

# Celkové intravenózne anestetiká – farmakodynamika, farmakokinetika a chirálne vlastnosti

## General intravenous anesthetics – pharmacodynamics, pharmacokinetics and chiral properties

Ružena Čižmáriková • Ladislav Habala • Mário Markuliak

Došlo 6. marca 2023 / Prijato 8. júna 2023

### Súhrn

V uvedenom článku je v nadväznosti na už publikovaný prehľad o celkových inhalačných anestetikách pozornosť venovaná intravenóznym (vnútrožilným) anestetikám. Z chemického hľadiska ide o štruktúrne rôznorodú kategóriu, ako sú barbiturátové deriváty – tiopental (Sodium pentothal<sup>®</sup>, Trapanal<sup>®</sup>, Pentothal<sup>®</sup>), methohexital (Brevital<sup>®</sup>), hexobarbital (Evipan<sup>®</sup>, Hexenal<sup>®</sup>, Citopan<sup>®</sup>, Tobinal<sup>®</sup>), nebarbiturátové deriváty – ketamín (Ketalar<sup>®</sup> Ketaset<sup>®</sup>), esketamín (Ketanest<sup>®</sup>) a etomidát (Amidate<sup>®</sup>, Hypnomidate<sup>®</sup>), deriváty fenolu – propofol (Diprivan<sup>®</sup>) a steroidné deriváty – zmes alfadolónu a alfaxalónu (Althesin<sup>®</sup> v humánnej a Saffan<sup>®</sup> vo veterinárnej anestézii), deriváty kyseliny fenyloctovej – propanidid (Epontol<sup>®</sup>, Sombrevin<sup>®</sup>). S výnimkou propofolu a propanididu ide väčšinou o chirálne zlúčeniny, ktoré sa okrem etomidátu a esketamínu používajú vo forme racemátov. U uvedených anestetík je pozornosť venovaná okrem ich charakteristiky a mechanizmu účinku aj ich chirálnym vlastnostiam.

**Kľúčové slová:** celkové anestetiká • intravenózne anestetiká • chiralita • stereochemia • farmakodynamika • farmakokinetika

### Summary

In continuation of our published review on general inhalational anesthetics, the current article presents a survey of intravenous agents for general anaesthesia. From chemical point of view these compounds belong to structurally diverse categories, such as barbiturates – thiopental (Sodium pentothal<sup>®</sup>, Trapanal<sup>®</sup>, Pentothal<sup>®</sup>),

methohexital (Brevital<sup>®</sup>), and hexobarbital (Evipan<sup>®</sup>, Hexenal<sup>®</sup>, Citopan<sup>®</sup>, Tobinal<sup>®</sup>); non-barbiturate derivatives – ketamine (Ketalar<sup>®</sup> Ketaset<sup>®</sup>), esketamine (Ketanest<sup>®</sup>), and etomidate (Amidate<sup>®</sup>, Hypnomidate<sup>®</sup>), phenolic derivatives – propofol (Diprivan<sup>®</sup>); steroid derivatives – mixture of alfadolone and alfaxalone (Althesin<sup>®</sup> in human and Saffan<sup>®</sup> in veterinary anesthesia); and derivatives of phenylacetic acid – propanidid (Epontol<sup>®</sup>, Sombrevin<sup>®</sup>). Most of these compounds are chiral, with the exception of propofol and propanidid. Apart from etomidate and esketamine, they are used in the form of their racemates. Besides their characteristics and mechanism of action, attention is centred also on their chiral properties.

**Key words:** general anesthetics • intravenous anesthetics • chirality • stereochemistry • pharmacodynamics • pharmacokinetics

### Úvod

Ďalšiou skupinou celkových anestetík sú intravenózne (vnútrožilné) anestetiká, ktoré sa využívajú hlavne v úvodnej fáze anestézie. V klinickej medicíne, obzvlášť v chirurgii, majú nezastupiteľné miesto. Kombinované bývajú s analgetikami, hlavne s opiatmi, pretože väčšina z nich nemá takýto typ účinku<sup>1)</sup>. Ďalšími prídavnými látkami sú myorelaxanciá,  $\alpha_2$ -agonisti a benzodiazepíny, o ktorých budeme informovať v ďalšom prehľade.

Mnohé z inhalačných anestetík, ako je tiopental a propofol, sa používajú pri ťažkých epileptických záchvatoch trvajúcich viac než 5 minút<sup>2–6)</sup>. Tiopental patrí medzi najčastejšie používané barbituráty v pôrodníctve, pretože veľmi rýchle (počas 30 sekúnd) preniká placentou<sup>7)</sup>. V súčasnosti sa tiopental využíva aj ako substitučná terapia pri kriticky chorých pacientoch s COVID 19<sup>8)</sup>.

U mnohých intravenózných anestetík mechanizmus účinku má multireceptorový charakter, podobne ako u anestetík inhalačných<sup>9)</sup>. Dochádza pri tom k zvýšeniu inhibície sprostredkovanej kyselinou  $\gamma$ -aminomaslo-

vou (GABA)<sup>10–12</sup>, zníženiu excitácie sprostredkovanej glutamátom a hyperpolarizácii membrán zvýšenou vodivosťou draslíka<sup>13, 14</sup>.

Ketamín tlmí excitačný synaptický prenos pôsobením na glutamátové receptory podtypu *N*-metyl-D-asparátu (NMDA)<sup>15</sup>. Propofol účinkuje v rozpoznávajúcom mieste na receptore GABA, ktoré sa líši od väzbových miest barbiturátov aj benzodiazepínov<sup>16</sup>.

Potenciálnym cieľom anestetických účinkov tiopentalu môžu byť nikotínové acetylcholinové receptory (nAChRs) v centrálnom nervovom systéme<sup>17–19</sup>.

V mnohých štúdiách sa uvádza, že anestetiká s antioxidantnými vlastnosťami, ako sú propofol a tiopental, majú mechanizmus účinku súvisiaci s inhibíciou peroxidácie lipidov v tkanive a zmierňujú reperfúzne poškodenie<sup>20</sup>.

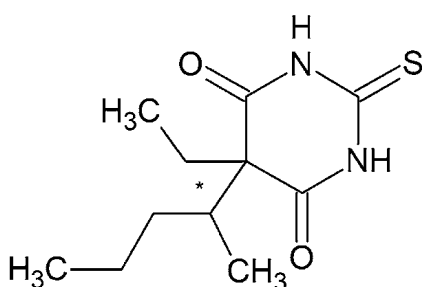
Rozdelenie intravenozných anestetík<sup>21–23</sup>:

- barbiturátové deriváty: **tiopental** (Sodium pentothal®, Trapanal®, Pentothal®), **metohexital** (Mebaral®, Mephyltaletten®, Phemiton®, Prominal®, Brevital®), **hexobarbital** (Evipan®, Hexenal®, Citopan®, Tobinal®)
- nebarbiturátové deriváty: **ketamín** (Ketalor®, Keta-set®), **esketamín** (Ketanest®) a **etomidát** (Amidate®, Hypnomidate®)
- deriváty fenolu: **propofol** (Diprivan®, Rapinoveť®), **fospropofol** (Lusedra®)
- steroidné deriváty: **zmes alfadolónu a alfaxalónu** (Althesin®, Phaxan® v humánnej a Saffan® vo veterinárnej anestézii)
- deriváty kyseliny fenyloctovej: **propanidid** (Epontol®)

### Intravenózne anestetiká typu barbiturátov

**Tiopental** – IUPAC názov: kyselina (*RS*)-5-etyl-5-(1-metylbutyl)-2-tiobarbiturová alebo 5-etyl-5-(pentán-2-yl)-2-sulfanylidén-1,3-diazínan-4,6-dión (obr. 1)

Je to žltá-biely hygroskopický prášok so zápachom po cesnaku s teplotou topenia 158 – 160 °C. Je substituovaným derivátom kyseliny 2-tiobarbiturovej s etylom a pentán-2-ylom na uhlíku 5. Tiopental sa pre klinické použitie pripravuje ako sodná soľ rozpustná vo vode a v alkohole<sup>24</sup>. Ide o zmes tiopentalu a uhličitanu sodného. Roztoky sú nestále, a preto musia byť pripravované tesne pred použitím a aplikované výhradne intravenózne, pretože pri lokálnom použití dráždia. Používa sa ako ultrakrátko injekčné anestetikum, s použitím v úvode anestézie. Vyvoláva hypnózu do 30 – 40 sekúnd po intravenózne injekcii.



