

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Molekulární biologie a biochemie organismů



Nina Páchníková

Mechanismus a účinky celkových anestetik
Mechanism and Effects of General Anaesthetics

Bakalářská práce

Vedoucí práce/Školitel: Mgr. Ondřej Groborz

Praha, 2023

Pod'akovanie:

Rada by som pod'akovala svojmu skvelému školiteľovi Mgr. Ondřejovi Groborzovi za jeho ochotu, trpezlivosť a cenné rady. Ďakujem taktiež svojim kamarátom, rodine, BSc. Viktorovi Veselému za podporu a Andrei Burešové za pomoc.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a samostatně a že jsem uvedl/a všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V, dne

.....

Podpis

ABSTRAKT

Celkové anestetiká sú kľúčové farmakologické látky, ktoré indukujú reverzibilný stav straty vedomia a umožňujú vykonávanie chirurgických zákrokov. Napriek ich rozšírenému používaniu zostáva presný mechanizmus účinku celkových anestetík čiastočne nejasný. Táto práca poskytuje komplexný prehľad historických a súčasných teórií funkcie anestetík, skúma všeobecné mechanizmy účinku a relevantné cieľové proteínové receptory vrátane GABA_A, glycinových a NMDA receptorov. Zaoberá špecifickými anestetikami, konkrétne etomidátom, propofolom, ketamínom a izofluránom, skúma ich klinické účinky, mechanizmy anestetického účinku a interakcie s rôznymi receptormi. Práca diskutuje dôsledky týchto zistení, čo môže potenciálne informovať o budúcich smeroch výskumu.

Kľúčové slová: Anestézia, Farmakológia, Receptory, Review, Hypotézy

ABSTRACT

General anesthetics are key pharmacological agents that induce a reversible state of unconsciousness and allow surgical procedures to be performed. Despite their widespread use, the exact mechanism of action of general anesthetics remains partially unclear. This work provides a comprehensive review of historical and current theories of anesthetic function, examining general mechanisms of action and relevant target protein receptors including GABA_A, glycine and NMDA receptors. It deals with the effects of specific anesthetics, namely etomidate, propofol, ketamine and isoflurane, examines their clinical effects, mechanisms of anesthetic action and interactions with various receptors. The thesis also discusses the implications of these findings, potentially informing future research directions.

Key words: Anaesthetic, Pharmacology, Receptors, Review, Hypothesis

ZOZNAM SKRATIEK

AMPA	= receptor kyseliny α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionovej
ATP	= adenzíntrifosfát
EC ₅₀	= efektívna koncentrácia 50
GABA	= kyselina γ -aminomaslová
GABA _A	= receptor kyseliny γ -aminomaslovej typu „A“
GABA _{Ap}	= receptor kyseliny γ -aminomaslovej typu „Ap“
GABA _B	= receptor kyseliny γ -aminomaslovej typu „B“
MAC	= maximálna alveolárna koncentrácia
NADH	= nikotínamidadenínukleotid
NMDA	= kyselina N-methyl-D-asparagová
TREK-1	= draslíkový kanál súvisiaci s TWIK 1

OBSAH

1	Úvod	1
1.1	História	2
1.2	Využitie	3
1.3	Typy celkových anestetík	4
2	Všeobecný mechanizmus	5
2.1	Relevantné cieľové proteínové receptory pro anestézií.....	6
2.1.1	GABA _A receptory	6
2.1.2	Glycínové receptory	8
2.1.3	NMDA receptory	9
2.2	Teórie popisujúce mechanizmus účinku neselektívnych celkových anestetík	11
2.2.1	Meyer-Overtonova hypotéza	11
2.2.2	Teória laterálneho tlaku	12
2.2.3	Teórie považujúce proteíny za cieľové molekuly celkových anestetík	13
3	Mechanizmus účinku vybraných celkových anestetík	15
3.1	Etomidát	15
3.1.1	Klinické účinky etomidátu.....	15
3.1.2	Mechanizmus anestetického účinku etomidátu	16
3.2	Propofol a jeho analógy	18
3.2.1	Klinické účinky propofolu.....	18
3.2.2	Propofol a GABA _A receptory.....	19
3.2.3	Propofol a glycínové receptory.....	20
3.2.4	Propofol a NMDA receptory	21
3.2.5	Analógy propofolu.....	21
3.3	Ketamín	21
3.3.1	Klinické účinky ketamínu.....	22
3.3.2	Ketamín a NMDA receptory	22
3.3.3	Ketamín a opioidné receptory.....	23
3.4	Izoflurán	23
3.4.1	Klinické účinky izofluranu	23
3.4.2	Mechanizmus anestetického účinku izofluranu.....	23
4	Záver	24
5	Zoznam literatúry	25

1 Úvod

Celkové anestetiká možno definovať ako pomerne rôznorodú skupinu látok (tak podstatne odlišných, ako sú napríklad etomidát a oxid dusný, vid' obrázky 2 a 3), ktoré v určitých dávkach navodzujú u pacienta celkovú anestéziu, čiže stratu vedomia, narkózu (Franks 2008). Anestéziológia, ako samostatná oblasť medicíny, ktorá s týmito látkami pracuje, zabezpečuje aj monitorovanie pacienta ktorý je v stave anestézie a udržiavanie jeho homeostázy počas operačného zákroku (Urban a Bleckwenn 2002). Anestetikami navodená reverzibilná inhibícia funkcií nervového systému je bežnou súčasťou chirurgických zákrokov, počas ktorých utlmuje prejavy vegetatívnych reflexov pacienta a uvádza ho do stavu bezvedomia, čím výrazne prispieva k navýšeniu komplexnosti zákroku a zjednodušeniu jeho priebehu (Daniel H. Robinson 2012).

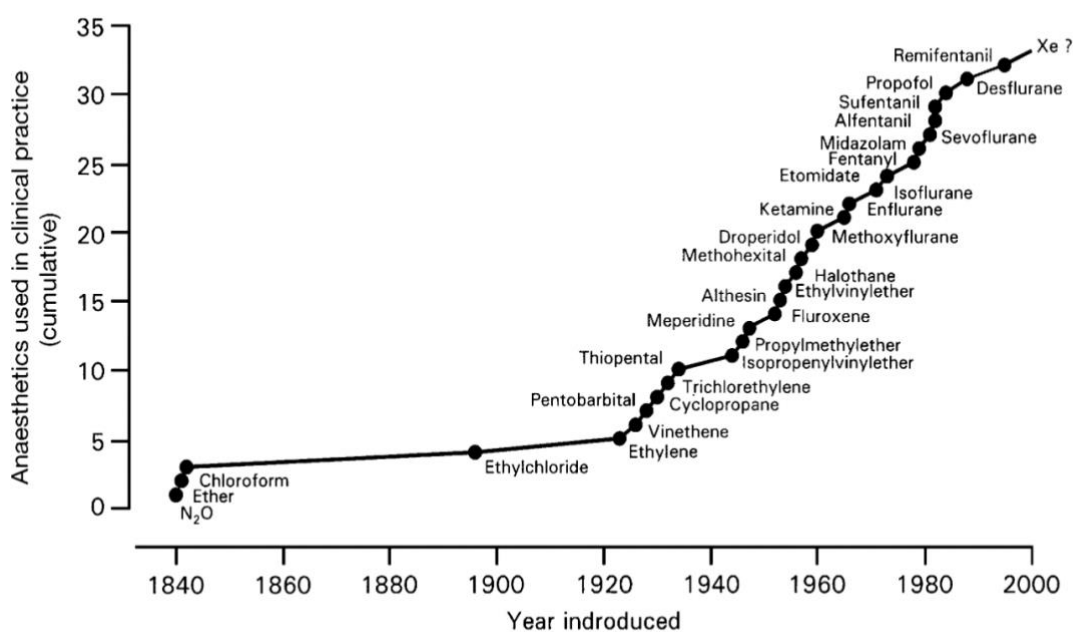
Je potrebné rozlišovať anestetické látky lokálne a celkové, nakoľko sa diametrálne líšia svojimi účinkami a mechanizmom. Lokálne anestetiká sú aplikované zvyčajne injekčne, do tkaniva nachádzajúceho sa v špecifickej oblasti tela pacienta, na ktorú je cielené počas menších lokálnych zákrokov. Čo sa týka chemickej štruktúry, sú si tieto látky vzájomne podobné. Princípom ich akcie je reverzibilná inhibícia šírenia akčného potenciálu neurónov v špecifickej oblasti, bez straty vedomia pacienta (Urban a Bleckwenn 2002) (zablokovaním napätím riadených sodných kanálov Nav1.5, Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9 a ďalších) (de Lera Ruiz a Kraus 2015; Sharan K Bagal a Swain 2015). Naproti tomu celkové anestetiká sú látky, ktoré spôsobujú celkovú stratu vedomia, čím navodzujú komplexné znecitlivenie celého tela pacienta. Čo sa týka chemickej štruktúry, sú si tieto látky vzájomne oveľa menej podobné, než lokálne anestetiká. Možno ich deliť na základe ich podania na inhalačné a intravenózne (Urban a Bleckwenn 2002). Podrobnejšie sa tomuto deleniu venujem v kapitole 1.3.

