

Spolupodávané látky (benzodiazepíny, opioidné analgetiká, agonisty presynaptických α_2 -adrenergických receptorov, periférne myorelaxanciá) používané pri celkovej anestézii

Ružena Čižmáriková, Ladislav Habala, Jindra Valentová

Katedra chemickej teórie liečiv, Farmaceutická fakulta UK v Bratislave

Predložená práca nadväzuje na publikované prehľady o použitých látkach v lokálnej, celkovej inhalačnej a v intravenózne anestézii. Pri týchto druhoch anestézie sa iba zriedka používa jedna látka, pretože táto nedokáže vyvolať anestéziu bez vážneho ohrozenia hemodynamických resp. respiračných funkcií, zhoršenia operačných podmienok alebo oddialenia pooperačnej rekonvalescencie. Z toho dôvodu sú štandardnou súčasťou anestézie (okrem v predchádzajúcich prehľadoch uvedených anestetik) aj ďalšie látky (benzodiazepíny, opioidné analgetiká, agonisty presynaptických α_2 -adrenergických receptorov a periférne myorelaxanciá), ktoré môžu zlepšiť profil jednotlivých anestetik. Každá spolupodávaná látka svojím charakterom by mala mať vplyv na vlastnosti použitých anestetik. V prehľade je charakteristika jednotlivých skupín spolupodávaných látok s ich chemickou štruktúrou, chemickým IUPAC názvom a farmakologickým a farmakokinetickým profilom. Spolupodávané látky sú usporiadané do skupín podľa ich štruktúry resp. farmakologického účinku a venovaná je pozornosť aj ich stereochemii (prítomnosť stereogénneho centra, stoličkovej formy u cyklických systémov).

Kľúčové slová: anestetiká, benzodiazepíny, opioidné analgetiká, agonisty presynaptických α_2 -adrenergických receptorov a periférne myorelaxanciá.

Auxiliary drugs (benzodiazepines, opioid analgesics, presynaptic α_2 -adrenergic receptor agonists, peripheral myorelaxants) used in general anesthesia

This review represents a continuation of the already published surveys on substances used in local, general inhalational, and intravenous anesthesia. The administration of a single active substance in these applications is rare, as it is not capable of inducing anesthesia without seriously compromising hemodynamic or respiratory functions, aggravating the operating conditions, or delaying the postoperative recovery. For this reason, other agents (benzodiazepines, opioid analgesics, presynaptic α_2 -adrenergic receptor agonists and peripheral myorelaxants) are standard components of general anesthesia (in addition to the anesthetic agents listed in the previous reviews), which improve the profile of each anesthetic agent. Each additive has an effect on the properties of the anesthetics used. The review contains the characteristics of individual groups of co-administered substances with their chemical structure, chemical IUPAC name, and pharmacological and pharmacokinetic profile. Chemical structures are organized into groups according to their structure or pharmacological effect and attention is also paid to their stereochemistry (presence of stereogenic center, chair form of cyclic systems).

Keywords: anesthetics, benzodiazepines, opioid analgesics, presynaptic α_2 -adrenergic receptor agonists, peripheral myorelaxants.

Úvod

Pokrok v celkovej anestézii s cieľom dosiahnutia optimálneho terapeutického farmakologického efektu bez vedľajších účinkov sa dosiahol kombináciou optimálnych koncentrácií viacerých látok, ktoré zabezpečujú adekvátnu anestéziu a rýchly návrat k zotaveniu. Medzi tieto látky patria:

- benzodiazepíny,
- opioidné analgetiká,
- agonisty presynaptických α_2 -adrenergických receptorov,
- periférne myorelaxanciá.

Tieto spolupodávané látky sa využívajú na zlepšenie hemodynamických resp. respiračných funkcií, operačných podmienok, alebo na rýchly návrat k zotaveniu. Ide o látky rôznych chemických štruktúr, ktoré majú rôzny mechanizmus účinku a rôzne farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti. V terapii sa sleduje vzťah medzi koncentráciou a účinkom týchto spolupodávaných látok, ako aj ich kombinácia na získanie optimálneho terapeutického účinku (1).

Ciele práce

Cieľom tohto prehľadu je charakteristika jednotlivých skupín spolupodávaných látok s ich chemickou štruktúrou, chemickým medzinárodným názvom (ďalej IUPAC názvom) a farmakologickým a farmakokinetickým profilom. Uvedené látky sú usporiadané do skupín podľa ich štruktúry resp. farmakologického účinku. Práca nadväzuje na prehľady o lokálnych anestetikách (2) a o celkových inhalačných (3) a intravenózných anestetikách (4).

Prehľad jednotlivých skupín spolupodávaných látok

Benzodiazepíny

Patria do skupiny sedatív – hypnotík (tranquilizérov). Účinky sú dané v závislosti od dávky a vedú k anxiolyze, sedácii a amnézii, vo vyšších dávkach majú hypnotické účinky – okrem toho majú aj centrálny myorelaxačný a protikrčový účinok.

Často sa využívajú v anestézii na zosilnenie účinku alebo svojím anxiolytickým účinkom na upokojenie pacientov v klinickej anestézii ako premedikácia. Podávajú sa v spojení s anestetikami na zvýšenie účinnosti, zlepšenie podávania alebo zníženie požadovanej dávky (5–7).

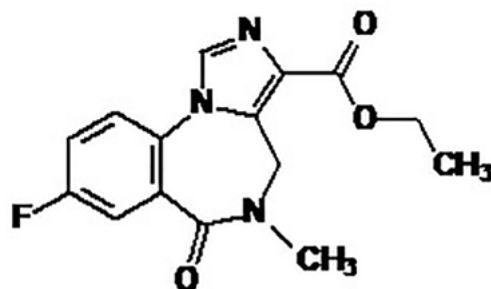
Svalová relaxácia je pravdepodobne spôsobená GABA (kyselina aminobutánová)–sprostredkovanou presynaptickou inhibíciou na miechovej úrovni.

Benzodiazepíny zosilňujú účinky GABA na GABA receptore a dochádza k otváraniu kanála chloridových iónov na receptoroch, čo má za následok terapeutické pôsobenie benzodiazepínov (8–13). Účinok BDZ možno antagonizovať prostredníctvom flumazenilu (špecifický antagonistu).

Flumazenil je antidotum benzodiazepínov. IUPAC–názov: etyl 8-fluór-5-metyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-imidazo[1,2a][1,4] benzodiazepín-3-karboxylát.

Flumazenil je derivát imidazobenzodiazepínu. Ide o antagonistu GABA receptorov, ktorý sa používa na diagnostiku a liečbu intoxikácií

alebo predávkovania vyvolaného výhradne alebo najmä benzodiazepínmi.



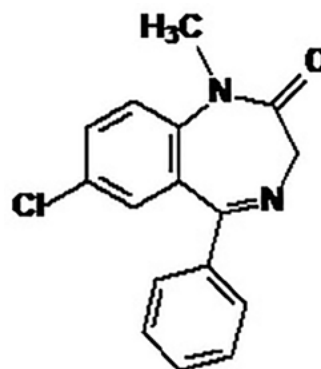
Používa sa na zrušenie benzodiazepínovej sedácie po krátkych diagnostických a terapeutických výkonoch, a tiež k vylúčeniu alebo potvrdeniu diagnózy intoxikácie benzodiazepínmi. Nástup účinku je rýchly a zvyčajne sa prejaví v priebehu jednej až dvoch minút. Maximálny účinok sa pozoruje po šiestich až desiatich minútach (14–17).

Benzodiazepíny, ktoré je možné použiť v anestézii

- diazepam
- midazolam
- lorazepam
- chlórdiazepoxide
- oxazepam
- nitrazepam
- remizolam

Charakteristika jednotlivých benzodiazepínov používaných v klinickej praxi

Diazepam – IUPAC názov: 5-fenyl-7-chlór-1-metyl-3H-1,4-benzodiazepín-2-ón

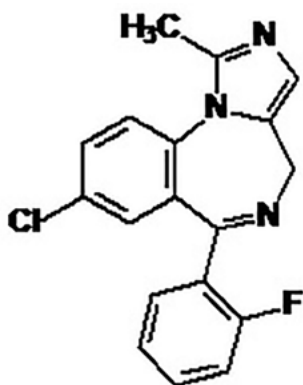


Diazepam je 1,4-benzodiazepín s jedným atómom chlóru na kondenzovanom aromatickom jadre (t. t. 125 – 126 °C). Dusík v polohe 1 je miestom na tvorbu solí. Jeho soľ s kyselinou chlorovodíkovou sa vyskytuje ako biela kryštalická látka s t. t. 132,5 – 134,5 °C. Je bez zápachu a má mierne horkastú chuť. Britský liekopis ju uvádza ako veľmi málo rozpustnú vo vode, rozpustnú v alkohole a voľne rozpustnú v chloroforme (17, 18). U nás je k dispozícii Apaurin a Diazepam v rôznych liekových formách.

Diazepam účinkuje anxiolyticky (19), myorelaxačne (20), antikonvulzívne (proti kŕčom) (21) a pôsobením na špecifické benzodiazepínové receptory v rôznych štruktúrach mozgu. Používa sa na liečbu abstinenčného syndrómu po alkohole (22) a ako dlhodobý pôsobiaci BDZ na i.v. a i.m. podanie spojené s miestnou bolestivosťou (23).

Diazepam a jeho metabolity sa vo veľkej miere viažu na plazmatické bielkoviny (diazepam: 98 %). Diazepam je N-demetylovaný prostredníctvom izoform cytochrómu CYP450, CYP3A4 a CYP2C19 na aktívny metabolit N-desmetyldiazepam a je hydroxylovaný pomocou CYP3A4 na aktívny metabolit temazepam. N-desmetyldiazepam a temazepam sa ďalej metabolizujú na oxazepam. Temazepam a oxazepam sa z veľkej časti eliminujú konjugáciou s kyselinou glukuronovou. Rýchla metabolická transformácia a redistribúcia sú základnými dôvodmi krátkeho trvania účinkov (24–26).

Midazolam – IUPAC názov: 8-chlór-6-(2-fluórfenyl)-1-metyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepín



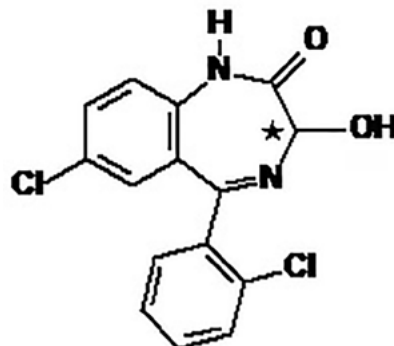
Midazolam je derivát zo skupiny imidazobenzodiazepínov s dvomi halogénmi (F, Cl) na benzénových jadrách. Vo forme voľnej bázy je to lipofilná látka s nízkou rozpustnosťou vo vode. Bázičský dusík v polohe 2 imidazobenzodiazepínového kruhu umožňuje midazolamu tvoriť soli s kyselinami, ktoré sú rozpustné vo vode, čím vzniká stabilný a dobre tolerovaný injekčný alebo infúzný roztok. Jeho soľ s kyselinou chlorovodíkovou má t. t. 161 – 164 °C a soľ s kyselinou maleínovou t. t. 148 – 151 °C (27–29).

Má výrazný sedatívny účinok na navodenie spánku (30) a anxiolytické (31), antikonvulzívne (32) a slabé myorelaxačné účinky (33). Využíva sa pri liečbe epilepsie (34–36) a v paliatívnej liečbe (37). V roku 2010 patril tento benzodiazepín k najčastejšie používaným v anesteticko-medikácii (38–41).