Obr. 1. Chemická štruktúra tiopentalu

Nedisociovaná forma tejto lipofilnej molekuly (rozdeľovací koeficient približne 2,8) dobre preniká hemaencefalickou bariérou. Charakteristický je prestup tiopentalu z CNS do menej prekrvených tkanív, hlavne tukových a pretrvávanie slabšieho útlmu po nadobudnutí vedomia. Výrazne tlmí dychové centrum<sup>25, 26</sup>.

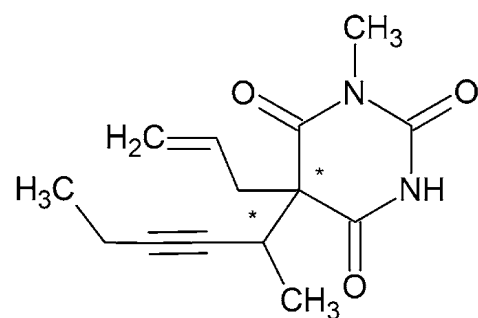
Tiopental má v svojej štruktúre jedno stereogénne centrum, a môže sa teda vyskytovať vo forme dvoch enantiomérov *R* a *S*. V klinickej praxi sa používa ako racemát. V literatúre sú však publikované rôzne práce, ktoré porovnávajú účinnosť oboch enantiomérov<sup>27–29</sup>. (*S*)-(-)-tiopental je približne dvakrát účinnejší ako (*R*)-(+)-tiopental pri aktivácii receptorov GABA<sub>A</sub>, expri-movaných v modeloch oocytov z africkej žaby *Xenopus laevis*. To je v zhode s rozdielnym tlmivým účinkom na CNS zisteným *in vivo*<sup>19, 30</sup>. Z hľadiska chiralít je v pokusoch na zvieratách (*S*)-(-)-enantiomér narkoticky asi 2-krát účinnejší v porovnaní s (*R*)-(+)-izomérom<sup>31, 32</sup>.

Tiopental ako vysoko lipofilná látka sa viaže na plazmatické bielkoviny (asi 70 %) a je takmer kompletne metabolizovaný v pečeni. Bolo zistené, že iba 1 % látky sa vylučuje močom v nezmenenom stave. Podáva sa i.v. 2,5 – 5 % čerstvo pripravený roztok. Po zohľadnení stereoselektívnej väzby vykazuje (*R*)-tiopental o 24 % väčšiu neviazanú frakciu v porovnaní s (*S*)-tiopentalom, pričom neboli zistené žiadne rozdiely medzi enantiomérmi, pokiaľ ide o neviazaný klírens a neviazaný distribučný objem v ustálenom stave<sup>33</sup>. V novej práci Mathera<sup>34</sup> na potkanoch bolo zistené, že celkové a neviazané plazmatické koncentrácie (*S*)-tiopentalu sú približne o 10 – 20 % vyššie ako koncentrácie (*R*)-tiopentalu, čo zodpovedá vyššiemu klírensu. Koncentrácie (*S*)-tiopentalu v tkanive CNS boli približne o 20 % vyššie v porovnaní s (*R*)-tiopentalom.

Hlavný metabolit tiopentalu je pentobarbital – kyselina (5-etyl-5-(1-metylbutyl)barbiturová, ktorý má tiež dve enantioméne formy. *S*-enantiomér spôsobuje na pacientoch dlhšie trvanie sedácie ako (*R*)-enantiomér a klírens (*S*)-enantioméru je o 25 % nižší než klírens (*R*)-enantioméru<sup>35–37</sup>.

**Metohexital** – IUPAC názov: 5-(hex-3-ín-2-yl)-1-metyl-5-(prop-2-én-1-yl)-1,3-diazínan-2,4,6-trión alebo kyselina (5-allyl-1-metyl-5-(1-metyl-2-pentynyl) barbiturová (obr. 2)

Je to tuhá látka o teplote topenia 96 °C (etanol), hustote 1,113 g/cm<sup>3</sup> a pKa 7,82 ± 0,10<sup>38, 39</sup>.



Obr. 2. Chemická štruktúra metohexitalu

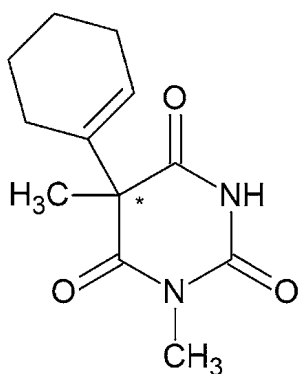
Metohexital je ultrakrátko pôsobiaci *N*-metylovaný barbiturát. Má 2,5-krát väčší hypnotický účinok než tiopental. Metohexital sa viaže na chloridové ionoforové miesto komplexu gama-aminomaslová kyselina ( $\text{GABA}_A$ )-chloridový ionoforový receptor a tým zvyšuje inhibičné účinky  $\text{GABA}_A$  receptora v mozgu. To vedie k synaptickej inhibícii, zníženej neuronálnej excitabilite a indukcii anestézie. Okrem toho metohexital znižuje glutamátové (Glu) reakcie<sup>40, 41</sup>.

Metohexital, je zaujímavý z hľadiska chiralít tým, že obsahuje dve stereogénne centrá, jedno v polohe 5 v barbiturátovom kruhu a druhé na prvom uhlíku bočného reťazca 1-metyl-2-pentynylu. Tak vzniknú dva páry stereoizomérov. Jeden pár sú enantioméry a druhý pár sú diastereoméry (t. j. nejde o zrkadlové obrazy). Klinicky sa používa ako zmes dvoch najmenej excitačných izomérov. Metohexital a tiopental vykazujú taktiež tautomériu (dynamický izomerizmus). V alkalickom roztoku je tiopental sodný vysoko rozpustný vo vode z dôvodu ionizovaného bočného reťazca. Po vstreknutí do plazmy pri pH 7,4 sa z neho stane neionizovaná forma, ktorá sa rýchlo izomerizuje na svoj tautomér, zlúčeninu vysoko rozpustnú v tukoch<sup>29</sup>. Metabolizmus prebieha v pečeni demetyláciou a oxidáciou<sup>42</sup>.

**Hexobarbital** – IUPAC názov: sodná soľ kyseliny (5*R*S)-3,5-dimetyl-5-(1-cyklohexén-1-yl)barbiturovej alebo 5-(cyklohex-1-én-1-yl)-1,5-dimetyl-1,3-diazinan-2,4,6-trión (obr. 3)

Hexobarbital je racemický biely prášok s horkou chuťou. Topí sa pri 146,5 °C a má disociačnú konštantu 8,2. Hexobarbital (tiež hexobarbitón) sa vyskytuje v kyslej aj sodnej forme a má hypnotické a sedatívne účinky. Používal sa v 40. a 50. rokoch 20. storočia ako účinná látka na vyvolanie anestézie pri chirurgických zákrokoch, ako aj rýchlo pôsobiace krátkodobé hypnotikum na všeobecné použitie. Má pomerne rýchly nástup a krátke trvanie účinku. Moderné barbituráty (napríklad Tiopental) do značnej miery nahradili použitie hexobarbitalu ako anestetika, pretože umožňujú lepšiu kontrolu hĺbky anestézie<sup>43–45</sup>. Hexobarbital sa stále používa v niektorých vedeckých výskumoch<sup>46</sup>.