Mechanizmus pôsobenia celkových anestetík na ľudský organizmus bol od ich počiatku opätovne diskutovanou témou a cieľom nezanedbateľného množstva výskumov. Napriek tomu sa nie všetky výsledné hodnotenia a závery zhodujú, nakoľko neexistuje univerzálna teória vysvetľujúca všetky pozorované javy. Cieľom tejto práce je zhrnúť fundamentálne poznatky z oblasti výskumu mechanizmu pôsobenia celkových anestetík, charakteru vybraných anestetických látok a membránových receptorov, s ktorými interagujú.

1.1 História

K zavedeniu celkových anestetík do medicínskej praxe došlo už v polovici 19. storočia. Tento objav je považovaný za jeden z najdôležitejších v oblasti modernej medicíny, nakoľko umožnil, už spomínané, zvýšenie komplexnosti a uľahčenie samotného procesu širokého spektra chirurgických procedúr (Daniel H. Robinson 2012). Do tejto doby boli na zmiernenie bolesti počas operačných zákrokov používané extrakty rôznych drog (napríklad odvar z maku v kombinácií s alkoholom). Používanie týchto látok nieslo mnohé zdravotné riziká, nevraviac o nebezpečenstve intoxikácie pacienta alebo dokonca jeho usmrtení (Doležal 2013). Okolo roku 1840 bola prvý raz v klinickej praxi použitá moderná anestézia pomocou oxidu dusného. Približne v rovnakom čase boli zavedené do praxe aj látky chloroform a dietyl éter (Chau 2010).

V roku 1864 boli syntetizované barbituráty, avšak až v roku 1903 boli objavené ich anestetické účinky. V roku 1950 boli objavené účinky etomidátu, a o 10 rokov neskôr bol prvý raz v klinickej praxi použitý halothan (Chau 2010). Neskôr, medzi rokmi 1950 a 1980, bola paleta rozšírená o látky enflurán, izoflurán, propofol, sevoflurán, desflurán a methoxyflurán (viď obrázok 1). Veľmi žiadúcou podmienkou celého procesu objavovania nových anestetických látok a ich introdukcie do klinickej anestéziológie bol ich rýchly nástup účinku a nízka horľavosť a toxicita. Tieto látky mali tak výhodné vlastnosti, že prakticky úplne vytlačili všetky ostatné plynné anestetiká z klinickej praxe (Urban a Bleckwenn 2002).



Obrázok 1 Graf znázorňujúci chronologický vývoj zavádzania jednotlivých celkových anestetických látok do klinickej praxe. Prebraté z článku: Urban a Bleckwenn, 2002.

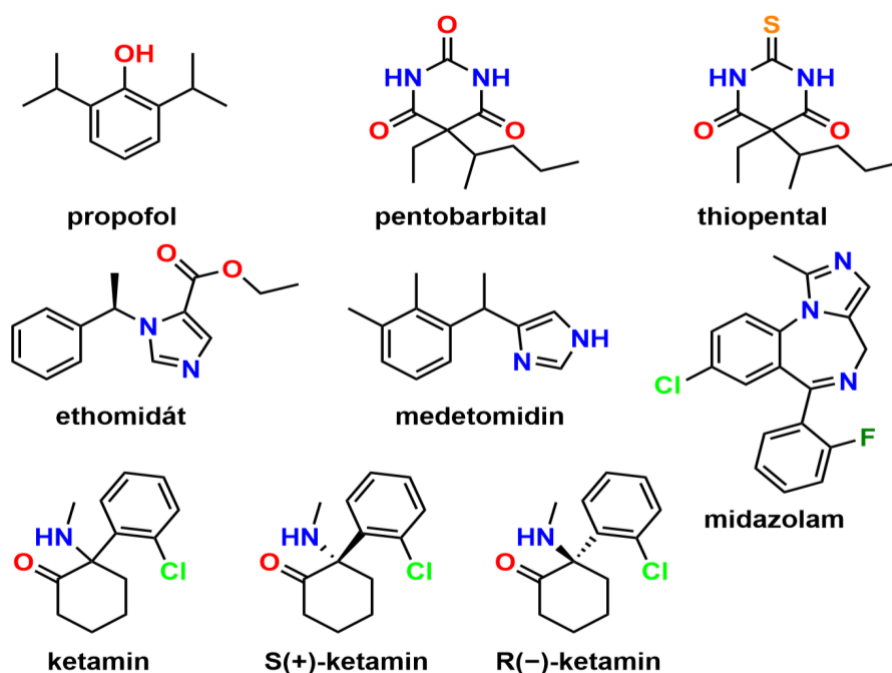
1.2 Využitie

Celkové anestetiká navodzujú stav reverzibilnej inhibície funkcií nervového systému, na základe ktorej je možné prevádzať chirurgické zákroky v bezvedomí pacienta, bez jeho obranných pohybov a prejavu vegetatívnych reflexov (Lüllmann et al. 2018). Vďaka strate vedomia sa u pacienta predchádza aj nepriaznivým psychologickým a somatickým efektom spôsobeným traumou z operačnej procedúry. Sú teda veľmi potrebnou a neopomenuteľnou súčasťou chirurgických zákrokov (Urban a Bleckwenn 2002).

Celkové anestetiká majú však, ako každé liečivo, aj vedľajšie nežiadúce účinky, medzi ktoré patrí pooperačná nevoľnosť (Rother 2012), respiračná depresia (vedúca k veľmi nežiadúcej kyslíkovej deprivácii) či už počas včasného zotavovania sa z narkózy alebo neskôr počas post-anestetickej starostlivosti (Laporta et al. 2021), alebo kardiovaskulárna depresia (Sixtus et al. 2021), ktorá môže byť z dôvodu nedostatočného prekrvenia dôležitých orgánov podľa súhrnného článku Urbana a Bleckwenna príčinou orgánovej dysfunkcie (Urban a Bleckwenn 2002). Vyššie spomenutá pooperačná nevoľnosť, ktorá sa väčšinou vyskytuje v časovom úseku 24 hodín po operácii postihuje až takmer 30% pacientov podstupujúcich celkovú anestéziu. Vedie k dehydratácii a rozvráteniu rovnováhy elektrolytov, čím predlžuje celkovú rekonvalescenciu pacienta. Faktory ktoré zvyšujú pravdepodobnosť výskytu pooperačnej nevoľnosti sú napríklad jej predchádzajúci výskyt u pacienta alebo inhalačná indukcia. Vplyv na výskyt tejto nevoľnosti má aj vek (deti sú náchylnejšie než dospelí pacienti) a pohlavie (ženy sú náchylnejšie než muži) (Rother 2012). Ďalším, i keď menej bežným nepriaznivým vedľajším účinkom je fenomén vedomia počas anestézie. Možno ho definovať ako schopnosť pacienta opísať udalosti, ktoré sa diali v časovom rozmedzí od indukcie anestetickéj látky po koniec narkózy. Tento nepríjemný fenomén mnohokrát u pacientov vyústi v pooperačnú traumu (depresiu, úzkosť, fóbiu z nemocníc, lekárov a pod.) (Liu et al. 1991). Jeho výskyt je spájaný s indukciou anestézie prostredníctvom ketamínu alebo tiopentálu a príliš vysokými a príliš nízkymi hodnotami indexu telesnej hmotnosti (Odor et al. 2021). Každé celkové anestetikum má svoje vlastné spektrum nežiadúcich účinkov pramieniacich v spoločných interakciách s rôznymi receptormi v tele. Anestetikum vhodné pre daného pacienta je volené aj podľa toho, aké nežiadúce účinky sú pre neho najpriateľnejšie (Evers et al. 2006).