Midazolam sa viaže z 96 – 98 % na plazmatické bielkoviny, zvlášť na albumín. Hydroxylovaný je izoenzymami cytochrómu P450 – CYP3A4 a CYP3A5. Jeho hlavným metabolitom v plazme a v moči je 1'-hydroxymidazolam. Jeho plazmatické koncentrácie predstavujú 12 % koncentrácie materskej zlúčeniny. 1'-hydroxymidazolam je čiastočne farmakologicky aktívny tým, že prispieva z asi 10 % k celkovému efektu intravenózneho midazolamu. Midazolam je vylučovaný prevažne obličkami (60 – 80 % dávky podanej injekčne) ako 1'-hydroxymidazolam glukuronid (42–44).

Lorazepam – IUPAC názov: (RS)-7-chlór-5-(2-chlórfenyl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepín-2-ón

Je to žltá prášková látka o teplote topenia 192 – 194 °C, nerozpustná vo vode, čiastočne rozpustná v etanole, rozpustná v acetóne a v ľadovej kyseline octovej. Soľ s kyselinou chlorovodíkovou má t. t. 166 – 168 °C (45).



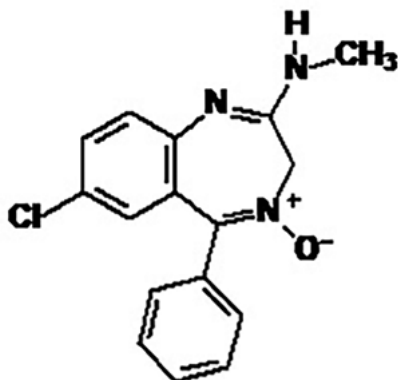
Lorazepam je vysokoúčinný benzodiazepín so strednou dobou účinku, patriaci do skupiny hydroxydiazepínov. Podobne ako pri väčšine benzodiazepínov, jeho cieľom sú receptory GABA v centrálnom nervovom systéme. Tam sa viaže na špecifické modulačné miesto na receptore. V dôsledku toho sa zvyšuje inhibičný účinok neurotransmitera GABA a súčasne sa otvárajú kanály chloridových iónov v bunkovej membráne. Posun chloridových iónov vedie k hyperpolarizácii a stabilizácii bunkovej plazmatickej membrány. Jeho inhibičný účinok v amygdale je prospešný pri úzkostných poruchách, zatiaľ čo jeho inhibičná aktivita v mozgovej kôre je prospešná pri záchvatových poruchách (46).

V závislosti od dávkovania sa mení účinok na centrálny nervový systém. V nízkych dávkach pôsobí lorazepam predovšetkým sedatívne a anxiolyticky. Zvyšovaním dávky vzniká aj svalovo-relaxačný efekt. Ak sa dávka ešte zvýši, lorazepam má spánok vyvolávajúci až spánok posilňujúci účinok. Vo veľmi vysokých dávkach možno lorazepam použiť intravenózne na prerušenie status epilepticus (47–49).

Podobne ako pri diazepam je možné jeho využitie pri zmiernení syndrómu chronického alkoholizmu. Keď sa lorazepam porovná s účinkom diazepam, tak lorazepam môže mať terapeutické výhody pri zvládaní akútneho syndrómu odvykania od alkoholu, pričom ide o rýchle upokojenie rozrušeného pacienta, delírium z absencie alkoholu, abstinenčný syndróm od alkoholu (50, 51). Opísané je aj jeho využitie pri schizofrénii spojené s psychogénnou katatóniou (52, 53), pri liečbe vertiga (54) a pri poruchách spánku – nespavosti (55).

Metabolit lorazepamu sa vylučuje primárne obličkami. Hlavnou metabolickou cestou je konjugácia s kyselinou glukuronovou za vzniku neaktívneho glukuronidu lorazepamu. 70 % až 75 % podanej dávky sa vylúči ako glukuronidový konjugát močom. Táto metabolická cesta sa líši od diazepam, ktorý sa prednostne metabolizuje enzymami cytochrómu P450 (CYP) a až potom glukuronidovou cestou. Lorazepam sa pri perorálnom podaní dobre vstrebáva a má vysokú biologickú dostupnosť, až 90 %. Pri intramuskulárnom podaní sa úplne a rýchlo absorbuje. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne približne po 3 hodinách po perorálnom alebo intramuskulárnom podaní. Väčšina liečiva (90 %) sa viaže na plazmatické bielkoviny. Plazmatický polčas je 11 až 18 hodín (55–58).

Chlórdiazepoxid – IUPAC názov: 5-fenyl-7-chlór-2-(metylamino)-3H-1,4-benzodiazepín-4-oxid

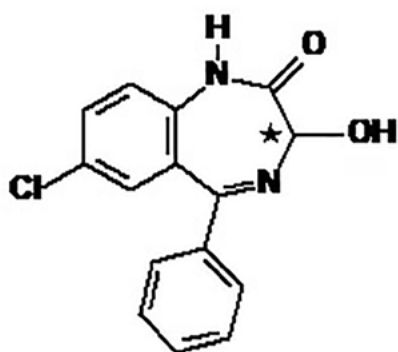


Jeho soľ s kyselinou chlorovodíkovou tvorí biele, resp. slabožlté kryštálky o teplote topenia 212 – 218 °C. Je rozpustná vo vode, čiastočne v alkohole, nerozpustná v éteri a chloroforme. Chlórdiazepoxid je dostupný vo forme tabliet a prášku na intramuskulárnu injekciu, ktorá sa čerstvo pripravuje pridaním 2 ml špeciálneho rozpúšťadla k 100 mg prášku (59,60).

Chlórdiazepoxid, dlhodobopôsobiaci benzodiazepín s biologickým polčasom 24 – 48 hodín, vykazuje anxiolytické (61), sedatívne a mierne hypnotické vlastnosti, znižuje napätie kostrových svalov a pôsobí ako antispazmatikum (61, 62). U nás je dostupný pod názvom Elenium.

Liečivo sa najskôr metabolizuje v pečeni enzýmom CYP3A4 na norchlórdiazepoxid a desoxychlórdiazepoxid. Norchlórdiazepoxid sa potom biotransformuje na demoxepam, po ktorom nasleduje degradácia za vzniku nordiazepamu, ktorý vzniká premenou desoxychlórdiazepoxidu. Eliminácia chlórdiazepoxidu prebieha močom (63).

Oxazepam – IUPAC názov: 5-fenyl-3-hydroxy-7-chlór-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepín-2-ón



Oxazepam je biely kryštalický prášok prakticky bez zápachu, ktorý je veľmi málo rozpustný vo vode, v alkohole a v chloroforme, s teplotou topenia 205 – 206 °C. Komerčne je dostupný iba vo forme tabliet (64).

Je to stredne dlho účinkujúci substituovaný 3-hydroxybenzodiazepín, ktorý pôsobí na benzodiazepínové receptory, čo vedie k zvýšeniu účinku GABA na receptor GABA A, s následným inhibičným účinkom na centrálny nervový systém. Polčas oxazepamu je medzi 6 a 9 hodinami. Ukázalo sa, že má najpomalší nástup účinku zo všetkých bežných benzodiazepínov a znižuje hladinu kortizolu (65). Má

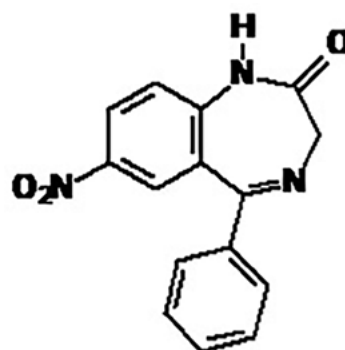
stredne silný anxiolytický (66), mierny myorelaxačný a takmer žiadny antikonvulzívny účinok (67).

Používa sa na zmiernenie úzkosti, pri depresiách, pri nespavosti a na zmiernenie abstinenčných príznakov pri liečbe závislosti od alkoholu (68).

Oxazepam je aktívny metabolit, ktorý vzniká pri rozklade diazepam, nordazepam a niektorých podobných liečiv. Môže byť bezpečnejší ako mnohé iné benzodiazepíny u pacientov s poruchou funkcie pečene, pretože nevyžaduje oxidáciu v pečeni, ale je jednoducho metabolizovaný glukuronidáciou, takže je menej pravdepodobné, že sa oxazepam hromadí a spôsobuje nežiaduce reakcie u starších ľudí alebo ľudí s poruchou pečene. Oxazepam je v tomto ohľade podobný lorazepam (69,70).

V jeho štruktúre je stereogénne centrum (označené *) a môže vytvárať dva typy enantiomérov. Prvé pokusy o ich izoláciu boli neúspešné. Zodpovedajúci acetát bol izolovaný ako jediný enantiomér. Vzhľadom na rôzne rýchlosti epimerizácie, ku ktorým dochádza pri rôznych hladinách pH, sa zistilo, že podávanie jedného enantioméru v porovnaní s racemickou zmesou nebude mať terapeutický prínos a preto sa používa ako racemická zmes (71,72).

Nitrazepam – IUPAC názov: 5-fenyl-7-nitro-1,3-dihydro-1,4-benzodiazepín-2-ón



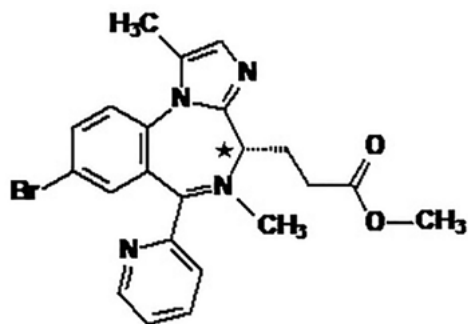
Nitrazepam je žltý, kryštalický prášok bez zápachu, rozpustný v alkohole, acetóne, chloroforme a nerozpustný vo vode, éteri, benzéne a hexáne. Teplotu topenia má 223 – 227 °C alebo 225 °C (rozklad) (73).

Ide o hypnotikum, ktoré má silné sedatívne, anxiolytické, amnestické, antikonvulzívne a relaxačné vlastnosti na kostrové svalstvo. Nitrazepam skracuje čas potrebný na zaspánie a predlžuje dĺžku spánku. Pôsobí za 30 až 60 minút a vytvorí spánok trvajúci 6 až 8 hodín. Je tiež užitočný pri liečbe veľmi krátkych (myoklonických) záchvatov (74). Metabolizuje sa redukciami na 7-aminonitrazepam a následne acetyláciou na acetylaminonitrazepam (75).

Remimazolam – IUPAC názov: metyl 3-[(4S)-8-brom-1-metyl-6-(pyridín-2-yl)-4H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepín-4-yl]propanoát

Remimazolam je kvapalná látka o teplote varu 583 ± 60,0 °C, ktorá tvorí soľ s kyselinou benzénsulfónovou. V jeho štruktúre je chirálne centrum, ktoré umožňuje tvoriť dva typy enantiomérov, (R) a (S). Remazolam je (S)-enantiomérom, pripraveným asymetrickou syntézou (76, 77).

Remimazolam je ultrakrátkodobopôsobiaci benzodiazepín, ktorý sa používa na vyvolanie a udržanie sedácie počas krátkych procedúr.



Esterová väzba v remimazolame umožňuje rýchlu hydrolyzu na inaktivovaný metabolit nešpecifickou tkanivovou esterázou a vzniká tak priaznivý farmakologický profil, vrátane rýchleho nástupu a ústupu sedácie a predvídateľného trvania účinku.

Nástup hypnotického účinku je rýchlejší ako pri midazolame a zotavenie je rýchlejšie. Je dobre tolerovaný a účinný na procedúru sedácie a na navodenie a udržiavanie celkovej anestézie. Remimazolam je vhodnou alternatívou k propofolu alebo etomidátu na navodenie anestézie u hemodynamicky oslabených pacientov pred udržiavaním s prchavou látkou. Podobne ako pri iných benzodiazepínoch, jeho sedatívne účinky možno zvrátiť použitím antagonistu benzodiazepínov flumazenilu (78–81).