Ukázalo sa, že vyššia narkotická účinnosť *in vivo* (S)-(+)-izoméru hexobarbitalu súvisí s vyššími hladinami



Obr. 3. Chemická štruktúra hexobarbitalu

v CNS v porovnaní s enantiomérom (*R*)-(-). Ukazuje sa tiež, že je to kvôli zlepšenému prechodu hematoencefalickou bariérou<sup>47</sup>. Hexobarbital ako krátkodobé pôsobiacie hypnotikum sa metabolizuje na 3'-hydroxyhexobarbital pomocou cytochrómu P450 a potom na 3'-oxohexobarbital pomocou pečenej cytosoldehydrogenázy<sup>48</sup>.

V práci Saito et al.<sup>49</sup> sa skúmala enzymatická funkcia rekombinantného CYP2C19 pri enantiomérovej hexobarbitalovej (HB) 3'-hydroxylácii a hľadala sa úloha aminokyselinových zvyškov, ako sú Phe-100, Phe-114, Asp-293, Glu-300 a Phe-476 v CYP2C19 pri stereoselektívnej HB 3'-hydroxylácii s použitím expresného systému kvasinkových buniek a metódy cielej mutagenézy. Výsledky naznačili, že Glu-300 a Phe-476 sú dôležité pri stereoselektívnej oxidácii HB-enantiomérov prostredníctvom CYP2C19.

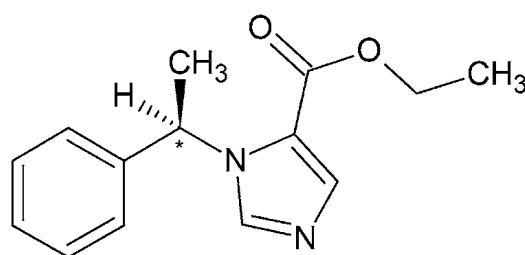
**Etomidát** – IUPAC názov: etyl 1-[(1*R*)-1-fenyletyl]-1*H*-imidazol-5-karboxylát (obr. 4)

Etomidát je biela prášková tuhá látka s teplotou topenia 67 – 68 °C a s teplotou varu 160 – 162 °C (tlak 1 torr) a pKa 4,24 ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $t = 25,0$  °C)<sup>50, 51</sup>. Ide o nebarbiturátové hypnotikum bez analgetického účinku. Jeho terapeutická šírka je 4-krát väčšia než u tiopentalu<sup>52, 53</sup>.

Pôvodne bol selektovaný zo skupiny zlúčenín študovaných ako protiplesňové látky, pričom sa počas testovania na zvieratách prejavil ako silné hypnotikum. V ďalšom štúdiu sa zistilo, že pôsobí bezpečnejšie ako používané barbituráty. V klinickej praxi ide o krátkodobé pôsobiacie intravenózne, infiltračné anestetikum nebarbiturátového typu s imidazolovým kruhom a chirálnym centrom v svojej štruktúre, používané na vyvolanie celkovej anestézie a sedáciu pri krátkych procedúrach a využívané aj pri elektrokonvulzívnej terapii. Pri anestézii vykazuje veľkú terapeutickú šírku, rýchly nástup účinku a bezpečný profil kardiovaskulárneho rizika. Je jediným anestetikom, ktoré dokáže znížiť intrakraniálny tlak a udržať normálny arteriálny tlak. Trvanie anestézie nie je dlhšie ako 10 minút<sup>54–57</sup>.

(*R*)-(+)-izomér bol oveľa účinnejší pri potencovaní  $\text{GABA}$  indukovaných prúdov, hoci stupeň stereoselektivity sa menil v závislosti od koncentrácie anestetika. Oba izoméry boli rovnako účinné pri rozrušení lipidových dvojvrstiev. Tieto zistenia sú v zhode s teóriou, že účinky na receptor  $\text{GABA}_A$  sú ústredným mechanizmom anestetického účinku etomidátu<sup>58, 59</sup>.

V klinickej praxi sa používa ako jediný izomér. Anestetický účinok spočíva predovšetkým v (*R*)-(+)-enan-



Obr. 4. Chemická štruktúra etomidátu

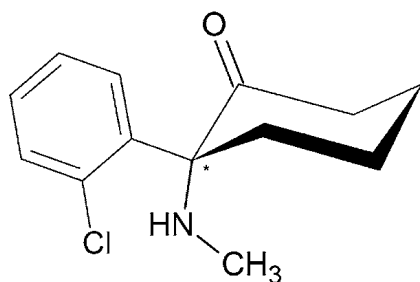
tioméři, ktorý je približne 5-krát účinnejší ako (S)-(-)-izomér<sup>59</sup>). U zdravých pacientov sa etomidát viaže približne zo 75 % na bielkoviny. Je charakterizovaný veľkým centrálnym distribučným objemom (4,5 l/kg) a veľkým periférnym distribučným objemom (74,9 l/kg), vzhľadom k vysokej rozpustnosti v tukoch<sup>60, 61</sup>). Metabolizmus etomidátu u laboratórnych zvierat a ľudí závisí od aktivity pečenevej esterázy, ktorá hydrolyzuje liečivo na neaktívnu karboxylovú kyselinu a etanol<sup>57, 62</sup>).

**Ketamín** – IUPAC názov: (2*RS*)- 2-(2-chlórfenyl)-2-(metylamino)cyclohexán-1-ón (obr. 5)

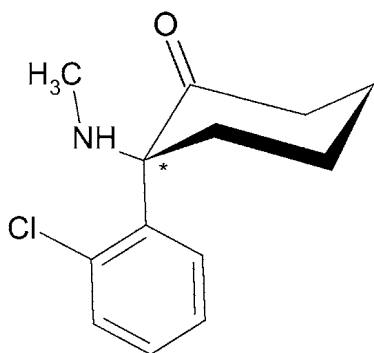
Ketamín sa vyskytuje ako voľná báza s teplotou topenia 92 – 93 °C, ktorá tvorí s kyselinou chlorovodíkovou soľ vo forme bieleho prášku, rozpustnú vo vode, metanole a etanole, málo rozpustnú v chloroforme. Dostupný je v ampulkách a fľašiach z tmavého skla vo forme číreho, bezfarebného roztoku s koncentráciou 1 %, 5 % alebo 10 %, určených na priame použitie<sup>63–67</sup>). Ketamín je relatívne krátkodobé pôsobiace anestetikum so stredne silnou analgetickou aktivitou. Charakteristickým rysom ketamínu je jeho schopnosť inhibovať funkcie niektorých častí centrálného nervového systému a zvyšovať aktivitu ostatných, čo spôsobuje takzvanú disociačnú anestéziu<sup>68, 69</sup>). Okrem použitia v humánnej oblasti má aplikácie aj vo veterinárnej anestézii<sup>70–74</sup>).

Ketamín vykazuje množstvo ďalších farmakologických účinkov. Je popísaná možnosť jeho použitia pri chronickej a neurospastickej bolesti<sup>75–80</sup>), ako antidepressívum<sup>81–83</sup>), pri iných psychických poruchách<sup>84, 85</sup>), na zmiernenie závislosti na alkohole a heroíne<sup>86, 87</sup>), pri epilepsii<sup>88, 89</sup>) a pri paliatívnej starostlivosti<sup>90, 91</sup>).

K metabolizácii dochádza hlavne v pečeni účinkom cytochrómu P450; hlavným metabolitom je



Obr. 5. Chemická štruktúra ketamínu



Obr. 6. Chemická štruktúra esketamínu

norketamín. Biotransformácia ketamínu zodpovedá *N*-dealkylácii, hydroxylácii cyklohexánového kruhu, konjugácii na kyselinu glukurónovú a dehydratácii hydroxylových metabolitov za vzniku derivátov cyklohex-2-enónu<sup>92–97</sup>).

