nature Chemical Biology **9**, 715–720 (2013) |

| Published online 22 September 2013



Receptory komórkowe

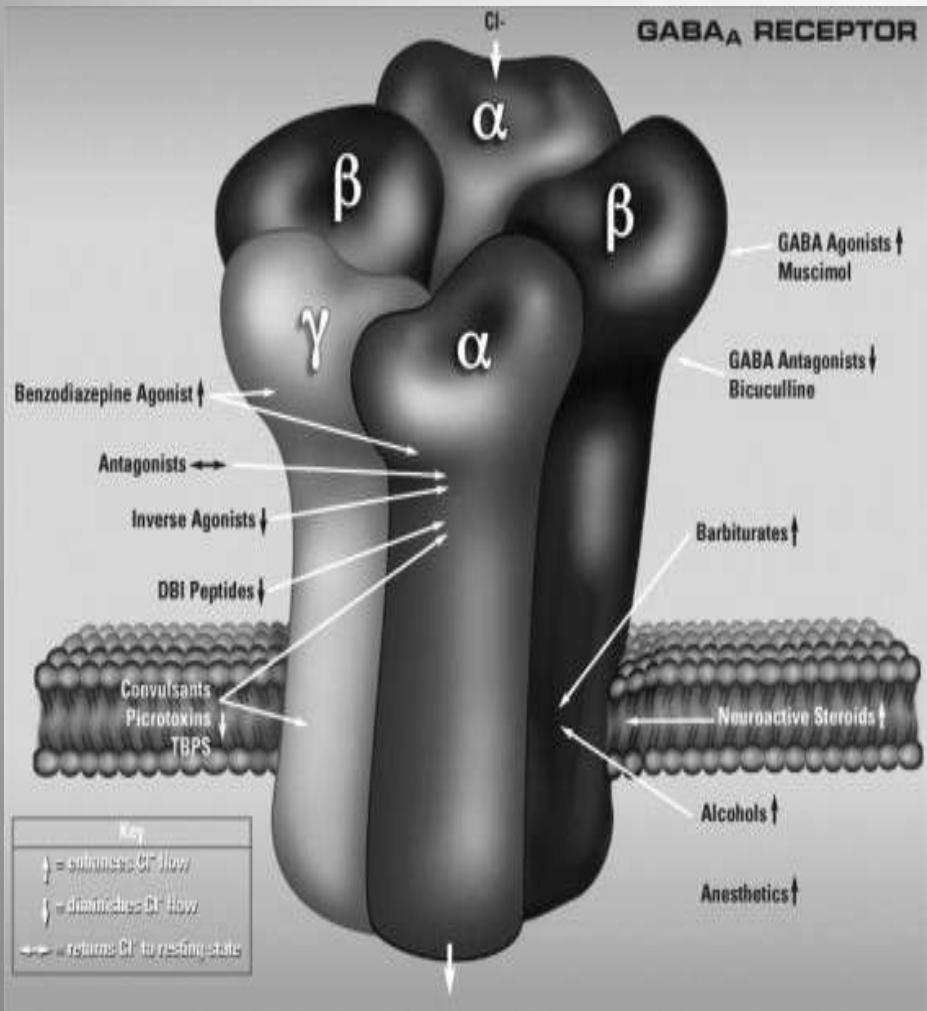
Wyspecjalizowane białka odbierające informacje ze środowiska zewnątrzkomórkowego i przekazujące je do odpowiednich elementów efektorowych komórki

Receptory jonotropowe

- Bezpośrednio połączone z kanałami jonowymi
- Po zadziałaniu stymulatora (ligand) kanał jonowy otwiera się
- Acetylocholina, serotonina, kwas gamma-aminomasłowy, kwas glutaminowy, nukleotydy purynergiczne
- „szybkie przekąźnictwo synaptyczne”

Receptor GABA-A (kwas gamma-aminomasłowy)

- Kanał chlorkowy
- Ligand (cząsteczka, z którą wiąże się receptor) – kwas gamma-aminomasłowy
- Otwarcie kanału jonowego → napływ jonów chlorkowych do wnętrza komórki
- Hiperpolaryzacja → utrudnienie potencjału czynnościowego
- Receptor hamujący



Kwas gamma-hydroksymasłowy (*GBH - gamma-hydroxybutyric acid*)

- Syntetyzowany z kwasu gamma-aminomasłowego
- GHB wykazuje powinowactwo do dwóch receptorów – GBH i GABA-B
- Przez wiele lat używany był jako anestetyk
- Xyrem – leczenie narkolepsji
- działaniu euforyzujące, energetyzujące i rozweselające, amnezja – „pigulka gwałtu”