Remimazolam sa rýchlo a extenzívne metabolizuje tkanivovou esterázou (najmä pečnovou karboxylesterázou) na farmakologicky neaktívny metabolit karboxylovej kyseliny (CNS 7054), ktorý má približne 300-krát nižšiu afinitu ako jeho materská zlúčenina. Jeho priaznivý profil je spôsobený jeho metabolitmi, ktoré sú neaktívne a interakcie s inými liekmi sú slabé, s miernymi kardiopulmonálnymi supresívnymi účinkami, čo ukazuje dobrú účinnosť a bezpečnosť (82).

Opioidné analgetiká

Ďalšími látkami, ktoré sa široko používajú v anestézii na preanestérickú medikáciu, systémovú a spinálnu analgéziu a na suplementáciu celkových anestetík sú opioidné analgetiká. K najčastejším opioidom patria:

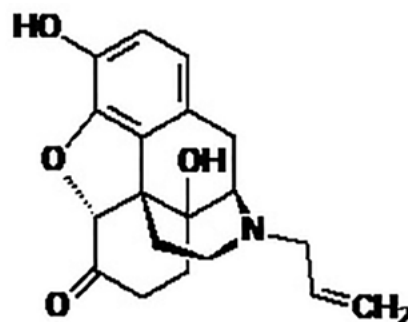
- fentanyl
- sufentanil
- remifentanyl
- alfentanil

Tieto opioidné analgetiká sú selektívne agonisty μ -opioidných receptorov. Ich analgetický účinok vzniká primárne aktiváciou μ -receptoru, rovnako ako dychová depresia, mióza, zníženie GIT motility a eufória. Z hľadiska ďalšieho mechanizmu aktivácia opioidného μ -opioidného receptoru stimuluje výmenu GTP (guanozíntrifosfátu) za GDP (guanozín difosfát) na G-proteínovom komplexe a následne inhibuje adenylátcyklázu. To spôsobuje pokles intracelulárneho vápnika s následným prítokom vápnika do bunky cez vápnikové kanály, čo vedie k hyperpolarizácii a zníženiu excitability neurónov. Pri mechanizme môže dochádzať aj k aktivácii K^+ kanálov a k redukcii aktivity adenylátcyklázy (83).

Opioidné analgetiká sa môžu podávať iba v podmienkach, v ktorých je zabezpečené monitorovanie a podpora respiračných a kardiovaskulárnych funkcií. Ide o osoby vyškolené na podávanie anestetík, ktoré zvládajú očakávané nežiaduce účinky a zvládajú udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest a umelej ventilácie. Pri nesprávnom použití opioidných analgetík sa môžu objaviť smrteľné prípady (84, 85).

Pri podávaní opioidných analgetík významnú úlohu zohráva aj použitie antidota naloxónu, ktorý tlmi účinky opioidných analgetík. U nás je známy pod obchodným názvom Naloxone WZF Polfa®.

Naloxón – IUPAC názov: (5 α)-17-allyl-3,14-dihydroxy-4,5-epoxymorfinan-6-ón

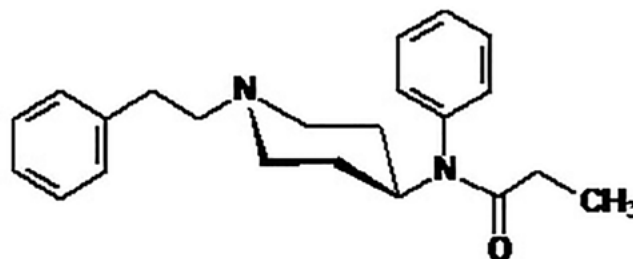


Naloxón ako semisyntetický derivát morfinu je známy vo forme soli s kyselinou chlorovodíkovou o t. t. 200 – 205 °C, ktorá je rozpustná vo vode, etanole, metanole a dimetylsulfoxide. Nerozpustná je v éteri (86, 87).

Naloxón pri všetkých liečivách na báze opioidných analgetík je definitívnym antidotom pri predávkovaní. Je neselektívnym a kompetitívnym antagonistom opioidového receptora. V závislosti od podaného množstva dokáže zvrátiť útlm dýchania, ak sa podá v dostatočnej dávke. Pri intravenóznom podaní začína naloxón pôsobiť v priebehu dvoch minút, pri podaní do svalového tkaniva pôsobí počas 5 minút a môže byť tiež aplikovaný do nosa (88).

Charakteristika v klinickej praxi používaných opiátov

Fentanyl – IUPAC názov: N-fenyl-N-[1-(2-fenyletyl)piperidín-4-yl]propánamid



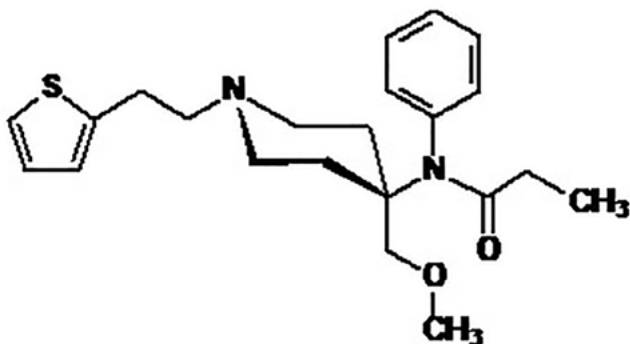
Fentanyl je biela kryštalická látka o t. t. 87,5 °C. Zo solí sa pripravila soľ s kyselinou citrónovou ako kryštalická látka o t. t. 153 – 156 °C a s kyselinou chlorovodíkovou o t. t. 232 °C.

Je to syntetický, lipofilný fenylpiperidínový opioidný agonista s analgetickými a anestetickými vlastnosťami. Selektívne sa viaže na μ -receptor v centrálnom nervovom systéme (CNS) a aktivuje ho, čím

napodobňuje účinky endogénnych opiátov. Je asi 100-krát účinnejší než morfín, avšak s podstatne kratším účinkom (89, 90). Fentanyl sa bežne používa na liečbu chronickej nádorovej bolesti (91) a v anestézii (92).

Metabolizuje sa v pečeni pomocou cytochrómu 450 (CYP450) na norfentanyl spolu s ďalšími menšími metabolitmi. Metabolizmus fentanylu je veľmi variabilný a zložitý, pretože ho ovplyvňuje celý rad fyziologických faktorov, ako sú genetické polymorfizmy, funkcia pečene a funkcia obličiek (93–96).

Sufentanil – IUPAC názov: N-(4-(metoxymetyl)-1-(2-(2-tienyl)etyl)-4-piperidiny)-N-fenylpropánamid

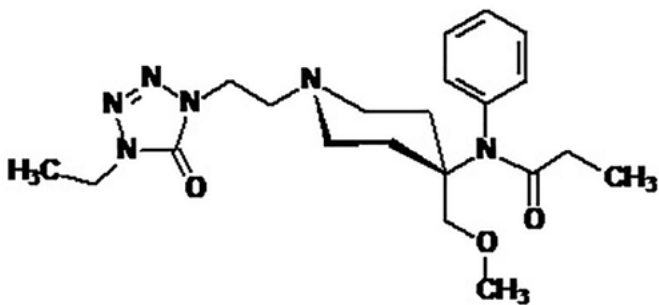


Je kryštalickou látkou o t. t. 96,6 °C. Jeho soľ s kyselinou citrónovou má t. t. 136,3 (97).

Sufentanil sa štruktúrne od fentanylu líši metoxymetylovou skupinou naviazanou na piperidínový kruh a nahradením fenylového kruhu tiofénom. Má asi 7- až 10-krát silnejší analgetický účinok ako fentanyl a je 100-krát silnejší ako morfín. V súčasnosti je najsilnejším analgetikom používaným v klinickej praxi. Jeho účinok nastupuje rýchlejšie ako pri fentanyli a trvá kratší čas (98, 99).

Sufentanil sa rýchlo metabolizuje na množstvo neaktívnych metabolitov, pričom oxidatívna N- a O-dealkylácia sú hlavnými cestami eliminácie. Približne 80 % podanej dávky sa vylúči do 24 hodín a iba 2 % dávky sa vylúči v nezmenenej forme (100–102).

Alfentanil – IUPAC názov N-1{1-[2-(4-etyl-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl)etyl]-4-(metoxymetyl)-4-piperidiny]-N-fenylpropánamid



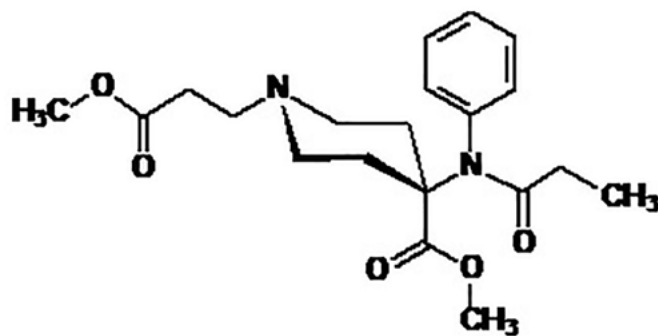
Ide o bielu práškovú látku, ktorá ako monohydrát tvorí kryštáliky o t. t. 138,4 °C (rozklad) a je rozpustná vo vode; soľ s kyselinou chlorovodíkovou má t. t. 92 – 94 °C (104). V štruktúre obsahuje piperidínový skelet s naviazanými fenylpropánamido-metoxymetylovými skupinami

v polohe 4 a s 2-(4-etyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-tetrazol-1-yl)etyl skupinou v polohe 1.

Alfentanil je silné, ale krátkodobo pôsobiace syntetické opioidné analgetikum, ktoré sa používa na anestéziu v chirurgii. Je to analóg fentanylu s približne štvrtinou až desatinou účinnosti, tretinovým trvaním účinku a s nástupom účinku štyrikrát rýchlejšim ako fentanyl. Zatiaľ čo alfentanil má tendenciu spôsobovať menej kardiovaskulárnych komplikácií v porovnaní s inými podobnými liekmi ako sú fentanyl a remifentanil, má tendenciu spôsobovať silnejší útlm dýchania (respiračnú depresiu), a preto si vyžaduje starostlivé sledovanie dýchania a vitálnych funkcií (105–108).

Alfentanil sa rýchlo metabolizuje na veľké množstvo metabolitov s oxidačnou O-demetyláciou a oxidačnou N-dealkyláciou na dusíku piperidínu ako hlavnými metabolickými cestami (109).

Remifentanil – IUPAC názov: metyl 1-(3-metoxy-3-oxopropyl)-4-[fenyl(propionyl)amino]-4-piperidínkarboxylát



Je olejovitou látkou, tvoriacou soľ s kyselinou chlorovodíkovou s t. t. 212 – 214 °C (metanol-éter) (110).

Remifentanil je silné, krátkodobo pôsobiace syntetické opioidné analgetikum. Je špecifickým agonistom μ -opioidných receptorov, čo znamená, že znižuje tonus sympatického nervového systému a spôsobuje útlm dýchania a analgéziu. Podáva sa pacientom na zmiernenie bolesti pred operáciou alebo počas nej (111, 112). Na rozdiel od iných syntetických opioidov, ktoré sa metabolizujú v pečeni, má remifentanil esterovú väzbu, ktorá podlieha rýchlej hydrolyze nešpecifickými tkanivovými a plazmatickými esterázami. To znamená, že pri remifentanile nedochádza k akumulácii a jeho kontextovo závislý polčas zostáva 4 minúty po 4-hodinovej infúzii.