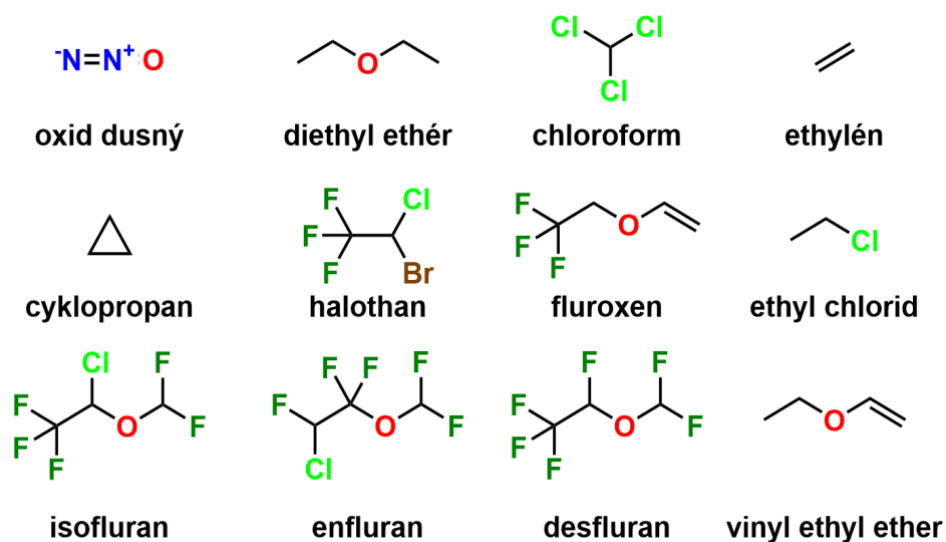
1.3 Typy celkových anestetík

Jednou z možností delenia celkových anestetík je delenie na základe techniky podania anestetickéj látky pacientovi. Primárne sa na základe tohto kritéria látky delia na intravenózne a inhalačné (Urban a Bleckwenn 2002). Intravenózne anestetiká sú pacientovi podávané vo forme roztoku priamo do krvného obehu a vyznačujú sa rýchlym nástupom účinku, pohybujúcim sa v rádoch desiatok sekúnd. Možno ich aplikovať buď v jednorazových dávkach, alebo kontinuálne, čím je možné udržiavať žiadaný priebeh celkovej anestézie a lepšie ho kontrolovať (White 1989). Do tejto skupiny patria napríklad propofol, ketamín, etomidát, barbituráty a ďalšie látky, ktoré sú zobrazené na obrázku 2 (Urban a Bleckwenn 2002).



Obrázok 2 Prehľad chemických štruktúr intravenózných celkových anestetík. Vytvorené v programe Chemdraw 19.1.

Inhalačné anestetiká sú potentné látky prchavej povahy, ktoré sú pacientom vdychované vo vhodnej koncentrácii v kombinácii s kyslíkom. Táto koncentrácia je definovaná ako minimálna alveolárna koncentrácia (*minimal alveolar concentration*, MAC), a teda taká koncentrácia anestetika, ktorá po jej aplikácii zamedzuje prejavu obranného reflexu pacienta voči mierne bolestivému podnetu (Evers et al. 2011). Príkladom takto aplikovaných látok je napríklad oxid dusný (používaný v kombinácii s inými celkovými anestetikami), izoflurán, sevoflurán a halotán, ktorý však bol pre svoje nežiadúce účinky (znižovanie krvného tlaku a metabolická premena na toxíny ohrozujúce pečeň) vyradený z trhu (Lüllmann et al. 2018). Chemické štruktúry inhalačných anestetík sú zobrazené na obrázku 3.



Obrázok 3 Chemické štruktúry inhalačných celkových anestetík, vytvorené v programe Chemdraw 19.1.

2 Všeobecný mechanizmus

Mechanizmy, na základe ktorých anestetické látky navodzujú stratu vedomia boli skúmané, odkedy boli tieto látky objavené. Pre niektoré výrazne potentné látky (typicky ide o intravenózne anestetiká, ako napríklad propofol a etomidát) je detailne známe, s ktorými cieľovými proteínmi, receptormi a kanálmi interagujú (Kim et al. 2020). Sú však anestetické látky, najmä inhalačné s nižšou potenciou, v súvislosti s ktorými bolo objavených zopár cieľových proteínov, s ktorými interagujú, ale ich komplexný mechanizmus účinku nie je celkom zrejmý. Zo začiatku panovala teória, na základe ktorej mali anestetiká navodzovať svoj efekt nešpecificky, rozpustením sa v membránach neurónov. Vo svetle nových dôkazov je však od tejto teórie upustené a zdá sa, že mechanizmus inhalačných anestetík spočíva v nešpecifickej interakcii s mnohými proteínmi naprieč organizmom (Franks 2006). Bohužiaľ, zatiaľ neexistuje univerzálna teória, ktorá by vysvetľovala mechanizmus účinku týchto anestetík a preto sa musíme zoznámiť iba s rôznymi čiastkovými teóriami.

2.1 Cieľové proteínové receptory relevantné pre celkovú anestéziu

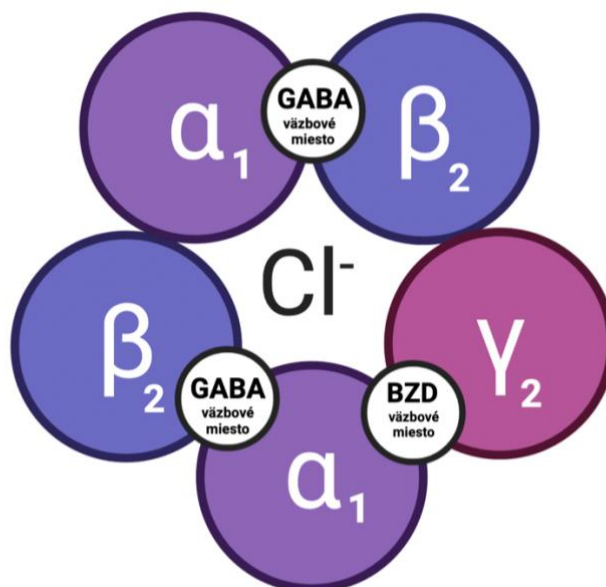
Je známe, že niektoré anestetiká, napríklad barbituráty, benzodiazepíny, propofol, etomidát, ketamín a ďalšie značne ovplyvňujú určité receptory v centrálnej nervovej sústave a tým navodzujú anestéziu (Franks 2008). Táto kapitola je venovaná najčastejším cieľovým receptorom, ktorých farmakologické ovplyvnenie môže viesť k anestézii. Zahŕňa tie najhlavnejšie, nie však úplne všetky relevantné cieľové molekuly.

2.1.1 GABA_A receptory

GABA receptory (skrátene pre receptory kyseliny γ -aminomaslovej) sú ionotropné receptory, patria do rodiny „*cys-loop ligand gated*“ kanálov, kde patria aj nikotínové, glycinové a serotonínové receptory (Kim et al. 2020). GABA receptory patria medzi najdôležitejšie inhibičné receptory nervovej sústavy cicavcov. Samotná kyselina γ -aminomaslová (primárny ligand GABA receptorov) je považovaná za multifunkčnú molekulu, ktorá zastáva rolu najrozšírenejšieho inhibičného neuroprenášača v dospelom mozgu cicavcov. GABA receptory možno deliť na iónotropné (GABA_A, GABA_{Ap}) a metabotropné (GABA_B). Iónotropné receptory počas aktivácie otvárajú svoje chloridové kanály a spôsobujú rýchlu inhibíciu, zatiaľ čo metabotropné receptory otvárajú draslíkové a vápnikové kanály skrz kaskádu sprostredkovanú G-proteínmi a vedú k inhibícii dlhodobej (Watanabe et al. 2002). Pre štúdium mechanizmu pôsobenia celkových anestetík na nervovú sústavu a ich navodzovania narkózy sú relevantné GABA_A receptory, nakoľko s nimi interagujú takmer všetky selektívne celkové anestetiká (Kim et al. 2020). V tejto práci sa preto budem venovať len tomuto typu GABA receptorov.

2.1.1.1 Štruktúra a funkcia GABA_A receptorov

GABA_A receptory sú pentamerné proteíny zložené z rôznych kombinácií piatich typov podjednotiek. Ide väčšinou o kombináciu dvoch α , dvoch β a buď δ alebo γ podjednotky (viď obrázok 4). Každá zo zmienených podjednotiek sa v ľudskom genóme vyskytuje v rôznych variantoch (napríklad existuje 6 rôznych variantov podjednotky α ; 3 rôzne podjednotky β , 3 rôzne podjednotky γ atd.) (Olsen a Sieghart 2009). Z toho vyplýva, že môžu existovať desiatky rôznych možných spôsobov, ako vytvoriť receptor GABA_A z rôznych kombinácií podjednotiek. Tie v správnom zložení obklopujú chloridový kanál, ktorý sa po naviazaní kyseliny γ -aminomaslovej na extracelulárnu doménu otvorí, čo umožňuje prienik chloridových iónov do neurónu. Tento prienik vedie k hyperpolarizácii neurónu, ktorá spôsobuje inhibíciu akčného potenciálu a tým pádom jeho necitlivosť (Weir et al. 2017).