Receptor NMDA (kwas *N*-metylo-D-asparaginowy)

- Jony sodu, wapnia i potasu
- Blokada przez jony magnezowe – depolaryzacja
- Główny agonista - kwas glutaminowy; koagonista - glicyna
- Otwarcie kanału jonowego → napływ wapnia i sodu
- Depolaryzacja
- Receptor pobudzający

Channel blockers



Memantine

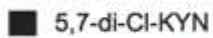


Mg²⁺

Antagonists



AP5



5,7-di-Cl-KYN

Agonists

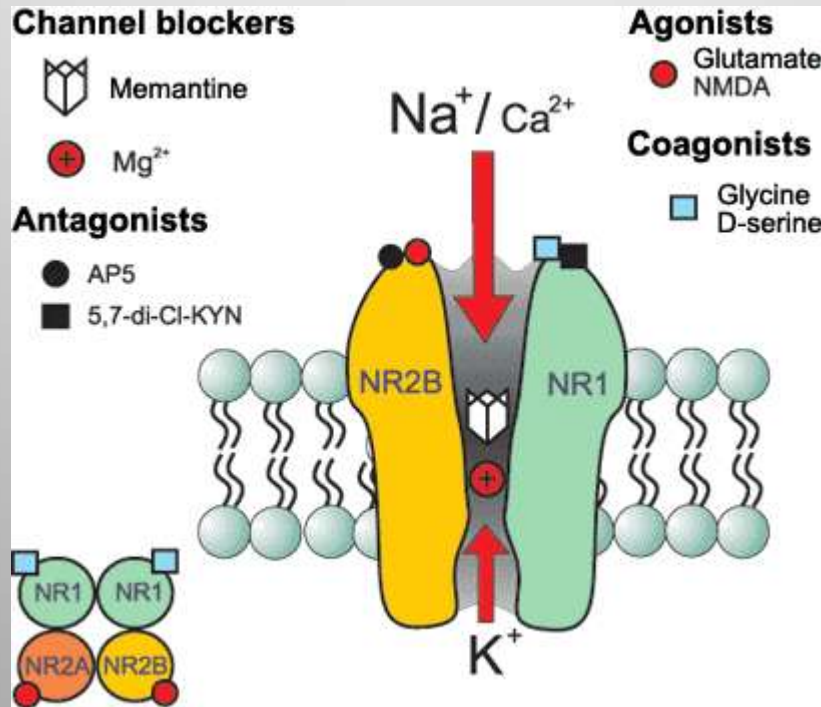


Glutamate
NMDA

Coagonists



Glycine
D-serine



Idealny anestetyk dożylny

- Powoduje utratę świadomości i niepamięć
- Szybki początek działania
- Szybki metabolizm do nieaktywnych metabolitów
- Brak depresji krążenia i oddychania
- Nie uwalnia histaminy
- Nietoksyczny, niemutageny, niekarcynogeny
- Bez objawów neurologicznych: drżenia, mioklonie, neurotoksyczność

Idealny anestetyk dożylny – c.d.

- Ma dodatkowe właściwości – przeciwbólowe, przeciwwymiotne, neuroprotekcji, kardioprotekcji
- Model farmakokinetyczny umożliwia dokładne dawkowanie
- Rozpuszczalny w wodzie
- Niepirogenny
- Nie powoduje bólu w czasie iniekcji
- Małe dawki potrzebne w indukcji
- Niski koszt
- Przygotowanie preparatu antybakteryjne

Propofol

- Zalety: szybkie zasypianie, szybkie i przyjemne budzenie, działanie antyemetyczne (?), nie upośledza syntezy kortyzolu, nie uwalnia histaminy
- Wady: spadek BP, bradykardia, bezdech, ból w miejscu wstrzykiwania, pobudzenie, napady drgawek, hipertriglicerydemia, alergie, zespół infuzji propofolu

Zespół infuzji propofolu (Zespół popropofolowy)

PRIS Propofol Infusion Syndrom

- Objawy: rabdomioliza, postępująca niewydolność serca, kwasica metaboliczna, ostra niewydolność nerek
- Przyczyna nieznana
- Czynniki ryzyka: ciężka choroba podstawowa (niewydolność oddechowa, uraz wielonarządowy, uraz czaszkowo-mózgowy, stres endogenny) w połączeniu z długoterminową sedacją propofolem