Remifentanil sa metabolizuje na zlúčeninu (kyselinu remifentanilovú), ktorá má 1/4600-tinu účinnosti pôvodnej zlúčeniny. Vďaka rýchlemu metabolizmu a krátkym účinkom otvoril remifentanil nové možnosti v anestézii. Remifentanil sa po ukončení infúzie remifentanilu rýchlo vylúči z krvnej plazmy, takže účinky liečiva rýchle vymiznú aj po veľmi dlhých infúziách (113–118).

Agonisty presynaptických α_2 -adrenergických receptorov (α_2 -agonisty)

Liečivá typu agonistov presynaptických α_2 -adrenergických receptorov si našli miesto v anestézii vďaka svojej schopnosti vyvolať upokojujúci účinok bez spôsobenia útlmu dýchania a tým, že pod-

porujú kardiovaskulárnu stabilitu pri súčasnom znížení požiadaviek na anestéziu. Po ich naviazaní na presynaptický α_2 -adrenergický receptor dochádza k výraznej redukcii uvoľňovania neurotransmitera noradrenalinu z nervového zakončenia, a tým k významnému zníženiu aktivity sympatika. Práve tento mechanizmus sa podieľa na sedatívnom až hypnotickom účinku agonistov presynaptických α_2 -adrenergických receptorov.

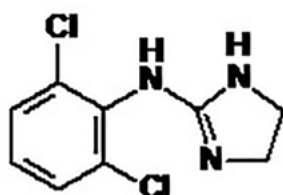
Znížením aktivity sympatika dochádza tiež k výraznej modulácii sympatikoadrenálnej reakcie organizmu na chirurgický výkon. Útlm centrálného noradrenergického prenosu umožňuje významné zníženie dávkovania inhalačných i intravenózných anestetík.

Analgetický účinok agonistov presynaptických α_2 -adrenergických receptorov je tiež daný ovplyvnením noradrenergického prenosu. Pri kombinácii s opioidnými analgetikami sa v mechanizme analgetického účinku obe prídavné látky vzájomne dopĺňujú (119–124).

V anestézii je možné použiť tieto látky:

- klonidín
- xylazín
- medetomidín
- dexmedetomidín

Klonidín – IUPAC názov: N-(2,6-dichlórfenyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-amin



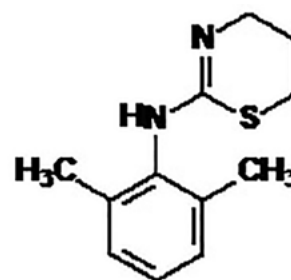
Je to látka rozpustná v lipidoch s log P 1,6 a t.t. 130 °C. Soľ s kyselinou chlorovodíkovou je biela prášková látka s t.t. 312 °C, rozpustná v etanole (125, 126).

Klonidín môže byť použitý v perioperačnom období ako analgetická a sedatívna zložka všeobecnej anestézie. Tým sa znižuje hemodynamická odpoveď na intubáciu trachey. Ako súčasť celkovej anestézie, je možné stabilizovať hemodynamiku, znížiť potrebu inhalačného anestetika (25 – 50 %), hypnotika (približne 30 %) a opioidných analgetík (40 – 45 %). Používa sa aj v pooperačnom období s cieľom znížiť potrebu opioidných analgetík a zastaviť pooperačnú hypertenziu. Vzhľadom na mnohé vedľajšie účinky nie je široko používaný (127–128).

Farmakokinetika klonidínu je úmerná dávke (sledovaná v rozsahu 100 až 600 μ g). Absolútna biologická dostupnosť klonidínu pri perorálnom podaní je 70 % až 80 %. Maximálne plazmatické hladiny klonidínu sa dosiahnu približne za 1 až 3 hodiny.

Hlavnou reakciou metabolizmu klonidínu (menej ako 50 %) je 4-hydroxylácia prostredníctvom izoenzýmov cytochrómu P450 – CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP1A1 a CYP3A5. Klonidín sa metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity. Približne 50 % dávky klonidínu sa vylúči močom ako nezmenené liečivo a 20 % sa vylúči stolicou (129, 132).

Xylazín – IUPAC názov: N-(2,6-dimetylfenyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-tiazín-2-amin

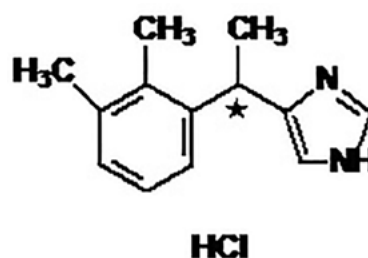


Xylazín je biela kryštalická látka s t. t. 140 – 142 °C, soľ s kyselinou chlorovodíkovou má t. t. 161 – 171 °C (133, 134).

Ide o analóg klonidínu, ktorý má 5,6-dihydro-4H-1,3-tiazínový kruh miesto 4,5-dihydro-1H-imidazolového, prítomného v klonidíne. Mechanizmus účinku je daný ovplyvnením presynaptických α_2 -adrenergických receptorov. Je používaný vo veterinárnej medicíne na sedáciu, anestéziu, svalovú relaxáciu a analgéziu u zvierat ako sú kone, hovädzí dobytok a iné cicavce a u mačiek sa používa aj ako antiemetikum. Kvôli nebezpečným vedľajším účinkom, vrátane hypotenzie a bradykardie, nebol xylazín schválený Úradom pre potraviny a liečivá v USA (FDA) na použitie u ľudí (135, 136).

Xylazín má po podaní rýchlu a dobrú resorpciu, vrátane distribúcie v organizme. Resorpcia a tým i nástup účinku sú ovplyvnené cestou podania. Po intravenóznom podaní je nástup rýchlejší než po podaní intramuskulárnom. Účinná látka xylazín sa v organizme rýchlo metabolizuje na 2,6-dimetylanilín a na veľké množstvo neaktívnych metabolitov. K eliminácii dochádza močom a trusom ošetrovaných zvierat. Citlivosť jednotlivých druhov zvierat na xylazín je veľmi rozdielna, najvýznamnejší je hovädzí dobytok. Účinná analgédia sa dosiahne zvyčajne len kombináciou s inými liekmi (137, 138).

Medetomidín – IUPAC názov: (R,S)-4-[1-(2,3-dimetylfenyl)etyl]-1H-imidazol. HCl



Má t. t. 151,5 – 152,5 °C a je rozpustný v (dimetylsulfoxide) DMSO. Jeho soľ s kyselinou chlorovodíkovou je kryštalická biela látka s t. t. 164 – 166 °C, ktorá je rozpustná vo vode a v metanole (139, 140).

Medetomidín, presynaptický α_2 -adrenergický agonista je racemická zmes dvoch stereoizomérov (R) a (S). Používa sa vo veterinárnej anestézii často v kombinácii s opioidmi ako premedikácia (pred celkovou anestéziou) u zdravých mačiek a psov ako sedatívum a analgetikum. Môže sa podávať intramuskulárne, subkutánne alebo intravenózne. Pri intramuskulárnom podaní sa používa výrazne znížená dávka a účinky sa prejavujú po 10 až 15 minútach, pri intravenóznom podaní po 5

Spolupodávané látky (benzodiazepíny, opioidné analgetiká, agonisty presynaptických α_2 -adrenergických receptorov, periférne myorelaxanciá) používané pri celkovej anestézii

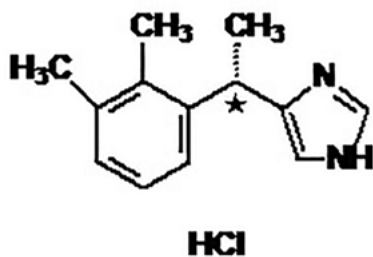
minútach. Jeho sedatívny účinok môže trvať 1 až 2 hodiny a analgetické účinky 15 až 30 minút. Pri použití atipamezolu, selektívneho agonistu presynaptických α_2 -receptorov (indikovaný na zvrátenie sedatívneho účinku medetomidínu) sa jeho účinok mení (141–144).

Po intramuskulárnej injekcii sa medetomidín rýchlo a takmer úplne absorbuje v mieste injekcie a jeho farmakokinetika je veľmi podobná farmakokinetike pozorovanej po intravenózne injekcii. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 15 až 20 minút. Odhadovaný plazmatický polčas je 1,2 hodiny pre psov a 1,5 hodiny pre mačky.

Farmakokinetika medetomidínu podávaného ako jednorazová dávka (80 mg/kg) sa skúmala u zvierat (napr. potkanov, psov a mačiek) s liečivom značeným trícium. Zistené polčasy boli v rozmedzí od 0,97 do 1,60 h. Rozdiely medzi spôsobmi dávkovania boli malé.

Medetomidín sa metabolizuje podobne, pečňovými monoxygenázami. Hydroxylované produkty môžu byť následne oxidované alebo konjugované s kyselinou glukurónovou. Hlavným metabolitom u potkanov je hydroxydetomidín glukuronid. Medetomidín sa oxiduje hlavne v pečeni, zatiaľ čo malé množstvo sa metyluje v obličkách. Metabolity sa primárne vylučujú močom (145–148).

Dexmedetomidín – IUPAC názov: 5-[(1S)-1-(2,3-dimetylphenyl)etyl]-1H-imidazol



Dexmedetomidín je biela látka s t.t. 146 – 149 °C, soľ s kyselinou chlorovodíkovou má t. t. 156,5 – 157,5 °C; α +52,4° (c = 1, H₂O) (149, 150).

Pôsobí cez s G-proteínom spriahnutý receptor, ktorý navodzuje inhibíciu adenylátcyklázy, čo v konečnom dôsledku vedie k poklesu tvorby cAMP. Výsledkom je inhibícia uvoľňovania noradrenalinu, ktorá vedie k poklesu excitácie (151).

Dexmedetomidín je imidazolový derivát a aktívny (S)-izomér medetomidínu s analgetickými, anxiolytickými a sedatívnymi vlastnosťami. Dexmedetomidín sa selektívne viaže na presynaptické α_2 adrenoreceptory umiestnené v mozgu, čím inhibuje uvoľňovanie norepinefrínu zo synaptických vezikúl. Analgetický účinok tohto liečiva je sprostredkovaný väzbou na presynaptické α_2 adrenoreceptory v mieche. Vyznačuje sa vysokou selektivitou $\alpha_2:\alpha_1$ v pomere 1600 : 1. U nás je známy ako Precedex®, resp. Dexdor.

Na rozdiel od opioidov a iných sedatív ako je propofol, je dexmedetomidín schopný dosiahnuť svoje účinky bez toho, aby spôsobil útlm dýchania (152–154).

Dexmedetomidín je liek s vysokou väzbou na bielkoviny. V plazme sa 94 % dexmedetomidínu viaže na albumín a α_1 -glykoproteín. Dexmedetomidín sa metabolizuje v pečeni, prevažne glukuronidáciou (34 %), ako aj oxidáciou prostredníctvom CYP2A6 a iných enzýmov

cytochrómu P450. Väčšina metabolizovaného dexmedetomidínu sa vylučuje močom (~95 %) (155–158).