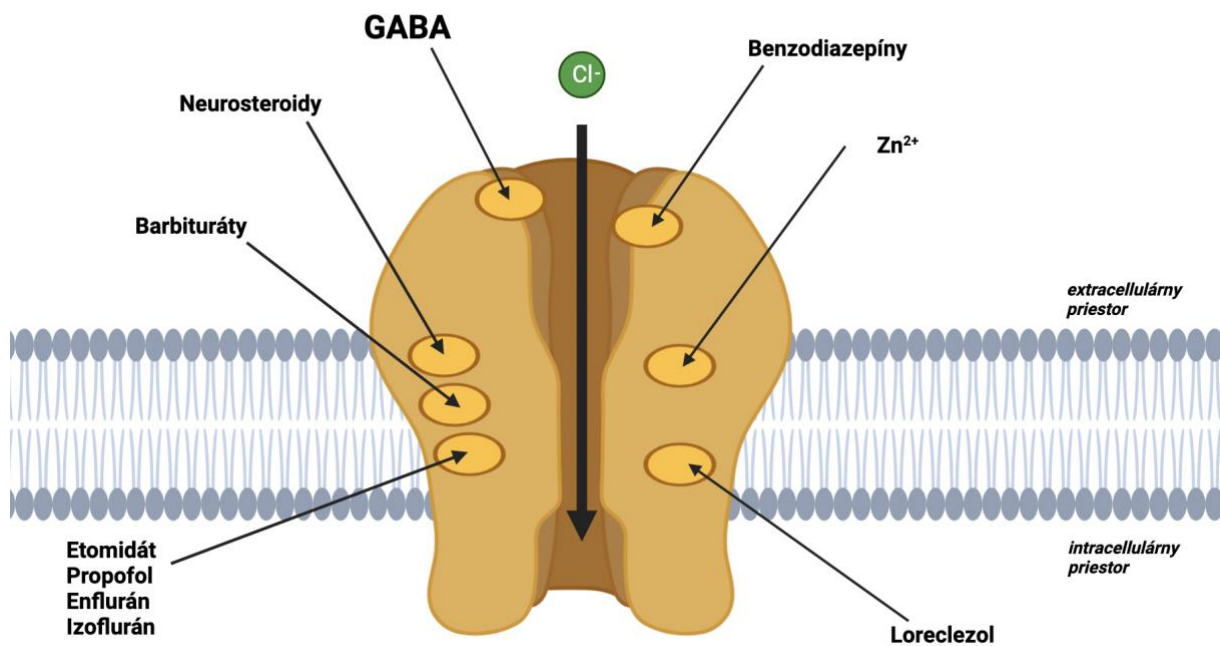


Obrázok 4 Diagram ilustrujúci štruktúru GABA_A receptoru, zloženého z dvoch α_1 , dvoch β_2 , γ_2 podjednotky, chloridového kanálu. Znárodňuje taktiež orientačný výskyt väzobných miest pre GABA a benzodiazepíny. Vytvorené v programe BioRender, inšpirované článkom Richter et al. 2012.

2.1.1.2 Interakcia GABA_A receptorov a celkových anestetík

Celkové anestetiká ktoré interagujú s GABA_A receptormi - sú schopné umocňovať efekt kyseliny γ -aminomaslovej, alebo, v niektorých prípadoch, aktivovať tento receptor priamo (Kim et al. 2020). Rozličné typy anestetík majú tendenciu viazať sa na rôzne väzobné miesta na GABA_A receptore (viď obrázok 5) (Kent et al. 2019). Vzhľadom k modulácií prostredníctvom naviazania molekúl celkového anestetika na GABA_A receptor dochádza k vyššie spomínanému zabráneniu vzniku akčného potenciálu v danej nervovej bunke, čo vedie k utlmeniu neurónovej aktivity v mozgu a následne navodeniu narkózy (Kim et al. 2020).

Ako už bolo spomenuté, GABA_A nie sú jednotným typom receptorov. V tele sa môžu vyskytovať desiatky rôznych podtypov týchto receptorov s odlišnými podjednotkami. Tieto mierne odlišnosti v receptoroch sa premietajú aj do ich allosterických miest, a spôsobujú, že sa na ne allosterické modulátory viažu s rôznou afinitou. Niektoré látky sú silnými pozitívnymi allosterickými modulátormi GABA_A receptorov, nemajú však anestetický účinok (Forman a Warner 2011).



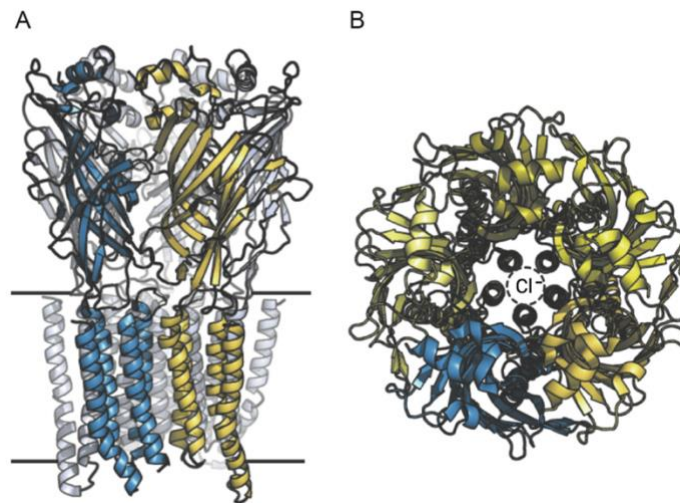
Obrázok 5 Ilustrácia znázorňuje GABA_A receptor zanorený v lipidovej membráne bunky a väzbové miesta pre GABA, kationy zinku, neurosteroidy, barbituráty, etomidát, propofol, enflurán, izoflurán a loreclezol. Tieto molekuly GABA_A receptor aktivujú buď priamo, alebo potencujú efekt GABA, čo vedie k ich otvoreniu a vtoku chloridových iónov do bunky. Bola vyrobená v programe Biorender, podľa predlohy z Evers et al. 2011.

2.1.2 Glycínové receptory

Glycínové receptory sú inhibičné receptory ktoré selektívne prepúšťajú chloridové anióny. Nachádzajú sa v celej centrálnej nervovej sústave, dokonca aj v sietnici, pôsobia však najmä v mozgovom kmeni a mieche (Yu et al. 2021). Práve tieto dve centrá sú dôležité pre indukciu spánku, čím sa aj čiastočne vysvetľuje navodzovanie straty vedomia celkových anestetík využívajúcich tieto receptory (Evers et al. 2011). Sú podstatné pre spracovávanie senzorických signálov a reflexných odpovedí (Rajendra et al. 1997).

2.1.2.1 Štruktúra a funkcia glycinových receptorov

Glycinové receptory sú významné ionotropné receptory v mozgu. Väčšinou sa nachádzajú spolu s GABA_A receptormi na postsynaptickej membráne neurónu (Franks 2006) a sprostredkujú rýchly synaptický prenos. Tvoria pentamerný komplex, uprostred ktorého sa nachádza chloridový transmembránový kanál (viď obrázok 6). Môžu sa vyskytovať v homomérskej forme (zloženej z α podjednotiek) alebo v heteromérskej forme (kombinácia alpha a beta podjednotiek) (Yu et al. 2021). Výskyt jednotlivých foriem sa mení aj v závislosti od štádia vývoja jedinca (Rajendra et al. 1997).



Obrázok 6 Obrázok molekulárnej štruktúry ľudského $\alpha 3$ glycinového receptoru, zanoreného v membráne (A) a vyobrazeného „pohľadom zhora“ mimo membránu (B). V strede receptoru sa nachádza chloridový kanál, ktorý je v prípade aktivácie glycinového receptoru otvorený a prepúšťa chloridové ióny. Tento obrázok je prevzatý z Lynch et al. 2017 a upravený v aplikácii Biorender.