**Esketamín** – IUPAC názov: (2*S*)-2-(2-chlórfenyl)-2-(metylamino)cyclohexán-1-ón (obr. 6)

Esketamín je pravotočivý izomér ketamínu, ktorý je približne 2-krát účinnejší ako anestetikum v porovnaní s racemickým ketamínom. Z ľudského tela sa vylučuje rýchlejšie ako arketamín ((*R*)-(-)-ketamín) alebo racemický ketamín, hoci arketamín jeho vylučovanie spomaľuje<sup>98–100</sup>).

Esketamín inhibuje transportéry dopamínu 8-krát účinnejšie než arketamín, čo zvyšuje dopamínovú aktivitu v mozgu. Pri dávkach spôsobujúcich rovnakú intenzitu účinkov je esketamín všeobecne považovaný za príjemnejší pre pacientov<sup>101</sup>).

Podobne ako ketamín aj esketamín je rýchlo pôsobiacie antidepressívum<sup>102</sup>). V roku 2019 bol v Spojených štátoch schválený na použitie s inými antidepressívami na liečbu depresie u dospelých za predpokladu, že sa podáva v klinickom prostredí<sup>103</sup>). V auguste 2020 bol schválený americkým Úradom pre kontrolu potravín a liečiv (FDA) pre krátkodobú liečbu samovražedných myšlienok<sup>104</sup>).

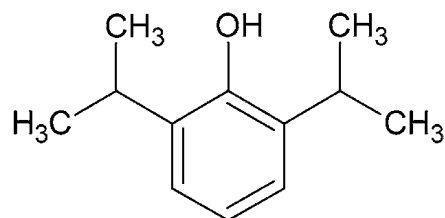
**Propofol** – IUPAC názov: 2, 6-diizopropylfenol (obr. 7)

Ide o fenol s dvomi izopropylóvymi skupinami v polohách 2 a 6. Jeho teplota topenia je 18 °C, teplota varu 256 °C a log P 3,79. Je to číra kvapalina, slabo rozpustná vo vode, aplikovaná vo forme emulzie<sup>105</sup>).

Ide o intravenózne nebarbiturátové anestetikum fenolového charakteru s krátkym účinkom, ktoré si od svojho zavedenia na konci 80. rokov 20. storočia získalo široké uplatnenie.

Propofol má niekoľko mechanizmov účinku: jednak prostredníctvom aktivácie receptora GABA<sub>A</sub> a analógy propofolu tiež pôsobia ako blokátory sodíkových kanálov. Niektoré výskumy tiež naznačujú, že endokanabinoidný systém môže významne prispieť k anestetickému pôsobeniu propofolu a k jeho jedinečným vlastnostiam<sup>106, 107</sup>).

Používa sa na operačných sálach na indukciu aj na udržanie sedácie. Vo veľkej miere nahradil tiopental sodný, pretože zotavenie z propofolu je rýchlejšie a okrem toho v porovnaní s ostatnými anestetikami je kvôli kratšej dĺžke pobytu na JIS pomerne lacný. Propofol sa tiež používa na *status epilepticus*, ak iné lieky



Obr. 7. Chemická štruktúra propofolu

nezabrali. Okrem viacerých výhodných vlastností pri anestézii má propofol množstvo neanestetických účinkov. Má anxiolytické vlastnosti, ktoré môžu súvisieť s niekoľkými neuromediátorovými systémami. Okrem toho má antioxidačné, imunomodulačné, slabé analgetické, antiemetické a neuroprotektívne účinky, inhibuje agregáciu krvných doštičiek a zvyšuje intracelulárny vápnik<sup>108, 109</sup>). Okrem protizápalovej reakcie má tiež antitrombotický účinok, a to inhibíciou agregácie krvných doštičiek. Zvyšuje tiež produkciu oxidu dusnatého v leukocytoch a inhibíciu syntézy tromboxánu v krvných doštičkách<sup>110</sup>.

Propofol sa silne viaže na bielkoviny *in vivo* a metabolizuje sa konjugáciou v pečeni za vzniku glukuronidov<sup>111</sup>). Metabolizmus v pečeni prebieha na základe izoforiem cytochrómu P450<sup>112</sup>).

Metabolické cesty propofolu boli študované na niekoľkých druhoch organizmov a zahŕňajú priamu konjugáciu hydroxylovej skupiny a alifatickú alebo aromatickú hydroxyláciu v polohe 4, nasledovanú konjugáciou 2,6-diizopropyl-1,4-chinolu s kyselinou glukurónovou v polohách C1 a C4. Menšie množstvo propofolu v polohe C4 sa metabolizuje sulfatáciou katalyzovanou sulfotransferázou. Tento vedľajší metabolit sa podieľa na klírense propofolu u ľudí. Všetky metabolity sú neaktívne, okrem 2,6-diizopropyl-1,4-chinolu, ktorý má asi jednu tretinu hypnotickej aktivity propofolu<sup>113</sup>).

Bola vyvinutá a testovaná vo vode rozpustná forma proliečiva – **fospropofol** (dvojsodná soľ 2,6-diizopropylfenoxyetylfosfátu). Fospropofol sa rýchlo štiepi pomocou enzýmu alkalickej fosfatázy za vzniku propofolu. Farmakodynamický profil je podobný ako u propofolu, ale disodná soľ fospropofolu má rýchlejší nástup účinku a obnova sa predlžuje, pretože proliečivo sa musí najskôr previesť na aktívny metabolit<sup>114–116</sup>).

### Steroidné anestetiká – zmes dvoch steroidov alfadolónu a alfaxalónu

IUPAC názvy (**alfadolón**): 3 $\alpha$ ,21-dihydroxypregnán-11,20-dión; (**alfaxalón**): 3 $\alpha$ -hydroxypregnán-11,20-dión (obr. 8)

Po chemickej stránke ide o zmes dvoch syntetických pregnánových neurosteroidov alfaxalónu a alfadolónu,

ktoré sú derivátmi progesterónu s hydroxyskupinami<sup>117, 118</sup>). Mechanizmus účinku je založený na modulácii receptorov GABA<sub>A</sub> a NMDA<sup>119–121</sup>).

Oba neuroaktívne steroidy alfaxalón (9 mg/ml) a alfadolón (3 mg/ml) v roztoku v Cremophor EL ako neiónovou povrchovo aktívnou prísadou majú krátkodobý účinok s významnou terapeutickou šírkou a s podobným účinkom ako u tiopentalu. Toto anestetikum je schopné znižovať intrakraniálny a vnútroočný tlak<sup>122–126</sup>).

Cremophor® EL ako prísada, ktorou sa zvyšovala rozpustnosť vo vode, bola príčinou precitlivosti, čo spôsobilo jeho stiahnutie z trhu. Z uvedeného dôvodu sa študovalo u alfaxalónu použitie sulfobutyléter- $\beta$ -cyclodextrínu (SBECD) ako pomocnej látky na solubilizáciu tohto liečiva. Výsledky potvrdili, že sa nezmenil anestetický účinok<sup>127</sup>) a je vhodné jeho použitie vo veterinárnej anestéziologickej praxi<sup>128–130</sup>).

Steroidné anestetiká obsahujú 8 chirálnych centier, čo vedie k zložitej stereochemii. V práci<sup>131</sup>) sa hodnotili u vybraných steroidov účinky na moduláciu receptora GABA<sub>A</sub> v súvislosti s anestetickým účinkom. Výsledky ukázali, že iba 5 $\alpha$ -steroidy vykazujú vysoký stupeň stereoselektivity v porovnaní s 5 $\beta$ -steroidmi. Tieto údaje ukazujú, že rozpoznávacie miesto pre anestetický steroid je schopné rozlíšiť enantioméry.