Periférne myorelaxanciá

Myorelaxanciá bránia účinku acetylcholínu na neuromuskulárnej platničke v motorickom nervovom systéme. Tieto liečivá umožňujú hladkú intubáciu pacienta v úvode do anestézie, a udržiavajú relaxované svalstvo pacienta počas chirurgického výkonu. Myorelaxanciá pôsobiace postsynapticky blokujú neuromuskulárnu transmisii tým, že kompetitívne zabraňujú depolarizácii, alebo tým, že vyvolávajú trvalú depolarizáciu. Podľa toho sa rozdeľujú na

- kompetitívne nedepolarizujúce myorelaxanciá
- depolarizujúce myorelaxanciá

Kompetitívne nedepolarizujúce myorelaxanciá

Syntetické steroidné deriváty, aminosteroidy a izochinolinové deriváty

Sú nedepolarizujúce neuromuskulárne blokátory typu aminosteroidov. Ako svalové relaxanty sú používané v modernej anestézii na uľahčenie tracheálnej intubácie poskytnutím relaxácie kostrového svalstva, najčastejšie vyžadovanej pri chirurgických zákrokoch alebo mechanickej ventilácii (159). Patria sem:

- pankurónium
- rokurónium
- vekurónium
- atrakúrium
- cisatratrakúrium

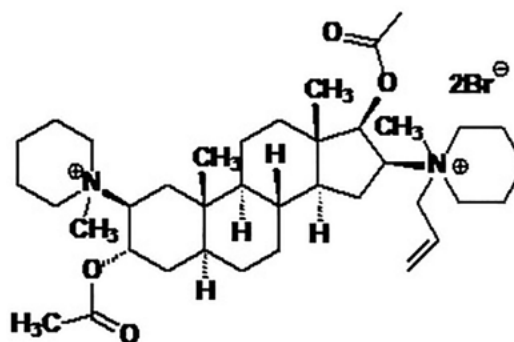
Pri predávkovaní aminosteroidov na zvrátenie neuromuskulárnej blokady sa používa v celkovej anestézii antidotum **sugammadex**.

IUPAC názov: sodná soľ [6 A,6 B,6C,6D,6E,6 F,6G,6H-oktakis-S-(2-karboxyetyl)-6 A,6 B,6C,6D,6E,6 F,6G,6H-oktatio- γ -cyklodextrín

Ide o modifikovaný γ -cyklodextrín s obchodným názvom Bridion®. Je to prvé selektívne činidlo, ktoré môže zvrátiť miernu alebo hlbokú neuromuskulárnu blokádu. Klinické použitie sugammadexu sľubuje odstránenie mnohých nedostatkov súčasnej anestetikkej praxe, pokiaľ ide o antagonizmus nedepolarizujúcich aminosteroidných myorelaxancií (160, 161).

Aminosteroidy používané v anestézii

Pankurónium dibromid – IUPAC názov: (2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-3,17-bis-(acetyloxy)-2,16-bis(1-metylpiiperidínium-1-yl)androstán ·2HBr

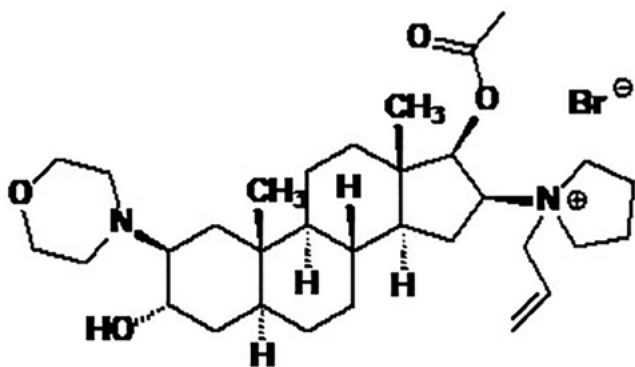


Tvorí soľ s kyselinou bromovodíkovou ako biely hygroskopický prášok, ktorý má t. t. 214 – 217 °C (162).

Pankurónium je syntetický, dlhodobý pôsobiaci bis-kvartérny ester steroidu, v ktorom je 5 α -androstanoý skelet C-3 α - a C-17 β -disubstituovaný acetoxyskupinami a 2 β - a 16 β -disubstituovaný 1-metyl-piperidínium-1-ylóvými skupinami. Je to nedepolarizujúci neuromuskulárny blokátor s myorelaxačným účinkom. Pankurónium sa kompetitívne viaže na nikotínový acetylcholínový (ACh) receptor a blokuje ho na neuromuskulárnom spojení, čím zabraňuje väzbe acetylcholínu (ACh) a vedie k relaxácii a paralýze kostrového svalstva. Má úlohu svalového relaxancia, cholinergického antagonistu a nikotínového antagonistu. Polčas eliminácie pankurónia sa pohybuje medzi 89 – 161 minútami (163).

Pankurónium sa čiastočne metabolizuje v pečeni a vylučuje sa ako materská zlúčenina alebo ako metabolit obličkami. Pankurónium sa vylučuje z plazmy primárne renálnou exkréciou (80 %). Hepatálna degradácia (10 %) a biliárna exkrécia (10 %) zohrávajú pri klírense tohto lieku menšiu úlohu (164).

Rokurónium bromid – IUPAC názov: (2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-17-(acetyloxy)-3-hydroxy-2-(morfolín-4-yl)-16-[1-(prop-2-én-1-yl)pyrolidínium-1-yl]androstán·HBr



Tvorí soľ s kyselinou bromovodíkovou, ktorá ako biela práškovitá látka má t. t. 162 – 164 °C a je rozpustná vo vode, etanole, dimetylsulfoxide, chloroforme a metanole (165). Má monokvartérnu štruktúru s alylovou skupinou, ktorá je naviazaná na kvartérnom atóme dusíka pyrolidínu v kruhu D.

Rokurónium bromid je kompetitívny antagonist nikotínových acetylcholínových receptorov na nervosvalovom spojení. Z neuromuskulárnych blokátorov sa považuje za nedepolarizujúci blokátor neuromuskulárneho spojenia, pretože pôsobí tak, že tlmi pôsobenie receptora, čo spôsobuje svalovú relaxáciu, namiesto kontinuálnej depolarizácie, čo je mechanizmus účinku depolarizujúcich blokátorov neuromuskulárneho spojenia ako je sukcynylcholín (166). U nás sa používa ako Esmeron®.

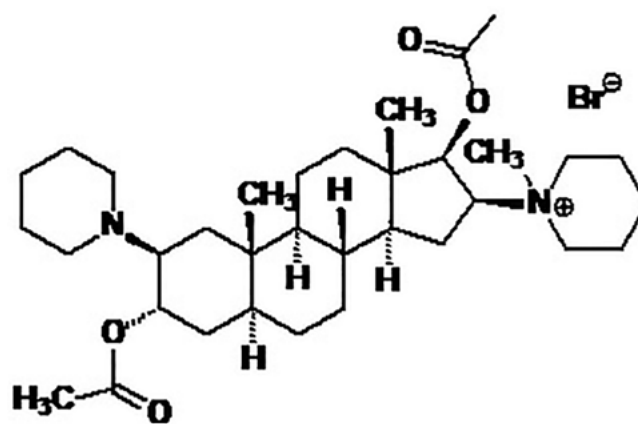
Rokurónium bromid je aminosteroidný nedepolarizujúci neuromuskulárny blokátor alebo svalový relaxant používaný v modernej anestézii na uľahčenie tracheálnej intubácie poskytnutím relaxácie kostrového svalstva, najčastejšie vyžadovanej pri chirurgických zákrokoch alebo mechanickej ventilácii. Je o niečo menej účinný ako sukcynylcholín na vytvorenie vynikajúcich a prijateľných intubačných podmienok. Mal by sa používať ako alternatíva k sukcynylcholínu len

vtedy, ak je známe, že sukcynylcholín sa nemá používať a ak sa očakáva dlhšia intubácia (167, 167).

Rokurónium má podobný farmakokinetický profil ako vekurónium, ale jeho nástup účinku je rýchlejší a trvanie účinku je o niečo kratšie. U zdravých dospelých je priemerný (95 % IS) polčas eliminácie 73 (66 – 80) minút, (zdanlivý) distribučný objem v rovnovážnom stave je 203 (193 – 214) ml/kg a plazmatický klírens je 3,7 (3,5 – 3,9) ml/kg/min.

Farmakokinetika rokurónia je zmenená ochorením obličiek a pečene. Rokurónium sa metabolizuje na menej aktívny metabolit, 17-desacetylrokurónium, a vylučuje sa primárne pečeňou. Štúdie distribúcie, metabolizmu a vylučovania u mačiek a psov naznačujú, že rokurónium sa vylučuje predovšetkým pečeňou (168, 169).

Vekurónium bromid – IUPAC názov: (2 β ,3 α ,5 α ,16 β ,17 β)-3,17-diacetoxy-16-(1-metyl-1-piperidínium-1-yl)-2-(1-piperidín-1-yl)androstán·HBr



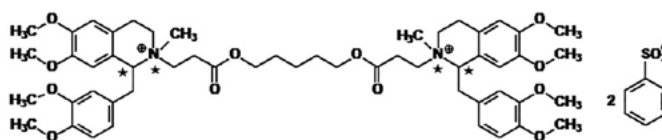
Ide o syntetický aminosteroidový derivát so svalovým relaxačným účinkom a s t. t. 227 – 229 °C, rozpustný v organických rozpúšťadlách ako je etanol a dimetylsulfoxid (170).

Vekuróniumbromid tiež súťaží s acetylcholínom o nikotínové receptory na neuromuskulárnom spojení kostrových svalov, čím inhibuje účinok acetylcholínu a blokuje nervový prenos bez depolarizácie postsynaptickej membrány.

Je používaný ako súčasť celkovej anestézie na uvoľnenie kostrového svalstva počas operácie alebo mechanickej ventilácie. Používa sa tiež na pomoc pri endotracheálnej intubácii, keď je treba urobiť rýchly zásah, v iných prípadoch sa uprednostňuje použitie suxametonium (sukcynylcholín) alebo rokurónium (171–173).

Aktívny 3-hydroxymetabolit má 80 % neuromuskulárnej blokujúcej účinnosti vekurónia. Akumulácia tohto metabolitu, ktorý sa vylučuje obličkami, môže predĺžiť trvanie účinku lieku, najmä ak sa infúzia používa u pacientov so zlyhaním obličiek (174–176).

Atrakúrium – IUPAC-názov: 2,2'-[1,5-pentandiylbis[oxy(3-oxo-3,1-propandiyl)]]bis[1-(3,4-dimetoxybenzyl)-6,7-dimetoxy-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolinium] dibenzénsulfonát



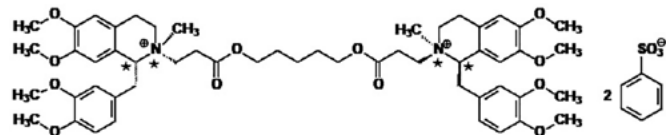
Ide o tetrahydroisochinolínovú kvarternú štruktúru bisbenzénsulfonátovej soli tzv. besylátu ako bielej práškovitej látky s t. t. 85 – 90 °C. Je to neuromuskulárny blokátor, ktorý má úlohu nikotínového antagonistu a svalového relaxantu (177).

Atrakúrium je racemát, v jeho štruktúre sú 4 stereogénne centrá, ktoré by mali byť predpokladom 16 stereoizomérov. Atrakúrium však tvorí zmes desiatich stereoizomérov, aktivita ktorých sa môže výrazne líšiť. Stredom diesterového mostíka však prechádza rovina symetrie, a tak sa vytvorí 6 mezo štruktúr. Toto znižuje počet stereoizomérov zo šestnástich na desať. Existujú tri cis-cis izoméry (enantiomérny pár a mezo štruktúra), štyri cis-trans izoméry (dva enantiomérne páry) a tri trans-trans izoméry (enantiomérny pár a mezo štruktúra). Atrakúrium besylát pôsobí ako nedepolarizujúci neuromuskulárny blokátor s krátkym až stredným trvaním účinku a bez významných kardiovaskulárnych účinkov.

Nie je závislé od hepatálnej ani renálnej biotrasformácie alebo exkrécie a tým poskytuje klinické výhody oproti iným nedepolarizujúcim neuromuskulárnym blokátorom. Atrakúrium má trvanie účinku kratšie a zotavenie je rýchlejšie ako pri pankurónii. Používa sa ako doplnok k celkovej anestézii pri svalovej relaxácii, pri neuromuskulárnej blokáde u mechanicky ventilovaných pacientov v intenzívnej starostlivosti a pri endotracheálnej intubácii. Jeden z izomérov (1R-cis atrakúrium) sa používa v klinickej praxi ako cisatrákúrium (Nimbex) (178–181).