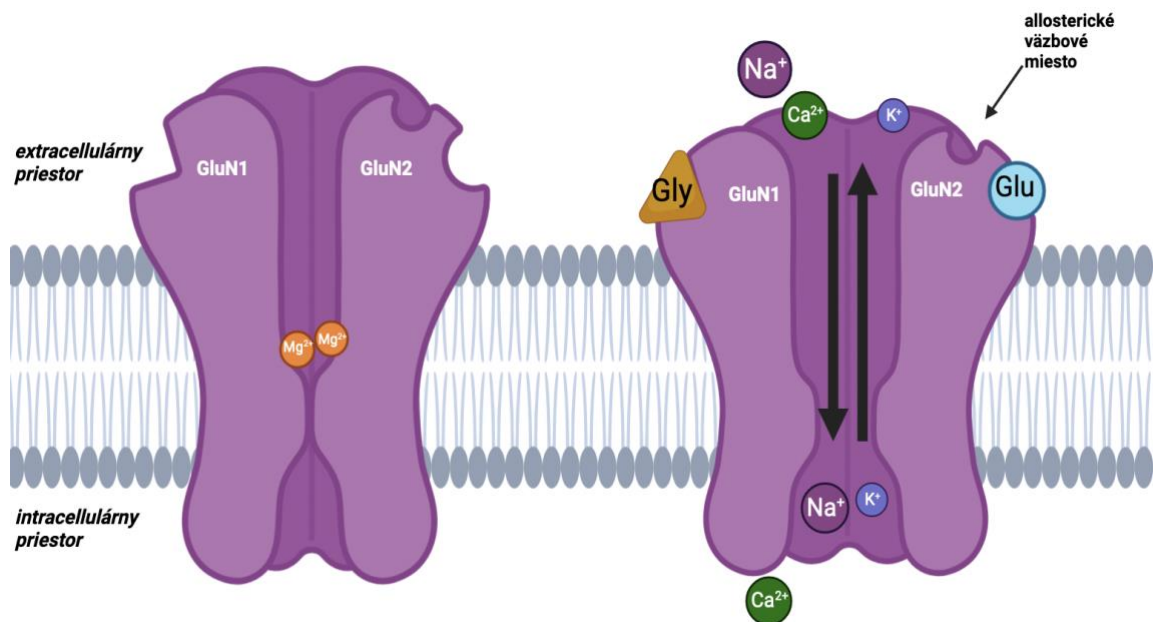
2.1.3 NMDA receptory

NMDA receptory (skrátene pre *N*-methyl-D-aspartátové receptory, pomenované podľa svojho selektívneho agonistu) patria do skupiny excitačných postsynaptických glutamátových receptorov, do ktorej patria napríklad aj AMPA receptory (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionátové receptory, taktiež pomenované podľa svojho selektívneho agonistu). NMDA receptory sú rozšírené v rôznych častiach mozgu, avšak najviac abundantné sú pravé v oblastiach spojených s pamäťou a učením (Franks 2008), čo súvisí s ich pomalou aktiváciou a deaktiváciou (Furukawa et al. 2005). Sú dôležitou súčasťou centrálnej nervovej sústavy, nakoľko sa podieľajú na neuroplasticite, neurálnom vývoji a kognitívnych procesoch. Abnormality spojené s NMDA receptormi často súvisia s neurodegeneratívnymi poruchami, závislosťami, schizofréniou, autizmom a podobne (Adell 2020, Gonda 2012). NMDA receptory sú taktiež významne zastúpené v mozgovom kmeni (Adell 2020), takže blokácia týchto receptorov prispieva k anestetickému efektu (Franks 2008).

2.1.3.1 Štruktúra a funkcia NMDA receptorov

NMDA receptory sú tetramérne proteíny, pričom ich typická štruktúra väčšinou pozostáva z dvoch GluN1 podjednotiek (tvoriacich väzbové miesto pre glycín, vid' obrázok 7). Zvyšné dve podjednotky môžu byť kombináciou GluN2 (A až D) a GluN3 (A alebo B). Variabilita v podjednotkách dodáva týmto receptorom širokú paletu rozličných vlastností (Yamamoto et al. 2015).

Tieto receptory obsahujú pór sprostredkujúci transfer vápnikových a sodných katiónov do bunky (a draslíkových opačným smerom), čím spôsobujú jej depolarizáciu a výslednú aktiváciu špecifických signálnych kaskád ktoré sú na týchto katiónoch závislé (Gonda 2012). Aktivácia týchto receptorov je v porovnaní s AMPA receptormi (vyskytujúcimi sa v rovnakých synapsiách) pomalá a vyžaduje vyššiu koncentráciu glutamátu. To však nie je jedinou podmienkou aktivácie. Musí taktiež dôjsť k naviazaniu glycínu a odstráneniu bloku horčíkových katiónov, ku ktorému dochádza prostredníctvom depolarizácie postsynaptickej membrány neurónu (spôsobenej vtokom vápnikových katiónov prostredníctvom pórov vyššie spomínaných AMPA receptorov) (Ruppertsberg et al. 1994). Selektívne môžu byť tieto receptory aktivované aj prostredníctvom NMDA (*N*-metyl-D-aspartátu), podľa ktorého nesú aj svoje pomenovanie (Gonda 2012).



Obrázok 7 Ilustrácia znázorňuje zatvorený NMDA receptor aj s horčíkovým blokom a otvorený NMDA receptor, aktivovaný glycínom a glutamátom, umožňujúci tok vápnikových a sodných iónov do bunky a katiónov draslíka von z bunky. Znárodné sú taktiež podjednotky GluN1 a GluN2, na ktorej sa nachádza aj allosterické väzbové miesto. Ilustrácia bola vytvorená v aplikácii Biorender a inšpirovaná obrázkom z <http://pittmedneuro.com/glutamate.html> (4.12. 2023).

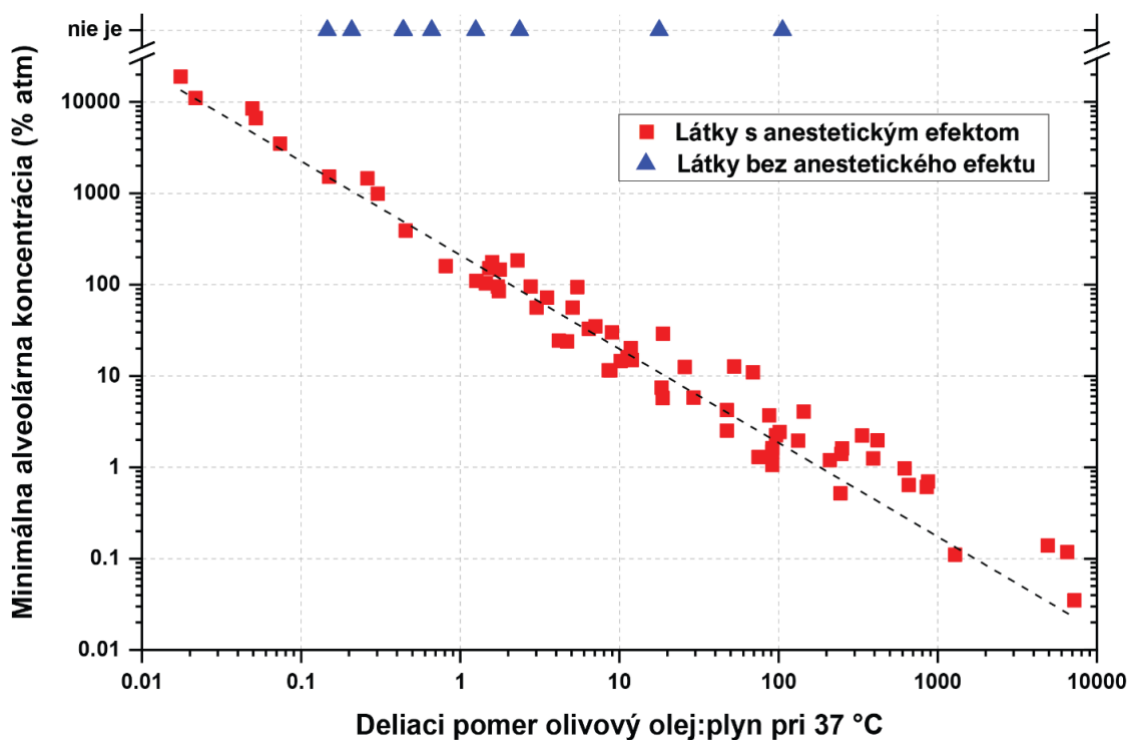
2.2 Teórie a hypotézy popisujúce mechanizmus účinku neselektívnych celkových anestetík

U niektorých anestetík, najmä inhalačných s nízkou molekulovou hmotnosťou nebol doposiaľ odhalený žiadny konkrétny cieľový proteín, ktorý by bol zodpovedný za ich anestetický účinok. Miesto toho niektoré anestetiká ovplyvňujú desiatky či stovky povrchových proteínov buniek a anestetický účinok týchto látok súvisí s ich fyzikálne chemickými vlastnosťami (viď kapitola 2.2.1), alebo ostáva čiastočne neobjasnený (Urban 2002).

V ďalších kapitolách sa budeme zaoberať rôznymi teóriami, ktoré vysvetľujú mechanizmus pôsobenia týchto látok.

2.2.1 Meyer-Overtonova hypotéza

Prvé dôležité zistenie približujúce pôsobenie anestetických látok na nervovú sústavu priniesli Meyer a Overton, ktorí nezávisle od seba (Hans Horst Meyer v roku 1899, Charles Ernest Overton o dva roky neskôr) (Overton 1901), odhalili skutočnosť, že potencia inhalačnej anestetikovej látky (vyjadrená v MAC) rastie priamo úmerne s jej koeficientom rozpustnosti v hydrofóbnom rozpúšťadle, konkrétne v olivovom oleji (viď obrázok 8) (Franks 2006).