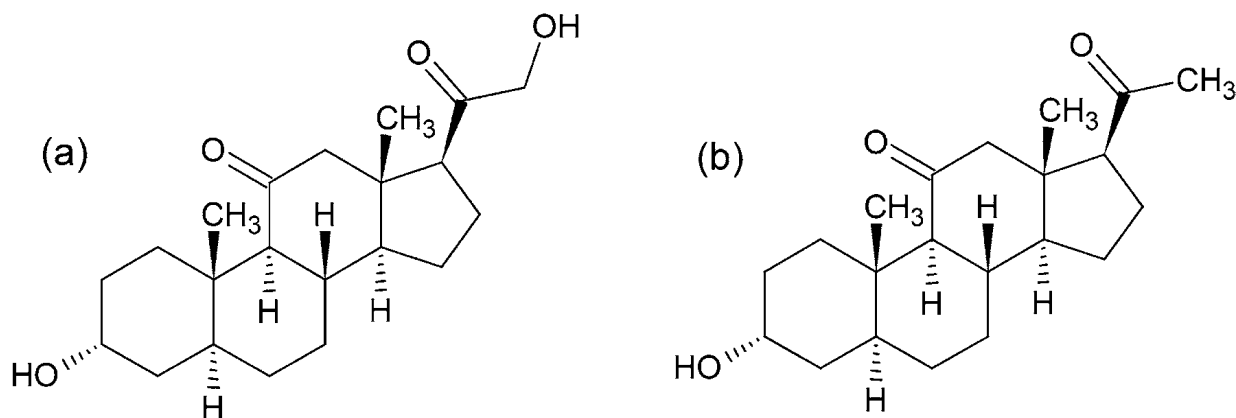
### Deriváty kyseliny fenylacetovej

**Propanidid** – IUPAC názov: propyl {4-[2-(dietylami-no)-2-oxoetoxy]-3-metoxyfenyl}acetát (obr. 9)

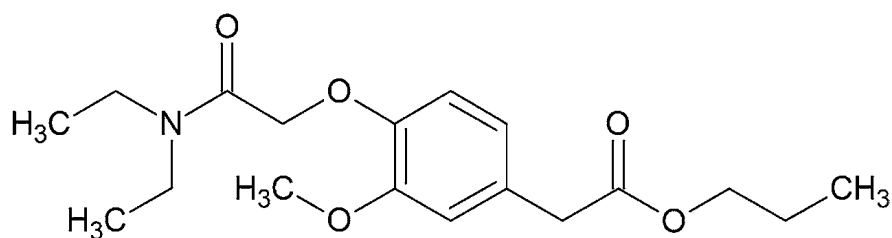
Propanidid je po chemickej stránke ester kyseliny octovej vo forme slabo žltého oleja o teplote varu 210 – 212 °C, prakticky nerozpustný vo vode, rozpustný v alkohole a chloroforme<sup>132</sup>).

Mechanizmus účinku je založený na aktivácii receptorov kyseliny  $\gamma$ -aminomaslovej typu A. V práci bolo zistené, že pri tejto väzbe na receptor zohrávajú dôležitú úlohu aminokyseliny Asp245, Asp424, Asp425, Arg428, Phe307 a Ser308<sup>133</sup>).

Propanidid je ultra krátkodobý pôsobiace fenylacetátové celkové anestetikum, ktoré pôvodne zaviedla spoločnosť Bayer v roku 1963. Vykazoval nízky výskyt excitačných alebo respiračných vedľajších účinkov



Obr. 8. Chemické štruktúry alfadolónu (a) a alfaxalónu (b)



Obr. 9. Chemická štruktúra propanididu

a spôsobil rýchle prebudenie tým, že liek je rýchlo metabolizovaný a nie je redistribuovaný ako barbituráty. Jeho rozpustnosť vo vode bola dosiahnutá (ako 5 % alebo 20 % roztok) pomocou polyoxyetylovaného ricínového oleja (Cremophor EL), ktorý pôsobil ako solubilizačné činidlo. Cremophor EL však v niektorých prípadoch spôsobuje anafylaktické reakcie a zvýšenie hladiny histamínu u ľudí (pri intravenóznom aj perorálnom podaní)<sup>134–136</sup>. Náhrada Cremophor EL použitého na zvýšenie rozpustnosti bola študovaná vo forme lipozomálneho prípravku, ktorý bol dobre tolerovaný<sup>137</sup>.

Zavedenie iných, bezpečnejších krátkodobo pôsobiacich liekov, ako je propofol, znamenalo stiahnutie propanididu z použitia<sup>138</sup>.

Práca bola podporovaná Vedeckou grantovou agentúrou MŠVVaŠ SR a SAV, grant VEGA 1/0145/20.

**Stret záujmov:** žiaden.

## Literatúra

1. **Lincová D., Farghali H., et al.** Základní a aplikovaná farmakologie. 2. vydání. Praha: Galén 2007.
2. **Brodie M. J., Kwan P.** Current position of phenobarbital in epilepsy and its future. *Epilepsia* 2012; 53 (8), 40–46.
3. **Bellante F., Legros B., Depondt Ch., Créteur J., Taccone F. S., Gaspard N.** Midazolam and thiopental for the treatment of refractory status epilepticus: a retrospective comparison of efficacy and safety. *J. Neurol.* 2016; 263, 799–806.
4. **Kadiyala P. K., Kadiyala L. D.** Anaesthesia for electroconvulsive therapy: An overview with an update on its role in potentiating electroconvulsive therapy. *Indian J. Anaesth.* 2017; 61(5), 373–380.
5. **Jindal S., Sidhu G. K., Kumari S., Kamboj P., Chauhan R.** Etomidate versus propofol for motor seizure duration during modified electroconvulsive therapy. *Anesth. Essays Res.* 2020; 14(1), 62–67.
6. **Mehta D., Palta S., Gupta N., Saroa R.** Comparison of effect of etomidate with propofol on hemodynamics during modified electroconvulsive therapy. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2022; 38(1), 104–110.
7. Intravenózní a inhalační analgetika a anestetika. [www.porodnice.cz](http://www.porodnice.cz) (4. 3. 2023)
8. **Jean-Michel V., Caulier T., Delannoy P. Y., Meybeck A., Georges H.** Thiopental as substitute therapy for critically ill patients with COVID-19 requiring mechanical ventilation and prolonged sedation. *Med. Intensiva* 2022; 46(1), 58–61.
9. **Čižmáriková R., Habala L., Markuliak M.** Celkové inhalačné anestetiká – farmakodynamika, farmakokinetika a chirálne vlastnosti. *Čes. slov. Farm.* 2021; 70, 7–17.
10. **Weir C. J., Mitchell S. J., Lambert J. J.** Role of GABA A receptor subtypes in the behavioural effects of intravenous general anaesthetics. *Br. J. Anaesth.* 2017; 119 (1), 67–75.
11. **Dickinson R., de Sousa S. L. M., Lieb W. R., Franks N. P.** Selective synaptic actions of thiopental and its enantiomers. *Anesthesiology* 2002; 96(4), 884–892.
12. **Cordato D. J., Chebib M., Mather L. E., Herkes G. K., Johnston G. A.** Stereoselective interaction of thiopentone enantiomers with the GABA(A) receptor. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 128 (1), 77–82.
13. **Berg-Johnsen J.** Action mechanism of intravenous anaesthetics. *Tidsskr. Nor. Laegeforen* 1993; 113(5), 565–568.
14. **Kitayama M., Hirota K., Kudo M., Kudo T., Ishihara H., Matsuki A.** Inhibitory effects of intravenous anaesthetic agents on K(+)-evoked glutamate release from rat cerebrocortical slices. Involvement of voltage-sensitive Ca(2+) channels and GABA(A) receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2002; 366(3), 246–253.
15. **Quibell R., Prommer E. E., Mihalyo M., Twycross R., Wilcock A.** Therapeutic reviews: Ketamine. *J. Pain Manag.* 2011; 41(3), 640–649.
16. **Kim J. J., Gharpure A., Teng J., Zhuang Y., Howard R. J., Zhu S., Noviello C. M., Walsh R. M. Jr., Lindahl E., Hibbs R. E.** Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines. *Nature* 2020; 585(7824), 303–308.
17. **Coates K. M., Mather L. E., Johnson R., Flood P.** Thiopental is a competitive inhibitor at the human alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Anesth. Analg.* 2001; 92(4), 930–933.
18. **Downie D. L., Franks N. P., Lieb W. R.** Effects of thiopental and its optical isomers on nicotinic acetylcholine receptors. *Anesthesiology* 2000; 93(3), 774–783.
19. **Dickinson R., de Sousa S. L., Lieb W. R., Franks N. P.** Selective synaptic actions of thiopental and its enantiomers. *Anesthesiology* 2002; 96(4), 884–892.
20. **Yagmurdu H., Ayyildiz A., Karaguzel E., Ogus E., Surer H., Caydere M., Nuhoglu B. C., Germiyanoglu C.** The preventive effects of thiopental and propofol on testicular ischemia-reperfusion injury. *Acta Anaesth. Scand.* 2006; 50(10), 1175–1317.