Atrakúrium sa metabolizuje viacerými cestami. Známa je jeho metabolizácia Hofmannovou elimináciou a hydrolyzou esterov. Hofmannova eliminácia je spontánna neenzymatická degradačná reakcia prebiehajúca za fyziologického pH a fyziologickej teploty, a tiež enzymatickou hydrolyzou esterovej väzby, katalyzovanou nešpecifickými esterázami. Pri Hofmannovej eliminácii, ktorá je primárnou cestou jeho chemodegradácie, ako jeden z hlavných metabolitov je laudanozín, terciárny aminoalkaloid, o ktorom sa uvádza, že je miernym stimulantom CNS (182, 183).

Cisatrákúrium – IUPAC názov: (1R,2R)-1-(3,4-dimetoxybenzyl)-2-(3-((5-((3-((R)-1-(3,4-dimetoxybenzyl)-6,7-dimetoxy-3,4-dihydroisochinolín-2(1H)-yl)propanoyl)oxy)pentyl)oxy)-3-oxopropyl)-6,7-dimetoxy-2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolín-2-ium benzénsulfonát



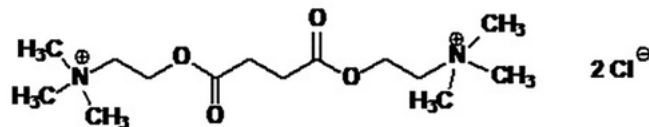
Cisatrákúrium ako izomér atrakúria sa čoraz častejšie používa namiesto atrakúria. Má málo kardiovaskulárnych účinkov, ak vôbec nejaké, a má menšiu tendenciu produkovať degranuláciu žírnych buniek než atrakúrium. Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie jeho metabolitu laudanozínu sú nižšie u pacientov užívajúcich cisatrákúrium v porovnaní s pacientmi užívajúcimi klinicky ekvivalentné dávky atrakúria (184–187).

LITERATÚRA

1. Vuyk J. Drug interactions in anaesthesia. *Minerva Anesthesiol.* 1999;65(5):215–218.

Depolarizujúce myorelaxanciá

Suxametónium dichlorid – IUPAC názov: 2,2'-[[1,4-dioxo-1,4-butanediyl]bis(oxy)]bis(N,N,N-trimetyletánamínium)dichlorid.



Je v súčasnosti jediný zástupca tejto skupiny

Suxametónium (sukcynylcholín) je biela kryštalická látka bez zápachu. Dihydrát sa topí pri 160 °C, zatiaľ čo bezvodý pri 190 °C. Je rozpustný vo vode, etanole, mierne v chloroforme a nerozpustný v dietyléteri. Soľ s kyselinou chlorovodíkovou má t. t. 156 – 163 °C a s kyselinou jodovodíkovou t. t. 243 – 245 °C. Zlúčenina pozostáva z dvoch molekúl acetylcholínu, ktoré sú spojené svojimi acetylovými skupinami (188–190).

Väzba suxametónia na nikotínový acetylcholínový receptor má za následok otvorenie monovalentného kationového kanála receptora, čím dochádza k dezorganizovanej depolarizácii motorickej koncovej platničky a k uvoľňovaniu vápnika zo sarkoplazmatického retikula. Keď sa vápnik absorbuje sarkoplazmatickým retikulom, sval sa uvoľní. Suxametónium stimuluje nielen N-cholínergické receptory neuromuskulárnej synapsy, ale aj cholínergické receptory iných orgánov a tkanív. Používa sa pri celkovej anestézii na uvoľnenie svalov v priebehu operácie u dospelých a detí a na uľahčenie endotracheálnej intubácie (zavedenie trubičky do priedušnice) u pacientov, ktorí potrebujú podporu dýchania, ako aj na zníženie silných svalových sťahov (191,192).

Suxametónium sa rýchlo metabolizuje plazmatickou cholinesterázou v krvnom obehú na sukcinylmonocholín, ktorý sa potom ďalej hydrolyzuje (aj keď pomalšie) na kyselinu jantárovú a cholín. Približne 10 % podanej dávky sa vylúči v nezmenenej forme močom. Tento rýchly metabolizmus má za následok trvanie účinku 5 až 10 minút po štandardnej dávke a plazmatický polčas suxametónia je 47 sekúnd (193, 194).

Záver

V predloženom prehľade sú spracované 4 skupiny rôznych liečiv (benzodiazepíny, opioidné narkotiká, agonisty presynaptických α_2 -adrenergických receptorov a periférne myorelaxanciá), ktoré sa používajú ako spolupodávané látky pri anestézii. Je tu uvedená základná chemická charakteristika a chemické štruktúry, mechanizmus ich účinku, farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti so základným metabolizmom. Ich využitie v klinickej praxi si vyžaduje pri ich podávaní, hlavne pri opioidných narkotikách, zvýšenú pozornosť. Liečbu má začať lekár so skúsenosťami s terapiou opioidnými narkotikami. Pritom dôležitú úlohu zohráva použitie uvedených antidot, dôležitých pri predávkovaní benzodiazepínmi (flumazenil), opioidnými analgetikami (naloxón) a periférnymi myorelaxanciami (sugammadex).

2. Čizmaríková R, Čizmarík J, Valentová J, Habala L, Markuliak M. Chiral aspects of local anesthetics. *Molecules* 2020;25(12):2738.

3. Čížmáriková R, Habala L, Markuliak M. Celkové inhalačné anestetiká – farmakodynamika, farmakokinetika a chirálne vlastnosti. *Čes slov Farm.* 2021;70(1):7-17.
4. Čížmáriková R, Habala L, Markuliak M. Celkové intravenózne anestetiká – farmakodynamika, farmakokinetika a chirálne vlastnosti. *Čes slov Farm.* 2023;72(4):155-164.
5. Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300(1):2-8.
6. Balon R, Starcevic V. Role of benzodiazepines in anxiety disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1191:367-388.
7. Miranda Seixas Einloft F, Kopittke L, Thais Guterres Dias M, Luana Veriato Schultz Á, Maria Dotta R, Maria Tannhauser Barros H. The use of benzodiazepines and the mental health of women in prison: a cross-sectional study. *Sci Rep.* 2023;13(1):4491.
8. Atack JR. Anxiolytic compounds acting at the GABA(A) receptor benzodiazepine binding site. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2003;2(4):213-232.
9. Atack JR. The benzodiazepine binding site of GABA(A) receptors as a target for the development of novel anxiolytics. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005;14(5):601-618.
10. Baur R, Tan KR, Luscher BP, Gonthier A, Goeldner M, Sigel E. Covalent modification of GABAA receptor isoforms by a diazepam analogue provides evidence for a novel benzodiazepine binding site that prevents modulation by these drugs. *J Neurochem.* 2008;106:2353-2363.
11. Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *J Biol Chem.* 2012;287(48):40224-40231.
12. Zhu S, Noviello CM, Teng J, Walsh RM Jr, Kim JJ, Hibbs RE. Structure of a human synaptic GABAA receptor. *Nature* 2018;559(7712):67-72.
13. Kim JJ, Gharpure A, Teng J, Zhuang Y, Howard RJ, Zhu S, Noviello CM, Walsh RM Jr, Lindahl E, Hibbs RE. Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines. *Nature* 2020;585(7824):303-308.
14. Flumazenil. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/pomocne-stranky/detail-lieku?page_id=386&lie_id=53545.
15. Adachi YU, Watanabe K, Higuchi H, Satoh T. Flumazenil reduces the hypnotic dose of propofol in male patients under spinal anesthesia. *J Anesth.* 2002;16:9-12.
16. Hess L, Málek J, Schreiberová J. Specifický antagonist benzodiazepínů flumazenil na začátku 21. století – je vůbec zapotřebí? *Anest Intenziv Med.* 2006;17(6):295-298.
17. Diazepam (PIM 181). [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://inchem.org/documents/pims/pharm/pim181.htm>.
18. Diazepam hydrochloride. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diazepam-hydrochloride>.
19. Taubulis HK, Fillmore MT, Ruggles JL. Neuroleptic-induced changes in the anxiolytic and myorelaxant properties of diazepam in the rat. *Pharmacol Biochem Behav.* 1992;41(1):13-21.
20. Crestani F, Löw K, Keist R, Mandelli M, Möhler H, Rudolph U. Molecular targets for the myorelaxant action of diazepam. *Mol Pharmacol.* 2001;59(3):442-445.
21. Høgskilde S, Nielsen JW, Carl P, Angelo H, Bredgaard Sørensen M. The anticonvulsive activity and toxicity of diazepam in three different formulations. An experimental study in mice. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1987;31(4):289-291.
22. Weintraub SJ. Diazepam in the treatment of moderate to severe alcohol withdrawal. *CNS Drugs* 2017;31(2):87-95.
23. Dionne RA, Goldstein DS, Wirdzek PR. Effects of diazepam premedication and epinephrine-containing local anesthetic on cardiovascular and plasma catecholamine responses to oral surgery. *Anesth Analg.* 1984;63(7):640-646.
24. Ho TT, Noble M, Tran BA, Sunjic K, Gupta SV, Turgeon J, Crutchley RD. Clinical impact of the CYP2C19 gene on diazepam for the management of alcohol withdrawal syndrome. *J Pers Med.* 2023;13(2):285.
25. Temazepam. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.drugs.com/temazepam.htm>.
26. Temazepam. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.healthdirect.gov.au/temazepam>.
27. Midazolam. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Midazolam>.
28. Midazolam Kalceks. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: https://www.olika.cz/data/2022/06/20/09/midazolam-kalceks-spc_9_12_2021.pdf (23. 2. 2024).
29. O'Neil MJ (ed.). *The Merck Index – An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.* Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry; 2013. p. 1147.
30. Stevanović P. [Midazolam (dormicum) – clinical practice guidelines]. *Med Pregl.* 2006;59(1-2):89-94.
31. Chen Q, Wang L, Ge L, Gao Y, Wang H. The anxiolytic effect of midazolam in third molar extraction: a systematic review. *PLoS One* 2015;10(4):e0121410.
32. Dhir A, Rogawski MA. Role of neurosteroids in the anticonvulsant activity of midazolam. *Br J Pharmacol.* 2012;165(8):2684-2691.
33. Midazolam - an overview. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/midazolam>.
34. Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol.* 2002;17(2):106-110.
35. Koul R, Chacko A, Javed H, Al Riyami K. Eight-year study of childhood status epilepticus: midazolam infusion in management and outcome. *J Child Neurol.* 2002;17:908-910.
36. Bellante F, Legros B, Depondt C, Créteur J, Taccone FS, Gaspard N. Midazolam and thiopental for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective comparison of efficacy and safety. *J Neurol.* 2016;263(4):799-806.
37. Kotlinska-Lemieszek A. Should midazolam drug-drug interactions be of concern to palliative care physicians? *Drug Safety* 2013;36:789-790.
38. Khanderia U, Pandit SK. Use of midazolam hydrochloride in anesthesia. *Clin Pharm* 1987;6(7):533-547.
39. Valentine JM, Lyons G, Bellamy MC. The effect of intrathecal midazolam on post-operative pain. *Eur J Anaesthesiol.* 1996;13:589-593.
40. Bharti N, Madan R, Mohanty PR, Kaul HL. Intrathecal midazolam added to bupivacaine improves the duration and quality of spinal anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:1101-1105.
41. Yun MJ, Kim YH, Kim JH, Kim KO, Oh AY, Park HP. Intrathecal midazolam added to bupivacaine prolongs the duration of spinal blockade to T10 dermatome in orthopedic patients. *Korean J Anesthesiol.* 2007;53:522-528.
42. Mandema JW, Tuk B, van Steveninck AL, Breimer DD, Cohen AF, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the central nervous system effects of midazolam and its main metabolite α -hydroxymidazolam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;51:715-728.
43. Wandel C, Bocker R, Bohrer H, Browne A, Rugheimer E, Martin E. Midazolam is metabolized by at least three different cytochrome P450 enzymes. *Br J Anaesth.* 1994;73:658-661.
44. Johnson TN, Rostami-Hodjegan A, Goddard JM, Tucker GT. Contribution of midazolam and its 1-hydroxy metabolite to preoperative sedation in children: a pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *Br J Anaesth.* 2002;89(3):428-437.
45. Lorazepam. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.3821.html>.
46. 64. Ghiasi N, Bhansali RK, Marwaha R. Lorazepam | StatPearls. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532890/>.
47. Lorazepam. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Lorazepam_387.
48. Lorazepam. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00186>.
49. Fişgin T, Güler Y, Senbil N, Teziç T, Zorlu P, Okuyaz C, Akgün D. Nasal midazolam effects on childhood acute seizures. *J Child Neurol.* 2000;15(12):833-835.
50. Ramanujam R, Padma L, Swaminath G, Thimmaiah RS. A comparative study of the clinical efficacy and safety of Lorazepam and chlordiazepoxide in alcohol dependence syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(3):FC10-13.
51. Gonzalez J, Upadhyaya VD, Manna ZT, Sharma AR, Christopher J, Douedi S, Sen S. Paradoxical excitation following intravenous lorazepam administration for alcohol withdrawal - a case presentation and literature review. *J Pharm Pract.* 2023;36(5):1244-1248.
52. Lin CC, Huang TL. Lorazepam-diazepam protocol for catatonia in schizophrenia: a 21-case analysis. *Compr Psychiatry.* 2013;54(8):1210-1214.
53. Cevher Binici N, Topal Z, Demir Samurcu N, Cansız MA, Savcı U, Öztürk Y, Özyurt G, Tufan AE. Response of catatonia to amisulpride and lorazepam in an adolescent with schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018;28(2):151-152.
54. Amini A, Heidari K, Asadollahi S, Habibi T, Shahrami A, Mansouri B, Kariman H. Intravenous promethazine versus lorazepam for the treatment of peripheral vertigo in the emergency department: A double blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *J Vestib Res.* 2014;24(1):39-47.
55. Gardner K. Lorazepam for sleep: Can lorazepam help with sleep? In: [singlecare.com](https://www.singlecare.com/blog/lorazepam-for-sleep) [Internet]. 2023 Jun 16 [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.singlecare.com/blog/lorazepam-for-sleep>.
56. Kotegawa T, Tsutsumi K, Imai H, Ohashi K, Nakano S. The effect of experimentally induced sleep disturbance on the pharmacokinetics of lorazepam in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014;52(6):519-524.
57. Dundee JW, Lilburn JK, Nair SG, George KA. Studies of drugs given before anaesthesia XXVI: lorazepam. *Br J Anaesth.* 1977;49(10):1047-1056.
58. Lorazepam. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00186>.
59. Chlordiazepoxide. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlordiazepoxide>.
60. Chlordiazepoxide hydrochloride. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT000632>.
61. López-Muñoz F, Alamo C, García-García P. The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: half a century of anxiolytic drugs. *J Anxiety Disord.* 2011;25(4):554-562.
62. Rajmohan V, Sushil K, Mohandas E. A double blind randomised comparison of chlordiazepoxide and lorazepam in alcohol withdrawal. *Asian Psychiatr.* 2013;6(5):401-403.
63. Boxenbaum HG, Geitner KA, Jack ML, Dixon WR, Kaplan SA. Pharmacokinetic and biopharmaceutical profile of chlordiazepoxide HCl in healthy subjects: multiple-dose oral administration. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1977;5:25-39.
64. Oxazepam. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxazepam>.