Obrázok 8 Graf znázorňuje koreláciu potencie anestetických látok a pomeru parciálnych koeficientov olivového oleja a plynu pri teplote 37 °C. Na osi x sú hodnoty deliaceho pomeru olivového oleja a plynu a na osi y hodnoty minimálnej alveolárnej koncentrácie, obe v jednotkách percentuálnej hodnoty atmosférického tlaku. Graf je vytvorený z dát z publikácií: Fang et al. 1996; Eger et al. 1994; Koblin et. al. 1994.

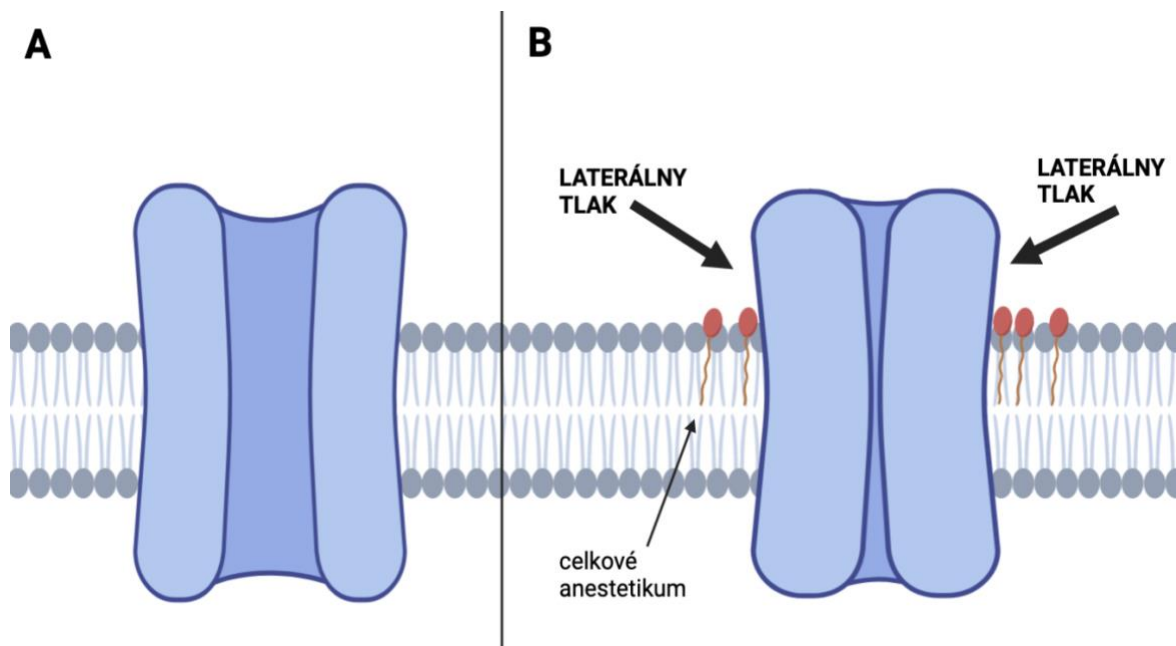
Táto silná korelácia medzi potenciou anestetík a ich rozpustnosťou v olivovom oleji naznačuje, že cieľové molekuly, s ktorými tieto látky interagujú, disponujú hydrofóbnymi vlastnosťami. Túto podmienku spĺňa, mimo iné, napríklad cytoplazmatická membrána. Vďaka lipidovej povahe a korelácií medzi rozpustnosťou anestetík v cytoplazmatickej membráne a ich potenciou bola takmer celé 20. storočie táto membrána považovaná za ich cieľové pole pôsobenia. Domnienkou bolo, že anestetické látky svojim rozpúšťaním v cytoplazmatickej membráne neurónov menia jej tekutosť, a tým narúšajú neurónovú signalizáciu, konkrétne exocytózu neuroprenášačov (Eger et al. 1994).

Táto teória však oplýva značnými nedostatkami. Prvým nedostatkom je, že niektoré plyny sa síce rozpúšťajú v cytoplazmatickej membráne, ale sú biologicky inertné (obrázok 8) (Koblin et al. 1994). Druhým je fakt, že miera, akou klinické koncentrácie anestetických látok narúšajú lipidovú membránu je navoditeľná aj znížením teploty o 1°C (Franks a Lieb 1982). Tretím nedostatkom tejto teórie je, že izoméry anestetických látok majú síce rovnaký koeficient rozpustnosti v olivovom oleji, ale líšia sa v biologických vlastnostiach. Dobrým príkladom je izoflurán, ktorého (+)-stereoizomér má o 53% vyššiu potenciou, ako (-)-stereoizomér (Lysko et al. 1994). Štvrtou nedokonalosťou tejto teórie je, že niektoré látky, najmä tie, ktoré vykazujú vyššiu molárnu hmotnosť sú rozpustné v hydrofóbných rozpúšťadlách, ale vykazujú vyššiu MAC než by sa predpokladalo, prípadne nevykazujú MAC vôbec (Koblin et al. 1994). Tieto všetky poznatky naznačujú, že stav vyvolaný celkovými anestetikami nenastáva v dôsledku zmeny fluidity membrán a že lipofilicita anestetík je nutnou, avšak nie postačujúci podmienkou pre ich účinnosť. Tento koncept teda nie je správny, ale poskytuje aspoň základný náhľad do odhadu potencie anestetických látok (Sear 2009).

2.2.2 Hypotéza laterálneho tlaku

Hypotéza laterálneho tlaku (*lateral pressure hypothesis*) zdieľa s Meyer-Overtonovou hypotézou to, že považuje cytoplazmatickú membránu za miesto účinku celkových anestetík. Vychádza z predpokladu, že hydrofóbná membrána vyvíja určitý tlak na iónové kanály a receptory ktoré sú jej súčasťou a týmto tlakom do určitej miery bráni ich spontánnemu otváraniu. Keď sa v nej amfifilné molekuly, menšie než je hrúbka membrány rozpúšťajú, dochádza k tomuto procesu primárne vo vonkajšej membrane, čím značne zvyšujú laterálny tlak na iónové kanály a receptory . Toto zvýšenie laterálneho tlaku má nešpecificky brániť otváraniu iónových kanálov a teda pôsobiť anesteticky (vid' obrázok 9) (Cantor 1997).

Táto hypotéza podstatne rozšírila Meyer-Overtonovu hypotézu. Vysvetľuje, prečo anestetická potencia koreluje s lipofilitou anestetík a navyše vysvetľuje aj to, prečo príliš veľké molekuly (ako napríklad dekanol alebo perfluorované uhľovodíky) už nemajú anestetické účinky. Je to preto, že ovplyvňujú obe zložky membrány, a tým pádom zvyšujú laterálny tlak. Dokáže dokonca vysvetliť aj to, prečo majú anestetiká aditívny účinok (schopnosť zmesi dvoch anestetických látok vyvolať anestéziu aj pri nižších koncentráciách, než je MAC jednotlivých látok). Pripúšťa existenciu látok, ktoré sa primárne rozpúšťajú vo vnútornej membráne a tým znižujú potenciú anestetík. Príkladom takejto látky je fluorotyl (Cantor 1997). Vysvetľuje v podstate všetky dôležité javy, ktoré pozorujeme u anestézie, postupne sa však znížil význam tejto teórie vďaka objavom N.P. Franksa (viď kapitola 2.2.5), ktoré naznačujú, že cieľom pôsobenia nešpecifických celkových anestetík môžu byť proteínové štruktúry. Hypotéza laterálneho tlaku však napriek tomu nie je celkom neaktuálna. Jej nové varianty podporené počítačovými simuláciami sa v literatúre objavujú dodnes (Pavel et al. 2020).



Obrázok 9 Táto ilustrácia znázorňuje myšlienku teórie laterálneho tlaku. Kanály, ktoré by za normálnych podmienok boli otvorené (A) sa vplyvom molekúl celkového anestetika zanorených do vonkajšej časti cytoplazmatickej membrány zatvoria, nakoľko dôjde ich prítomnosťou v membráne k zvýšeniu laterálneho tlaku (B). Táto ilustrácia bola vytvorená v programe Biorender a inšpirovaná článkom Cantor 1997.

2.2.3 Teórie považujúce proteíny za cieľové molekuly celkových anestetík

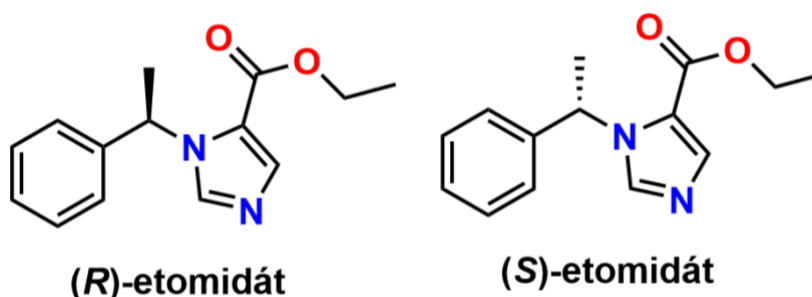
Začiatkom roku 1980 sa začalo uvažovať o proteínoch ako o možných cieľových molekulách anestetických látok. Prvým indikátorom hodnovernosti týchto teórií boli pokusy s enzýmom luciferáza (Franks 2006).