21. **Štourač P.** Intravenozní anestetika. <https://www.akutne.cz/res/file/prezentace/anesteziologie/intravenozni-anestetika.ppt> (4. 3. 2023).
22. Celková anestezie. [https://www.wikiskripta.eu/w/Celkov%C3%A1\\_anestezie](https://www.wikiskripta.eu/w/Celkov%C3%A1_anestezie) (4. 3. 2023).
23. Intravenozní anestetika. <https://is.muni.cz/el/med/jaro2010/vsal081/um/anestetika.ppt> (4. 3. 2023).
24. Thiopental. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Thiopental> (4. 3. 2023).
25. Thiopental VUAB 0,5 g. <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/thiopental-vuab-0-5-g-359017.html> (4. 3. 2023).
26. Thiopental VUAB 1,0 g. <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/thiopental-vuab-1-0-g-955524.html> (4. 3. 2023).
27. **Mather L. E., Edwards S. R.** Chirality in anaesthesia – ropivacaine, ketamine and thiopentone. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 1998; 11(4), 383–390.
28. **Cordato D. J., Gross A. S., Herkes G. K., Mather L. E.** Pharmacokinetics of thiopentone enantiomers following intravenous injection or prolonged infusion of rac-thiopentone. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 43(4), 355–362.
29. **Burke D., Henderson D. J.** Chirality: a blueprint for the future. *Br. J. Anaesth.* 2002; 88(4), 563–576.
30. **Cordato D. J., Mather L. E., Gross A. S., Herkes G. K.** Pharmacokinetics of thiopental enantiomers during and following prolonged high-dose therapy. *Anesthesiology* 1999; 91(6), 1693–1702.
31. **Haley T. J., Gidley J. T.** Pharmacological comparison of R(+), S(–) and racemic thiopentone in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1976; 36, 211–214.
32. **Russo H., Bressolle F.** Pharmacodynamics and pharmacokinetics of thiopental. *Clin. Pharmacokinet.* 1998; 35(2), 95–134.
33. **Nguyen K. T., Stephens D. P., McLeish M. J., Crankshaw D. P., Morgan D. J.** Pharmacokinetics of thiopental and pentobarbital enantiomers after intravenous administration of racemic thiopental. *Anesth. Analg.* 1996; 83, 552–558.
34. **Mather L. E., Edwards S. R., Duke C. C., Cousins M. J.** Enantioselectivity of thiopental distribution into the central neural tissue of rats: an interaction with halothane. *Anesth. Analg.* 1999; 89(1), 230–235.
35. **Winters W. D., Spector E., Wallach D. P., Shideman F. E.** Metabolism of thiopental-S35 and thiopental-2-C14 by a rat liver mince and identification of pentobarbital as a major metabolite. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1955; 114(3), 343–357.
36. **Palmer K. M., Fowler M. S., Wall M. E., Rhodes L. S., Waddell W. J., Baggett B.** The metabolism of R(+)- and RS-pentobarbital. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1969; 170(2), 355–363.
37. **Palmer K. H., Fowler M. S., Wall M. E.** Metabolism of optically active barbiturates. II. S(–)-pentobarbital. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1970; 175(1), 38–41.
38. 151-83-7(Methohexital) ChemicalBook. [https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB1492534\\_EN.htm](https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB1492534_EN.htm) (4. 3. 2023).
39. Methohexital. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/methohexital> (4. 3. 2023).
40. **Schwartz R. D., Jackson J. A., Weigert D., Skolnick P., Paul S. M.** Characterization of barbiturate-stimulated chloride efflux from rat brain synaptoneuroosomes. *J. Neurosci.* 1985; 5(11), 2963–2970.
41. **Allan A. M., Harris R. A.** Anesthetic and convulsant barbiturates alter gamma-aminobutyric acid-stimulated chloride flux across brain membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986; 238(3), 763–768.
42. **Welles J. S., McMahon R. E., Doran W. J.** The metabolism and excretion of methohexital in the rat and dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1963; 139(2), 166–171.
43. Hexobarbital. [https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB3744680.htm](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB3744680.htm) (4. 3. 2023).
44. Hexobarbital. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hexobarbital> (4. 3. 2023).
45. Hexobarbital. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01355> (4. 3. 2023).
46. **Tseilikman V. E., Kozochkin D. A., Manukhina E. B., Downey H. F., Tseilikman O. B., Misharina M. E., et al.** Duration of hexobarbital-induced sleep and monoamine oxidase activities in rat brain: Focus on the behavioral activity and on the free-radical oxidation. *Gen. Physiol. Biophys.* 2016; 35(2), 175–183.
47. **Wahlstrom G.** Differences in anaesthetic properties between the optical antipodes of hexobarbital in the rat. *Life Sci.* 1966; 5, 1781–1790.
48. **Takenoshita R., Toki S.** [New aspects of hexobarbital metabolism: stereoselective metabolism, new metabolic pathway via GSH conjugation, and 3-hydroxyhexobarbital dehydrogenases]. *Yakugaku Zasshi.* 2004; 124(12), 857–871.
49. **Saito K., Dan H., Masuda K., Katsu T., Hanioka N., Yamamoto S., Miyano K., Yamano S., Narimatsu S.** Stereoselective hexobarbital 3'-hydroxylation by CYP2C19 expressed in yeast cells and the roles of amino acid residues at positions 300 and 476. *Chirality* 2007; 19(7), 550–558.
50. Etomidate. [https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB4113298.htm](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB4113298.htm) (4. 3. 2023).
51. **Godefroi E. F., van der Eijcken C. A. M.** Imidazole carboxylates. US Patent 3354173.
52. **Godefroi E. F., Janssen P. A. J., Van der Eycken C. A. M., Van Heertum A. H. M. T., Niemegeers C. J. E.** DL-(1-arylalkyl)imidazole-5-carboxylate esters: A novel type of hypnotic agents. *J. Med. Chem.* 1965; 56, 220–223.
53. **Morgan M., Lumley J., Whitwam J. G.** Etomidate, a new water-soluble non-barbiturate intravenous induction agent. *Lancet* 1975; 321, 955–956.
54. **Giese J. L., Stanley T. H.** Etomidate: A new intravenous anesthetic induction agent. *Pharmacotherapy* 1983; 3, 251–258.
55. **Forman S. A.** Clinical and molecular pharmacology of etomidate. *Anesthesiology* 2011; 114(3), 695–707.
56. **Al Ali M. S., Musa A., Hamadeh W., Seddik E.** Etomidate shows prospect as an anti-arrhythmic drug conferring safe sedation and sinus conversion simultaneously. *Dubai Med. J.* 2020; 3, 105–108.
57. **Valk B. I., Struys M. M. R. F.** Etomidate and its analogs: A review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin. Pharmacokinet.* 2021; 60, 1253–1269.