Spolupodávané látky (benzodiazepíny, opioidní analgetiká, agonisty presynaptických α_2 -adrenergických receptorů, periférní myorelaxancií) používané při celkové anestézii

65. Christensen P, Lolk A, Gram LF, Kragh-Sørensen P. Benzodiazepine-induced sedation and cortisol suppression. A placebo-controlled comparison of oxazepam and nitrazepam in healthy male volunteers. *Psychopharmacol.* 1992;106(4):511-516.
66. Oxazepam. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/oxazepam>.
67. Singh R, Abdijadid S. Oxazepam | StatPearls. In: ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. 2023 May 22 [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544349/>.
68. Oxazepam: 7 things you should know. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.drugs.com/tips/oxazepam-patient-tips>.
69. Sonne J, Loft S, Døssing M, Vollmer-Larsen A, Olesen KL, Victor M, Andreassen F, Andreassen PB. Bioavailability and pharmacokinetics of oxazepam. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988;35:385-389.
70. Dinis-Oliveira RJ. Metabolic profile of oxazepam and related benzodiazepines: clinical and forensic aspects. *Drug Metab Rev.* 2017;49(4):451-463.
71. Aso Y, Yoshioka S, Shibazaki T, Uchiyama M. *Chem Pharm Bull.* 1988;36(5):1834-1840.
72. Hok L, Božičević L, Sremec H, Šakić D, Vrček V. Racemization of oxazepam and chiral 1,4-benzodiazepines. DFT study of the reaction mechanism in aqueous solution. *Org Biomol Chem.* 2019;17(6):1471-1479.
73. Nitrazepam. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB8338260.htm.
74. Nitrazepam. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01595>.
75. Konishi K, Fukami T, Gotoh S, Nakajima M. Identification of enzymes responsible for nitrazepam metabolism and toxicity in human. *Biochem Pharmacol.* 2017;140:150-160.
76. Sneyd JR. Remimazolam – current status, opportunities and challenges. *Anesthesiology and Perioperative Science* 2023;1:25.
77. Tamatam R, Shin D. Asymmetric synthesis of US-FDA approved drugs over five years (2016-2020): A recapitulation of chirality. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023;16(3):339.
78. Sneyd JR, Rigby-Jones AE. Remimazolam for anaesthesia or sedation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2020;33(4):506-511.
79. Lee A, Shirley M. Remimazolam: A review in procedural sedation. *Drugs* 2021;81(10):1193-1201.
80. Pedersen MH, Danø A, Englev E, Kattenhøj L, Munk E. Economic benefits of remimazolam compared to midazolam and propofol for procedural sedation in colonoscopies and bronchoscopies. *Curr Med Res Opin.* 2023;39(5):691-699.
81. Hu B, Zhang M, Wu Z, Zhang X, Zou X, Tan L, Song T, Li X. Comparison of remimazolam tosylate and etomidate on hemodynamics in cardiac surgery: a randomised controlled trial. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:381-388.
82. Remimazolam. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/remimazolam>.
83. Opioidy (pediatrie) | WikiSkripta. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: [https://www.wikiskripta.eu/w/Opioidy_\(pediatrie\)](https://www.wikiskripta.eu/w/Opioidy_(pediatrie)) (23. 2. 2024).
84. Lejčko J. Přehled opioidních analgetik. *Prakt lékárna [online]* 2009;4:172-175.
85. Schäfer M, Zöllner C. Opioidie in der Anästhesiologie. *Die Anästhesiologie. In: Springermedizin.de/emedpedia* [Internet]. 2017 May 3 [cited 2024 Feb 23]. Available from: https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/die-anaesthesiologie/opioidie-in-der-anaesthesiologie?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-45539-5_20.
86. Naloxone hydrochloride. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.fishersci.com/shop/products/naloxone-hydrochloride-98-thermo-scientific/AAJ60013MC>.
87. Naloxone Hydrochloride. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Naloxone-hydrochloride>.
88. Naloxone. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/naloxone>.
89. Fentanyl. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/fentanyl>.
90. Abo El Enin MA, Amin IE, Abd El Aziz AS, Mahdy MM, Abo El Enin MA, Mostafa MM. Effect of fentanyl addition to local anaesthetic in peribulbar block. *Indian J Anaesth.* 2009;53(1):57-63.
91. Mercadante S, Adile C, Cuomo A, Aielli F, Cortegiani A, Casuccio A, Porzio G. Fentanyl buccal tablet vs. oral morphine in doses proportional to the basal opioid regimen for the management of breakthrough cancer pain: a randomized, crossover, comparison study. *J Pain Symptom Manag.* 2015;50(5):579-586.
92. Kwon MY, Lee MY, Han YJ, Lee SH, Kim EJ, Park S, Lee YG, Koo DH. Predicting tolerability of high-dose fentanyl buccal tablets in cancer patients. *PLoS One* 2023;18(1):e0280212.
93. Darlong V, Som A, Baidya DK, Pandey R, Punj J, Pande A. Effect of varying time intervals between fentanyl and propofol administration on propofol requirement for induction of anaesthesia: Randomised controlled trial. *Indian J Anaesth.* 2019;63(10):827-833.
94. Feieman DE, Lasker JM. Metabolism of fentanyl, a synthetic opioid analgesic, by human liver microsomes. Role of CYP3A4. *Drug Metab Dispos.* 1996;24(9):932-939.
95. Feieman DE. Identification of cytochrome P450 3A1/2 as the major P450 isoform responsible for the metabolism of fentanyl by rat liver microsomes. *Anesth Analg.* 1996;82(5):936-941.
96. Ziesenis VC, Vaughns JD, Koch G, Mikus G, van den Anker JN. Correction to: Pharmacokinetics of fentanyl and its derivatives in children: a comprehensive review. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57: 393-417.
97. O'Neil MJ (ed.). *The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.* Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry; 2013. p. 1643.
98. Thomson IR, Hudson RJ, Rosenbloom M, Meatherall RC. A randomized double-blind comparison of fentanyl and sufentanil anaesthesia for coronary artery surgery. *Can J Anaesth.* 1987;34:227-232.
99. Cohen SE, Tan S, White PF. Sufentanil analgesia following cesarean section: epidural versus intravenous administration. *Anesthesiology* 1988;68:129-134.
100. Sufentanil: Uses, Interactions, Mechanism of Action. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00708>.
101. Monk JP, Beresford R, Ward A. Sufentanil. *Drugs* 1988;36:286-313.
102. Fisher DM, Chang P, Wada DR, Dahan A, Palmer PP. Pharmacokinetic properties of a sufentanil sublingual tablet intended to treat acute pain. *Anesthesiology* 2018;128(5):943-952.
102. Moman RN, Mowery ML, Kelley B. Alfentanil – StatPearls. In: ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. 2024 Jan 11 [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470456/> (23. 2. 2024).
103. Reitz JA. Alfentanil in anesthesia and analgesia. *Drug Intell Clin Pharm.* 1986;20(5):335-341.
104. Türk HŞ, Aydoğmuş M, Ünsal O, Işıl CT, Çitgez B, Oba S, Açıık ME. Ketamine versus alfentanil combined with propofol for sedation in colonoscopy procedures: a randomized prospective study. *Türk J Gastroenterol.* 2014;25(6):644-649.
105. Saarnivaara L, Klemola UM. Alfentanil as an adjuvant of balanced anaesthesia for tonsillectomy in adults. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1987;31(1):1-6.
106. Karcioglu M, Davarci I, Tuzcu K, Bozdogan YB, Turhanoglu S, Aydogan A, Temiz M. Addition of ketamine to propofol-alfentanil anesthesia may reduce postoperative pain in laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2013;23(2):197-202.
107. Eberl S, Koers L, van Hooft J, de Jong E, Hermanides J, Hollmann MW, Preckel B. The effectiveness of a low-dose esketamine versus an alfentanil adjunct to propofol sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A randomised controlled multicentre trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2020;37(5):394-401.
108. Klees TM, Sheffels P, Dale O, Kharasch ED. Metabolism of alfentanil by cytochrome p4503a (cyp3a) enzymes. *Drug Metab Dispos.* 2005;33(3):303-311.
109. Alfentanil - an overview. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/alfentanil>.
110. O'Neil MJ (ed.). *The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.* Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry; 2013. p. 1509.
111. Egan TD. Remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet.* 1995;29(2):80-94.
112. Remifentanyl B. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.sukl.cz/download/spc/SPC13906.pdf>.
113. Remifentanyl: Uses, Interactions, Mechanism of Action. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00899>.
114. Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanyl for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia* 2007;62(12):1266-1280.
115. Torres LM, Calderón E, Velázquez A. Remifentanilo. Indicaciones en anestesia. *Rev Esp Anestiol Reanim.* 1999;46:75-80.
116. Philip BK. The use of remifentanyl in clinical anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1996;109:170-173.
117. Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;281(1):226-232.
118. Beers R, Campos E. Remifentanyl update: clinical science and utility. *CNS Drugs* 2004;18(15):1085-1104.
119. Bischoff P, Kochs E. Alpha 2-Agonisten in Anästhesie und Intensivmedizin [Alpha 2-agonists in anesthesia and intensive medicine]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1993;28(1):2-12.
120. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 1991;74(3):581-605.
121. Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology* 2000;93(5):1345-1349.
122. Chen K, Lu Z, Xin YC, Cai Y, Chen Y, Pan SM. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1(1):CD010269.
123. Giovannitti JA Jr, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog.* 2015;62(1):31-39.
124. Duncan D, Sankar A, Beattie WS, Wijeyesundera DN. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of cardiac complications among adults undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 3(3), CD004126.
125. Clonidine. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2803>.