Nowe pochodne propofolu

- PFO 713 : bez bólu w czasie podawania;
poprawa profilu krążeniowego
- Fospropofol : bez bólu w czasie podawania

Etomidat

- Zalety : najłagodniejsze działanie na układ krążenia, rzadkie alergie, brak bólu iniekcyjnego, brak przeciwwskazań do podawania
- Wady: mioklonie i dyskinezy, hamowanie czynności kory nadnerczy nawet po jednorazowej dawce

Nowe pochodne etomidatu

- Carboetomidat: redukcja supresji adrenergicznej, hamowanie receptora Ach i 5-HT
- Metoksykarbonyl etomidatu (MOC-etomidat) : szybciej metabolizowany, redukcja supresji adrenergicznej, stabilizacja hemodynamiczna

Benzodiazepiny - midazolam

- Zalety: przeciwlękowo, przeciwdrgawkowo, niepamięć, nieznaczny efekt krążeniowy
- Wady: potrzebna dawka nieznana, paradoksalny efekt pobudzenia, z opioidem depresja oddychania, zatrzymanie oddechu

Remimazolam

- Krótkodziałający, „lekki”
- Szybsza eliminacja w porównaniu do midazolamu (8 razy)
- Bardziej przewidywalne działanie

Novum

- JM-1232: agonista receptorów GABA ale bez struktury benzodiazepin – dobrze tolerowany, szybki początek działania i szybka eliminacja, działanie przeciwbólowe
- AZD-3043: modulator GABA, analog propanididu, szybszy czas działania od propofolu,
- Dożylne emulsje anestetyków wziewnych: izofluran i sevofluran, działanie kardioprotekcyjne

Ketamina

- Anestezja zdysocjowana (stan kataleptyczny) z efektem analgetycznym
- Receptor: NMDA, cholinergiczny, nikotynowy, muskarynowy
- Podawanie: dożylnie, domięśniowo, doodbytniczo, donosowo, dooponowo

Ketamina

- Zalety: pobudzenie układu krążenia, bronchodilatator, zachowany odruch krtaniowy, redukuje ból przewlekły, zmniejszenie reakcji zapalnej, terapeutyczny efekt w depresji, brak niepożądanych efektów hemodynamicznych i oddechowych
- Wady: wzrost zużycia tlenu, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego i śródgałkowego, PONV, nieprzyjemne budzenie

Ketofol

- Ketamina plus propofol 1 : 1 [10 ml propofol 2% (20mg/ml) plus 4 ml ketaminy (50mg/ml)] w jednej strzykawce lub podawane kolejno
- Szybki efekt sedacji, właściwości przeciwwymiotne, brak bolesności po propofolu
- Epizody bradykardii i zaburzeń wentylacji mniej częste w porównaniu z propofolem

Dexmedetomidyna

- Agonista receptora adrenergicznego alfa₂, działanie sedacyjne, przeciwlękowe i przeciwbólowe bez depresji oddechowej, hamuje aktywność układu współczulnego → obniżenie ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca.
- Stosowany w monitorowanej opiece anestezyjologicznej (MOA, *MAC – monitored anesthesia care*)
- seacja → zmniejszenie aktywacji miejsca sinawego i jądra podstawnego

Dexmedetomidyna

- Stomatologia, zabiegi w jamie ustnej, alkoholicy w zabiegach „gastro”, ablacja, embolizacja naczyń nerki
- Neurochirurgia czynnościowa - zabiegi stereotaktyczne, *deep brain stimulation* (DBS)
- Anestezja dziecięca – badanie MRI (droga donosowa)

Remifentanil

- Szybki początek (1 min), szybki koniec (3-10 min)
- Najczęściej podawany w TCI
- Terapeutyczne stężenia w osoczu różnią się 3 do 15 razy (dotyczy wszystkich opioidów)
- Kojarzony z anestetykami wzięwnymi i z propofolem

Czynnościowy-kliniczny okres biologicznego półtrwania (context-sensitive half times)

Czas, po którym stężenie leku w kompartmentcie centralnym w stanie stacjonarnym spada o 50% po zatrzymaniu infuzji. Zależy od dystrybucji leku.

Środek	2h	4h	6h	8h
midazolam	27 min	27 min	27 min	27 min
remimazolam	6 min	6,5 min	7 min	7 min
propofol	8 min	9 min	11 min	12 min
etomidat	5 min	11 min	17 min	22 min
fentanyl	35 min	131 min	217 min	256 min
remifentanil	3 min	3 min	3 min	3 min

Anesthesiologist:
Licensed Drug Dealer

Dziękuję !