58. **Tomlin S. L., Jenkins A., Lieb W. R., Franks N. P.** Stereo-selective effects of etomidate optical isomers on  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptors and animals. *Anesthesiology* 1998; 88, 708–717.
59. **Janssen P. A., Niemegeers C. J., Schellekens K. H., Lenaerts F. M.** Etomidate, *R*-(+)-ethyl-1-(*methylbenzyl*)imidazole-5-carboxylate (R 16659), a potent, short-acting and relatively atoxic intravenous hypnotic agent in rats. *Arzneimittelforschung* 1971; 21, 1234–1243.
60. **Kaneda K., Yamashita S., Woo S., Han T. H.** Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of brief etomidate infusion in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 2011; 51(4), 482–491.
61. **Carlos R., Calvo R., Erill S.** Plasma protein binding of etomidate in patients with renal failure or hepatic cirrhosis. *Clin. Pharmacokinet.* 1979; 4, 144–148.
62. **Heykants J. J. P., Brugmans J., Doenicke A.** On the pharmacokinetics of etomidate (R26490) in human volunteers: Plasma levels, metabolism, and excretion. (R26490/1 Janssen Research Product Information Service), Clinical Research Report 1975; 4.
63. Critical review of ketamine - WHO Critical Review Report. <https://www.scribd.com/doc/77236539/34th-ECDD-2006-Critical-Review-of-Ketamine> (4. 3. 2023).
64. Ketamine abuse. <https://www.drugs.com/illicit/ketamine.html> (4. 3. 2023).
65. Ketamine: What is it, uses, treatments, effects, and more effects. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/302663> (4. 3. 2023).
66. **Hakey P., Ouellette W., Zubieta J., Korter T.** (S)-(+)-Ketamine hydrochloride. *Acta Cryst.* 2008; E64, o1487.
67. **O'Neil, M. J. (ed.)**. The Merck Index – An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Cambridge: Royal Society of Chemistry 2013.
68. **Tang Y., Liu R., Zhao P.** Ketamine: An update for obstetric anesthesia. *Transl. Perioper. Pain Med.* 2017; 4, 1–12.
69. **Barrett W., Buxhoeveden M., Dhillon S.** Ketamine: a versatile tool for anesthesia and analgesia. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2020; 33(5), 633–638.
70. **Arnbjerg J.** Clinical use of ketamine-xylazine for anaesthesia in the cat. *Nord. Vet. Med.* 1979; 31(4), 145–154.
71. **Schmidt-Oechtering G. U., Alef M., Röcken M.** Anesthesia of horses with xylazine and ketamine. 2. Anesthesia in adult horses. *Tierarzt. Prax.* 1990; 18(1), 47–52.
72. **Lin H. C., Passler T., Wilborn R. R., Taintor J. S., Caldwell II F. J.** A review of the general pharmacology of ketamine and its clinical use for injectable anaesthesia in horses *Equine veterinary education* 2015; 27(3), 146–155.
73. **Ibrahim A.** Evaluation of total intravenous anesthesia by ketamine-xylazine constant rate infusion in dogs: A novel preliminary dose study. *Vet. Med. Open J.* 2017; 2(2), 38–44.
74. **Baumgartner C., Bollerhey M., Ebner J., Laacke-Singer L., Schuster T., Erhardt W.** Effects of ketamine-xylazine intravenous bolus injection on cardiovascular function in rabbits. *Can. J. Vet. Res.* 2010; 74(3), 200–208.
75. **Abdollahpour A., Saffarieh E., Zoroufchi B. H.** A review on the recent application of ketamine in management of anesthesia, pain, and health care. *J. Family Med. Prim. Care* 2020; 9(3), 1317–1324.
76. **Hana Z., Abdulla S., Alam A., Ma D.** Ketamine: Old drug but new use for neuropathic pain. *Transl. Perioper. Pain Med.* 2018; 5, 1–13.
77. **Vadivelu N., Schermer E., Kodumudi V., Belani K., Urman R. D., Kaye A. D.** Role of ketamine for analgesia in adults and children. *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2016; 32(3), 298–306.
78. **Pourmand A., Mazer-Amirshahi M., Royall C., Alhawas R., Shesser R.** Low dose ketamine use in the emergency department, a new direction in pain management. *Am. J. Emerg. Med.* 2017; 35(6), 918–921.
79. **Niesters M., Martini Ch., Dahan A.** Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014; 77(2), 357–367.
80. **Culp C., Kim H. K., Abdi S.** Ketamine use for cancer and chronic pain management. *Front. Pharmacol.* 2021; 11, 599721.
81. **Hashimoto K.** Ketamine's antidepressant action: beyond NMDA receptor inhibition. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2016; 20(11), 1389–1392.
82. **Berman R. M., Cappiello A., Anand A., Oren D. A., Heninger G. R., Charney D.S., Krystal J. H.** Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol. Psychiatry* 2000; 47, 351–354.
83. **Marcantoni W. S., Akoumba B. S., Wassef M., Mayrand J., Lai H., Devantoy S. R., Beauchamp S.** A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009 – January 2019. *J. Affect. Disord.* 2020; 277, 831–841.
84. **Witt K., Potts J., Hubers A., Grunebaum M. F., Murrrough J. W., Loo C., Cipriani A., Hawton K.** Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2020; 54(1), 29–45.
85. **Wilkowska A., Szałach L., Cubala W. J.** Ketamine in bipolar disorder: A review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2020; 16, 2707–2717.
86. **Das R. K., Gale G., Walsh K., Hennessy V. E., Iskandar G., Mordecai L. A., Brandner B., Kindt M., Curran H. V., Kamboj S. K.** Ketamine can reduce harmful drinking by pharmacologically rewriting drinking memories. *Nat. Commun.* 2019; 10, 5187.
87. **Krupitsky E., Burakov A., Romanova T., Dunaevsky I., Strassman R., Grinenko A.** Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up. *J. Subst. Abuse Treat.* 2002; 23(4), 273–283.
88. **Niquet J., Baldwin R., Norman K., Suchomelova L., Lumley L., Claude G., Wasterlain C. G.** Simultaneous triple therapy for the treatment of status epilepticus. *Neurobiol. Dis.* 2017; 104, 41–49.
89. **Rosati A., De Masi S., Guerrini R.** Ketamine for refractory status epilepticus: A systematic review. *CNS Drugs* 2018; 32, 997–1009.
90. **Okon T.** Ketamine: an introduction for the pain and palliative medicine physician. *Pain Physician* 2007; 10(3), 493–500.