Spolupodávané látky (benzodiazepíny, opioidné analgetiká, agonisty presynaptických α_2 -adrenergických receptorů, periférne myorelaxanciá) používané pri celkovej anestézii

126. Clonidine hydrochloride. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.19006.html>.
127. Clonidine - an overview. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/clonidine>.
128. Tryba M, Gehling M. Clonidine – a potent analgesic adjuvant. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2002;15(5):511–517.
129. Huber D, Kretz FJ. Clonidin in der Kinderanästhesie [Efficacy of clonidine in paediatric anaesthesia]. *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed Schmerzther*. 2005;40(10):567–575.
130. Fresquez-Chavez KR, Fogger S. Reduction of opiate withdrawal symptoms with use of clonidine in a county jail. *J Correct Health Care* 2015;21(1):27–34.
131. Clonidine: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00575>.
132. Claessens AJ, Risler LJ, Eyal S, Shen DD, Easterling TR, Hebert MF. CYP2D6 mediates 4-hydroxylation of clonidine in vitro: implication for pregnancy-induced changes in clonidine clearance. *Drug Metab Dispos*. 2010;38(9):1393–1396.
133. Xylazine. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.5505.html>.
134. Xylazine (X1126) - Product Information Sheet. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/assets/sigmaaldrich/product/documents/349/841/x1126pis.pdf>.
135. Xylazine: Uses, interactions, mechanism of action. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11477>.
136. Papudesi BN, Malayala SV, Regina AC. Xylazine toxicity – StatPearls. In: *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. 2023 Jul 17 [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK594271/>.
137. Schmidt-Oechtering GU, Alef M, Röcken M. Ein Beitrag zur Anästhesie des Pferdes mit Xylazin und Ketamin. Teil 2: Die Anästhesie des adulten Pferdes [Anesthesia of horses with xylazine and ketamine. 2. Anesthesia in adult horses]. *Tierarztl Prax*. 1990;18(1):47–52.
138. Meyer GM, Maurer HH. Qualitative metabolism assessment and toxicological detection of xylazine, a veterinary tranquilizer and drug of abuse, in rat and human urine using GC-MS, LC-MSn, and LC-HR-MSn. *Anal Bioanal Chem*. 2013;405(30):9779–9789.
139. Park JW, Chung HW, Lee EJ, Jung KH, Paik JY, Lee KH. α_2 -Adrenergic agonists including xylazine and dexmedetomidine inhibit norepinephrine transporter function in SK-N-SH cells. *Neurosci Lett*. 2013;541:184–189.
140. Medetomidine - Chemical Dictionary. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.guideschem.com/dictionary/en/86347-14-0.html>.
141. Medetomidine Hydrochloride. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/medetomidine%20hydrochloride>.
142. Sinclair MD. A review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J*. 2003;44(11):885–897.
143. Clarke KW. Medetomidine, a new sedative-analgesic for use in the dog and its reversal with atipamezole. *J Small Anim Pract*. 2008;30(6):343–348.
144. Virtanen R. Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Vet Scand Suppl*. 1989;85:29–37.
145. Medetomidine. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: https://www.uu.nl/sites/default/files/Medetomidine40mgml_SPC_2021Jul.pdf.
146. Salonen JS. Pharmacokinetics of medetomidine. *Acta Vet Scand Suppl*. 1989;85:49–54.
147. Grimsrud KN, Mama KR, Steffey EP, Stanley SD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous medetomidine in the horse. *Vet Anaesth Analg*. 2012;39:38–48.
148. Medetomidine: uses, interactions, mechanism of action. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11428>.
149. Dexmedetomidine. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: https://www.chemsrc.com/en/cas/113775-47-6_453242.html.
150. Dexmedetomidine. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.abcam.com/en-mk/products/biochemicals/dexmedetomidine-hydrochloride-alpha2-agonist-ab120767>.
151. Zhao Y, He J, Yu N, Jia C, Wang S. Mechanisms of dexmedetomidine in neuropathic pain. *Front Neurosci*. 2020;14:330.
152. Arcangeli A, D'Alò C, Gaspari R. Dexmedetomidine use in general anaesthesia. *Current Drug Targets* 2009;10(8):687–695.
153. Ramsay MA, Luterma DL. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent. *Anesthesiology* 2004;101(3):787–790.
154. Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005;18(4):412–418.
155. Candiotti KA, Bergese SD, Bokesch PM, Feldman MA, Wisemandle W, Bekker AY. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: a prospective, randomized, double-blind, multicenter trial. *Anesth Analg*. 2010;110:47–56.
156. Abdallah FW, Abrishami A, Brull R. The facilitatory effects of intravenous dexmedetomidine on the duration of spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 2013;117:271–278.
157. Dexmedetomidine: Uses, Interactions, Mechanism of Action. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00633>.
158. Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(8):893–913.
159. Karol MD, Maze M. Pharmacokinetics and interaction pharmacodynamics of dexmedetomidine in humans. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2000;14:261–269.
159. Sugammadex. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sugammadex>.
160. Nag K, Singh DR, Shetti AN, Kumar H, Sivashanmugam T, Parthasarathy S. Sugammadex: A revolutionary drug in neuromuscular pharmacology. *Anesth Essays Res*. 2013;7(3):302–306.
161. Hawkins J, Khanna S, Argalious M. Sugammadex for reversal of neuromuscular blockade: uses and limitations. *Curr Pharm Des*. 2019;25(19):2140–2148.
162. Pancuronium bromide. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: https://www.chemicalbook.com/ProductMSDSDetailCB7167065_EN.html.
163. Das GN, Sharma P, Maani CV. Pancuronium – StatPearls. In: *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. 2023 Aug 8 [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538346/>.
164. Pancuronium: Prescribing Information. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.drugs.com/pro/pancuronium.html>.
165. Rocuronium Bromide. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://lktlabs.com/product/rocuronium-bromide>.
166. Rocuronium: uses, interactions, mechanism of action. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00728>.
167. Chetty MS, Pollard BL, Wilson A, Healy TE. Rocuronium bromide in dental day case anaesthesia - a comparison with atracurium and vecuronium. *Anaesth Intensive Care* 1996;24(1):37–41.
168. Misra MN, Agarwal M, Pandey RP, Gupta A. A comparative study of rocuronium, vecuronium and succinylcholine for rapid sequence induction of anaesthesia. *Indian J Anaesth*. 2005;49:469–473.
169. Khuenl-Brady KS, Sparr H. Clinical pharmacokinetics of rocuronium bromide. *Clin Pharmacokinet*. 1996;31:174–183.
170. Vecuronium bromide. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: http://www.afinechem.com/product_detail_kr/id/986.html.
171. McKenzie AG. Prelude to pancuronium and vecuronium. *Anaesthesia* 2000;55(6):551–556.
172. Vecuronium - an overview. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/vecuronium>.
173. Ball C, Westhorpe RN. Muscle relaxants - pancuronium and vecuronium. *Anaesth Intensive Care* 2006;34(2):137.
174. Caldwell JE, Szenohradszy J, Segredo V, Wright PM, McLoughlin C, Sharma ML, Gruenke LD, Fisher DM, Miller RD. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of the metabolite 3-desacetylvecuronium (ORG 7268) and its parent compound, vecuronium, in human volunteers. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;270(3):1216–1222.
175. Ramzy M, McAllister RK. Vecuronium – StatPearls. In: *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. 2023 Aug 17 [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493143>.
176. Suy K, Morias K, Cammu G, Hans P, van Duijnhoven WG, Heeringa M, Demeyer I. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007;106(2):283–288.
177. Atracurium besylate. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Atracurium-besylate>.
178. Ritz ML, Derian A. Atracurium – StatPearls. In: *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. 2023 Aug 14 [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499995/>.
179. Cisatracurium - an overview. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/cisatracurium>.
180. Payne JP. Evaluation of atracurium in anaesthetized man. *Br J Anaesth*. 1981;53:45.
181. Hughes R. Atracurium - the first years. *Clinics in Anaesthesiology* 1985;3(2):331–345.
182. Slavov V, Khalil M, Merle JC, Agostini MM, Ruggier R, Duvaldestin P. Comparison of duration of neuromuscular blocking effect of atracurium and vecuronium in young and elderly patients. *Br J Anaesth*. 1995;74:709–711.
183. Vandenbrom RH, Wierda JM, Agoston S. Pharmacokinetics and neuromuscular blocking effects of atracurium besylate and two of its metabolites in patients with normal and impaired renal function. *Clin Pharmacokinet*. 1990;19(3):230–240.
184. Strawbridge AD, Khanna NR, Patel P, Hauser JM. Cisatracurium – StatPearls. In: *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. 2023 Oct 24 [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539842>.
185. Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJ, Hunter JM. Pharmacokinetics of 1R-cis 1'R-cis atracurium besylate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth*. 1995;75(4):431–435.
186. Fodale V, Santamaria LB. Laudanosine, an atracurium and cisatracurium metabolite. *Eur J Anaesthesiol*. 2002;19(7):466–473.
187. Bakhshi R, Nagaria A, Mohite S, Ahluwalia G. Comparison of neuromuscular blockade and recovery characteristics of cisatracurium besylate versus atracurium besylate in adult surgical patients. *J Med Sci Clin Res*. 2016;4:14613–14621.

Spolupodávané látky (benzodiazepíny, opioidné analgetiká, agonisty presynaptických α_2 -adrenergických receptorov, periférne myorelaxanciá) používané pri celkovej anestézii

189. Succinylcholine iodide. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.drugfuture.com/chemdata/Succinylcholine-Iodide.html>.

190. Succinylcholine. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00202>.

191. Succinylcholine chloride. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/succinylcholine%20chloride>.

192. Lund PC. A clinical evaluation of succinylcholine chloride as a muscle relaxant in anesthesia. *Am J Surg.* 1953;86(3):312–317.

193. Torda TA, Graham GG, Warwick NR, Donohue P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of suxamethonium. *Anaesth Intensive Care* 1997;25(3):272–278.

194. Suxamethonium - an overview. [Internet]. [cited 2024 Feb 23]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/suxamethonium>.