Tieto pokusy prebiehali na purifikovaných proteínoch luciferázy, ktoré neobsahoval lipidové zložky. Ukázalo sa, že pomerne široké spektrum celkových anestetík sa dokáže na tieto proteíny priamo viazať a inhibovať ich z 50% prostredníctvom koncentrácií, ktoré sú identické s koncentraciami dostačujúcimi pre anestéziu nie len samostatného proteínu, ale aj celého živočícha. Túto funkčnosť preukázali inhalačné anestetiká (halotán, metoxyflurán a chloroform, étery, aromatické alkoholy a alkány). Navyše bola objavená kompetitívnosť medzi molekulami anestetika a substrátom luciferázy (luciferínom), ktorá naznačuje, že cieľovými miestami pôsobenia anestetických látok sú špecifické proteínové receptory. Toto podozrenie začínalo byť ešte evidentnejšie zo štruktúrnych a genetických experimentov. Pokusy na niekoľkých generáciách trans-genetických živočíchov potvrdili, že pokiaľ dôjde ku *knock-out*(u) cieľového proteínu (dokonca v určitých prípadoch postačovala zmena jednej aminokyseliny), výsledkom je výrazná zmena v potencií celkových anestetík. Nie však všetkých - tieto poznatky tak jednoznačne vylúčili teórie presadzujúce jednotný mechanizmus účinku pre všetky typy celkových anestetík. (Evers et al. 2011) Franksove objavy boli veľmi prelomové pretože ukázali, že anestetiká dokážu ovplyvňovať niektoré proteíny aj bez toho, aby obsahovali akékoľvek lipidové zložky. Znamená to, že sa tieto malé molekuly viažu do väzbových miest, ktoré sú zastúpené v mnohých proteínoch a ovplyvňujú mnoho enzýmov v tele. Neskoršie štúdie ukázali, že týmto omniprezentným väzbovým miestom by mohla byť časť proteínu medzi štyrmi α helixovými doménami (Cui et al. 2008). Franksova teória nevysvetľuje, prečo anestetický potenciál týchto neselektívnych anestetík koreluje tak dobre práve s ich hydrofobicitou a významne menej (či takmer vôbec) s ich ďalšími fyzikálne-chemickými parametrami, ako je napríklad sila vodíkových väzieb, ako by sa očakávalo u väzieb na proteíny (Pavel et al. 2020). V tomto momente teda nemáme definitívnu teóriu, ktorá by vysvetľovala mechanizmus pôsobenia týchto nešpecifických anestetík. Vieme len, že ovplyvňujú vlastnosti cytoplazmatických membrán a niektorých proteínových receptorov a kanálov. Všetky tieto javy môžu prispievať k vzniku anestézie.

3 Mechanizmus účinku vybraných celkových anestetík

3.1 Etomidát

Etomidát je anestetikum, ktorého mechanizmus navodenia straty vedomia je zatiaľ najlepšie preskúmaný a pochopený. Z chemického hľadiska ide o karboxylovaný derivát imidazolu (viď obrázok 10). Patrí medzi intravenózne anestetiká, a je preň špecifické, že prostredníctvom jeho indukcie nemožno navodiť analgéziu. Pomerne dôležité je jeho chirálne centrum, ktoré je príčinou vzniku dvoch enantiomerných foriem, R (+) a S (–), ktoré sú si navzájom zrkadlovými obrazmi. Dôležité je, že tieto dve formy sa výrazne líšia svojou potenciou. R(+) enantiomer je totiž približne dvadsaťkrát potentnejší než S (–) enantiomer (Tomlin et al. 1998).



Obrázok 10 Chemické štruktúry dvoch enantiomerných foriem etomidátu. Vytvorené v programe Chemdraw 19.1.

3.1.1 Klinické účinky etomidátu

Čo sa týka klinických účinkov etomidátu, oplýva značnou hemodynamickou stabilitou, čo znamená, že má minimálny vplyv na krvný tlak a srdečný tep. Je preto vhodný pre pacientov trpiacich napríklad ischemickou chorobou srdca (Ebert et al. 1992). Ďalším klinickým účinkom je pooperačná nevoľnosť, ktorá je v prípade tejto látky častejšia, než po indukcií propofolu, a výskyt tejto nevoľnosti je pravdepodobnejší u žien než u mužov (St Pierre et al. 2000). V prípade, že je etomidát často aplikovaný kriticky chorým pacientom, môže pôsobiť ako inhibítor činnosti kôry nadobličiek (konkrétne inhibuje enzým 11β -hydroxylázu). Občas taktiež dochádza k mimovoľným svalovým pohybom, ktorých príčina je stále predmetom výskumov (Forman a Warner 2011).

3.1.2 Mechanizmus anestetického účinku etomidátu

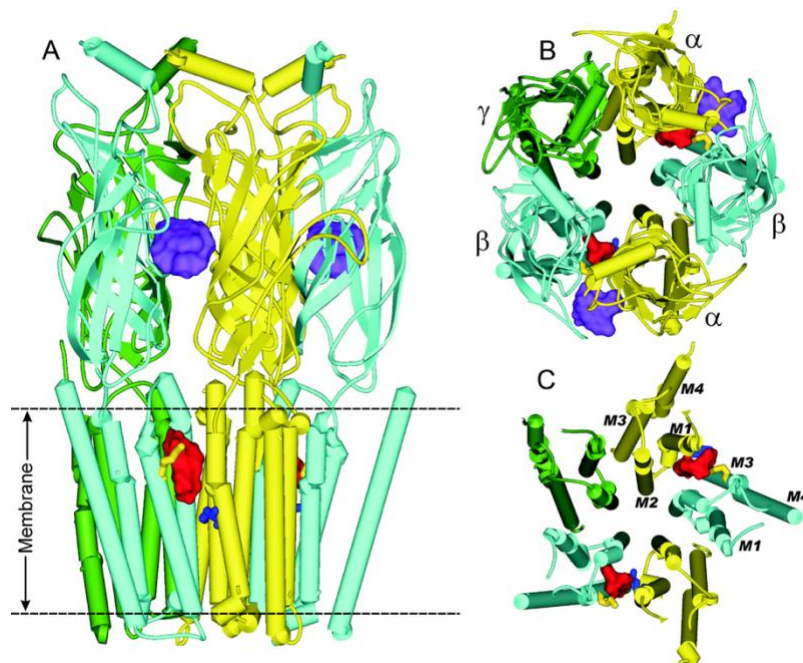
Etomidát pôsobí ako modulátor GABA_A receptorov. Je schopný potencovať efekt GABA, alebo dokonca tento receptor aktivovať vo vyšších koncentráciách priamo (i keď s nižšou účinnosťou než GABA) (Belelli et al. 1997).

V štúdií Hill-Venning et al. 1997 ukázali prostredníctvom modifikovaných oocytov, ktoré exprimovali GABA_A receptory dôležitosť konkrétnych β podjednotiek GABA_A receptoru pre efekt etomidátu a taktiež jeho vyššiu špecifitu pre tieto podjednotky, než u iných typov celkových anestetík. Receptory obsahujúce β_2 podjednotky sa na základe ich výsledkov javia ako oveľa senzitivnejšie pre etomidát než tie, ktoré obsahujú β_1 typ podjednotiek. Koncentrácia dostačujúca pre potenciáciu efektu GABA etomidátom pre receptory $\alpha_1\beta_2\gamma_{2L}$ (EC_{50} o hodnote 1.2 μM) bola oveľa nižšia než v prípade receptorov $\alpha_1\beta_1\gamma_{2L}$, ktorá bola približne 9× vyššia (približne 10.8 μM) (Hill-Venning et al. 1997).

Čo sa týka priamej aktivácie, $\alpha_1\beta_2\gamma_{2L}$ receptory sa opäť ukázali ako viac responzívne. Ukázalo sa to meraním maximálneho indukovateľného prúdu (elektrický prúd ktorý vzniká pri prechode iónov chlóru cez kanál receptoru). Prostredníctvom etomidátu došlo k navodeniu 19% z maximálneho indukovateľného prúdu prostredníctvom GABA (za koncentrácie EC_{50} rovnaj 83 μM) zatiaľ čo u $\alpha_1\beta_1\gamma_{2L}$ oveľa vyššia koncentrácia etomidátu (1 mM) navodila len 4% maximálneho indukovateľného prúdu prostredníctvom GABA. Tieto poznatky možno chápať ako zhrnutie dôležitosti β_2 podjednotky v kontexte navodzovania účinku etomidátu a jeho pôsobenia na GABA_A receptory (Hill-Venning et al. 1997).