91. **Goldman N., Frankenthaler M., Klepacz L.** The efficacy of ketamine in the palliative care setting: A comprehensive review of the literature. *J. Palliat. Med.* 2019; 22(9), 1154–1161.
92. **Dayton P. G., Stiller R. L., Cook D. R., Perel J. M.** The binding of ketamine to plasma proteins: emphasis on human plasma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1983; 24, 825–831.
93. **Zhao X., Venkata S. L., Moaddel R., Luckenbaugh D. A., Brutsche N. E., Ibrahim L., Zarate C. A. Jr., Mager D. E., Wainer I. W.** Simultaneous population pharmacokinetic modelling of ketamine and three major metabolites in patients with treatment-resistant bipolar depression. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 74(2), 304–314.
94. **Zanos P., Moaddel R., Morris P. J., Riggs L. M., Highland J. N., Georgiou P., Pereira E. F. R., Albuquerque E. X., Thomas C. J., Zarate, Jr. C. A., Gould T. D.** Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol. Rev.* 2018; 70(3), 621–660.
95. **Kamp J., Jonkman K., van Velzen, M., Aarts L., Niesters M., Dahan A., Olofsen E.** Pharmacokinetics of ketamine and its major metabolites norketamine, hydroxynorketamine, and dehydronorketamine: a model-based analysis. *Br. J. Anaesth.* 2020; 125(5), 750e761.
96. **Dinis-Oliveira R. J.** Metabolism and metabolomics of ketamine: a toxicological approach. *Forensic Sci. Res.* 2017; 2, 2–10.
97. **Hijazi Y., Bouliou R.** Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.* 2002; 30, 853–858.
98. **Himmelseher S., Pfenninger E.** The clinical use of S-(+)-ketamine a determination of its place. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 1998; 33(12), 764–770.
99. **Zielmann S., Kazmaier S., Schnüll S., Weyland A.** S-(+)-Ketamin und Kreislauf [S-(+)-Ketamine and circulation]. *Anaesthesist* 1997; 46(1), S43–S46.
100. **Ihmsen H., Geisslinger G., Schüttler J.** Stereoselective pharmacokinetics of ketamine: R(-)-ketamine inhibits the elimination of S(+)-ketamine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 70(5), 431–438.
101. **Nishimura M., Sato K.** Ketamine stereoselectively inhibits rat dopamine transporter. *Neurosci. Lett.* 1999; 274(2), 131–134.
102. **Turner E. H.** Esketamine for treatment-resistant depression: seven concerns about efficacy and FDA approval. *Lancet Psychiat.* 2019; 6(12), 977–979.
103. **Wajs E., Aluisio L., Holder R., Daly E., Lane R., Lim P., et al.** Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: Assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). *J. Clin. Psychiatry* 2020; 81(3), 19m12891.
104. **Canuso C. M., Ionescu D. F., Li X., Qiu X., Lane R., Turkoz I., Nash A. I., Lopena T. J., Fu D. J.** Esketamine nasal spray for the rapid reduction of depressive symptoms in major depressive disorder with acute suicidal ideation or behavior. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2021; 41(5), 516–524.
105. **Lewis, R. J., Sr. (Ed.)**. *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*. 13<sup>th</sup> ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. 1997; 391.
106. **Hemmings H. C., Mackie K.** The rivers of Lethe and Mnemosyne converge: propofol and memory consolidation. *Anesthesiology* 2011; 114(6), 1277–1279.
107. **Trapani G., Altomare C., Liso G., Sanna E., Biggio G.** Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery. *Curr. Med. Chem.* 2000; 7(2), 249–271.
108. **Vasileiou I., Xanthos T., Koudouna E., Perrea D., Klonaris Ch., Katsargyris A., Papadimitriou L.** Propofol: a review of its non-anaesthetic effects. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 605(1–3), 1–8.
109. **Murphy P. G., Myers D. S., Davies M. J., Webster N. R., Jones J. G.** The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol) *Br. J. Anaesth.* 1992; 68, 613–618.
110. **Petros A. J., Bogle R. G., Pearson A. D.** Propofol stimulates nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Br. J. Pharmacol.* 1993; 109, 6–7.
111. **Altmayer P., Buch U., Buch H. P.** Propofol binding to human blood proteins. *Drug Research.* 1995; 45(10), 1053–1056.
112. **Guillon J., Buronfosse T., Desage M., Flinois J. P., Perdrix J. P., Brazier J. L., Beaune P.** Possible involvement of multiple human cytochrome P450 isoforms in the liver metabolism of propofol. *Br. J. Anaesth.* 1998; 80, 788–795.
113. **Dinis-Oliveira R. J.** Metabolic profiles of propofol and fospropofol: Clinical and forensic interpretative aspects. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018, 6852857.
114. **Fechner J., Ihmsen H., Jeleazcov C., Schüttler J.** Fospropofol disodium, a water-soluble prodrug of the intravenous anesthetic propofol (2,6-diisopropylphenol). *Expert. Opin. Investig. Drugs* 2009; 18(10), 1565–1571.
115. **Welliver M., Rugari S. M.** New drug, fospropofol disodium: a propofol prodrug. *AANA J.* 2009; 77(4), 301–308.
116. **Maas A., Maier C., Iwersen-Bergmann S., Madea B., Hess C.** Simultaneous extraction of propofol and propofol glucuronide from hair followed by validated LC-MS/MS analyses. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2017; 146, 236–243.
117. **Alfaxalone.** <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Alfaxalone> (4. 3. 2023).
118. **Alfadolone acetate.** <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Alfadolone-acetate> (4. 3. 2023).
119. **Martinez-Botella G., Ackley M. A., Salituro F. G., Doherty J. J.** Natural and synthetic neuroactive steroid modulators of GABAA and NMDA receptors. *Annu. Rep. Med. Chem.* 2014; 49, 27–42.
120. **Seljeset S., Lavery D., Smart T. G.** Inhibitory neurosteroids and the GABAA receptor. *Adv. Pharmacol.* 2015; 72, 165–187.
121. **Alvarez L. D., Pecci A.** Structure and dynamics of neurosteroid binding to the  $\alpha_1\beta_2\gamma_2$  GABA<sub>A</sub> receptor. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2018; 182, 72–80.
122. **Cornet W. T., Popescu D. T.** Althesin (alphadione, CT 1341) a 'new' induction agent for anesthesia. *Arch. Chir. Neerl.* 1977; 29(2), 135–147.
123. **Kharasch E. D., Hollmann M. W.** Steroid anesthesia revisited: Again. *Anesth. Analg.* 2015; 120(5), 983–984.
124. **Towler C. M., Garrett R. T., Sear J. W.** Althesin infusions for maintenance of anaesthesia. *Anaesthesia* 1982; 37, 428–439.

125. **Sear J. W.** Steroid anesthetics: old compounds, new drugs. *J. Clin. Anesth.* 1996; 8(3 Suppl), 91S–98S.
126. **Manzella F. M., Covey D. F., Jevtovic-Todorovic V., Todorovic S. M.** Synthetic neuroactive steroids as new sedatives and anaesthetics: Back to the future. *J. Neuroendocrinol.* 2022; 34(2), e13086.
127. **Goodchild C. S., Serrao J. M., Kolosov A., Boyd B. J.** Alphaxalone reformulated: A water-soluble intravenous anesthetic preparation in sulfobutyl-ether- $\beta$ -cyclodextrin. *Anesth. Analg.* 2015, 120(5), 1025–1031.
128. **Muir W., Lerche P., Wiese A., Nelson L., Pasloske K., Whitem T.** The cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in cats. *Vet. Anaesth. Analg.* 2009; 36, 42–54.
129. **Tamura J., Ishizuka T., Fukui S., Oyama N., Kawase K., Miyoshi K., Sano T., Pasloske K., Yamashita K.** The pharmacological effects of the anesthetic alfaxalone after intramuscular administration to dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 2015; 77(3), 289–296.
130. **Whitem T., Pasloske K. S., Heit M. V., Ranasinghe M. G.** The pharmacokinetics and pharmacodynamics of alfaxalone in cats after single and multiple intravenous administration of Alfaxan at clinical and supraclinical doses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2008; 31(6), 571–579.
131. **Covey D. F., Nathan D., Kalkbrenner M., Nilsson K. R., Hu Y., Zorumski C. F., Evers A. S.** Enantioselectivity of pregnanolone-induced gamma-aminobutyric acid(A) receptor modulation and anesthesia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 293,1009–1016.
132. Propanidid. <https://www.drugfuture.com/chemdata/Propanidid.html> (4. 3. 2023).
133. **Wang S., Liu Q., Li X., Zhao X., Qiu L., Lin J.** Possible binding sites and interactions of propanidid and AZD3043 within the  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor (GABA<sub>A</sub>R). *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2018; 36(15), 3926–3937.
134. **Ball Ch., Westhorpe R., Kaye G.** Museum of Anaesthetic History. *Anaesth. Intensive Care* 2002; 30(3), 2002.
135. **Wyant G. M., Zoerb D. L.** Propanidid – a new non-barbiturate intravenous anaesthetic. *Can. Anaesth. Soc. J.* 1965; 12(6), 569–586.
136. **Christmas D.** Immune reaction to propanidid. *Anaesthesia* 1984; 39, 470–473.
137. **Klockgether-Radke A., Kersten J., Schröder T., Stafford D., Kettler D., Hellige G.** Anesthesia with propanidid in a liposomal preparation. An experimental study in swine. *Der Anaesthesist* 1995; 44(8), 573–580.
138. **Deschodt J., Lubrano J. F., Peschaud J. L., Eledjam J. J., du Cailar J.** Comparison of propofol and propanidid administered at a constant rate. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1988; 7, 459–463.