Výskum prevedený Belelli et al. 1997 priniesol taktiež množstvo prínosných informácií rozširujúcich túto tématiku. Ukázal, že GABA_A $\alpha_6\beta_3\gamma_2$ receptory, ako aj $\alpha_6\beta_2\gamma_2$ receptory sú senzitivne či už pre priamu aktiváciu alebo potenciáciu účinku GABA, ale, opäť, zámena β_2 či β_3 za β_1 viedla k razantnému poklesu tejto senzitivity. Dokonca sa im podarilo priblížiť závislosť efektivity etomidátu v tomto kontexte na úroveň jednotlivých aminokyselín vyskytujúcich sa v β podjednotkách. Zámena serínu za asparagín v β_1 podjednotke viedla k zvýšeniu vplyvu etomidátu na takýto receptor, zatiaľ čo zámena asparagínu za serín v β_3 podjednotke viedla k jeho zníženiu (Belelli et al. 1997).

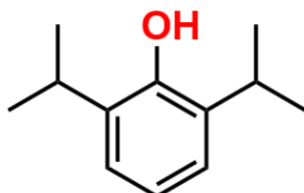
Tieto štúdie naznačujú dôležitosť β_2 a β_3 podjednotiek v mechanizme, ktorým etomidát navodzuje svoj anestetický účinok, a popisujú aj úlohu jednotlivých aminokyselín, či už v kontexte potenciácie GABA prostredníctvom etomidátu, alebo priamej aktivácie GABA_A receptoru. Ďalšia štúdia však pátrala priamo po odhalení väzbového miesta pre etomidát, prostredníctvom dôkladnej purifikácie GABA_A receptorov a analógu etomidátu, obsahujúceho fotoreaktívnu skupinu a radioaktívne trícium (³H). Po inkubácii tohto analógu s receptormi došlo k ich expozícii voči ultrafialovému žiareniu, čo viedlo k vzniku kovalentnej väzby medzi fotoreaktívnou skupinou a aminokyselinami v bezprostrednej blízkosti väzbového miesta. Následne bola detekovaná lokalita radioaktívneho izotopu vodíka a prostredníctvom nej aj dve aminokyselinové rezíduá: α_1 Met-236 (znázornené na obrázku 1) a β_3 Met-286, ktoré sa vyskytujú v transmembránovej doméne medzi α a β podjednotkami a s veľkou pravdepodobnosťou tvoria väzbové miesto pre etomidát (Li et al. 2006). Tento predpoklad sa neskôr potvrdil. Dokonca bola objavená interakcia medzi etomidátom a asparagínom (N265) tvoriacim β podjednotku, ktorá je pravdepodobne založená na elektrostatickej príťažlivosti. Imidiazolový kruh etomidátu je podľa výsledkov tejto štúdie vrámci svojej akcie vsunutý medzi fenylalanín (F289) na β podjednotke a prolín (P233) na α podjednotke. K stabilite tejto väzby prispieva už vyššie spomenutá interakcia medzi etomidátom a methionínom M286 ktorý sa nachádza na β podjednotke (Kim et al. 2020).



Obrázok 11 Model GABA_A receptoru. α podjednotky sú vyznačené žltou farbou, β modrou a γ zelenou. GABA väzbové miesta sú vyznačené fialovou farbou, väzbové miesta pre etomidát červenou. Modrá farba označuje aminokyselinové rezíduum (α M236) a žltá rezíduum β M286. Prevzaté z článku: Stuart A. Forman 2011, samotný obrázok je však poskytnutý od David Chiara, Harvard Medical School, Boston, MA.

3.2 Propofol a jeho analógy

Propofol (2,6-diizopropylfenol) je alkyl-fenolový derivát (obrázok 12), ktorý patrí medzi intravenózne anestetiká a funguje ako globálny inhibítor centrálnej nervovej sústavy. Využíva sa ako na indukciu, tak aj na udržanie priebehu narkózy. V klinickej praxi sa používa vo forme základnej emulzie obsahujúcej sójový lecitín, glycerol, vaječný lecitín a prídavné konzervačné látky (Marik 2004).



Obrázok 12 Chemická štruktúra propofolu, vytvorená v programe "Chemdraw 19.1".

3.2.1 Klinické účinky propofolu

Propofol má, ako každé liečivo, pozitívne a negatívne účinky. Zaujímavým pozitívnym účinkom sú jeho antioxidantné vlastnosti – chráni bunky pred oxidačným stresom (Murphy et al. 1992).

Pôsobí aj protizápalovo, nakoľko znižuje tvorbu prozápalových cytokínov, čo môže predstavovať výhodu pre pacientov trpiacich napríklad sepsou (Marik 2005).

Pozitívnym je aj jeho veľmi rýchly nástup – po podaní 2,5 mg/kg tejto látky dôjde ku strate vedomia približne do dvoch minút. Menej výhodnou vlastnosťou propofolu je jeho vplyv na vazodilatáciu, a s ňou súvisiaci pokles krvného tlaku (Marik 2004). Metaanalýza publikovaná v roku 2019 odhalila koreláciu medzi indukciou prostredníctvom propofolu a priaznivou prognózou pacientov trpiacich nádorovými ochoreniami. Propofol sa v tomto smere ukázal vhodnejší ako inhalačné anestetiká. Nie je presne zrejme ako propofol znižuje riziko diseminácie nádoru, ale môže to byť tým, že menej ovplyvňuje oddeľovanie buniek od bazálnej membrány a tak bráni ich migrácií (Yap et al. 2019). V dôsledku nerozpustnosti propofolu vo vode musí byť podávaný v disperzii s vyššie spomenutým sójovým lecitínom, na ktorý môžu byť niektorí pacienti alergickí. Naviac býva aplikácia sójovej emulzie spájaná s nepríjemnými pocitmi škrabania a bolesti počas indukcie. S myšlienkou zbavenia propofolu týchto negatívnych účinkov bol vyvinutý jeho analóg fospropofol (Moore et al. 2009), ktorému sa venujem v kapitole 3.2.5.

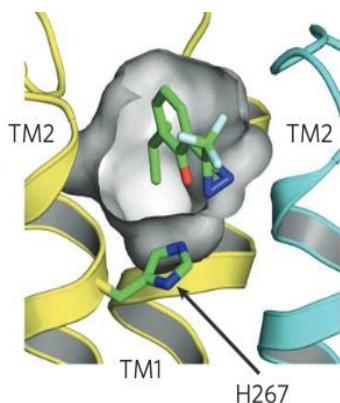
3.2.2 Propofol a GABA_A receptory

Dlho sa uvažovalo o mechanizme, akým táto vysoko potentná látka navodzuje stratu vedomia. Opäť, ako aj pri etomidáte, ide primárne o moduláciu GABA_A receptoru a následné otvorenie jeho chloridového kanálu a indukciu hyperpolarizácie. Propofol za klinických koncentrácií potencuje efekt GABA a zároveň je schopný za vyšších koncentrácií aktivovať tento receptor priamo (Hales a Lambert 1991).

Napriek rôznym úvahám sa postupom času vďaka pokusom s mutovanými podjednotkami GABA_A receptoru začal prehľad o mechanizme účinku tohto anestetika postupne rozširovať. Krasowski et al. v roku 2001 previedli dôležitý pokus, prostredníctvom ktorého skúmali efekt propofolu na *wild-type* a mutované GABA_A $\alpha_1\beta_2\gamma_{2s}$ receptory. Tieto mutácie spôsobili odlišnosť v odozve týchto receptorov na GABA, konkrétne mutovaný receptor $\alpha_1\beta_2(M286C)\gamma_{2s}$ mal EC₅₀ pre GABA takmer päťkrát vyššiu než *wild-type* (takže došlo k zníženiu jeho senzitivity), zatiaľ čo mutovaný receptor $\alpha_1(S270W,A291W)\beta_2\gamma_{2s}$ vykazoval drasticky nižšiu hodnotu EC₅₀ než *wild-type* receptor. Ďalším zistením bolo, že propofol nebol schopný potencovať efekt GABA v prípade mutovaného receptoru $\alpha_1\beta_2(M286W)\gamma_{2s}$, ale dokáže takýto receptor aktivovať priamo, i keď vo vyššej koncentrácií a neprítomnosti GABA. Mutácia $\alpha_1(S270W,A291W)\beta_2\gamma_{2s}$ tento efekt na receptor nemala, propofol bol stále schopný potencovať efekt GABA ako aj *wild-type*. Preskúmanie β_2 podjednotky na pozícií 286 neodhalilo žiadnu významnú koreláciu medzi charakteristikami aminokyseliny, ktorá sa na tejto pozícií nachádza, a farmakologickou odpoveďou receptoru na GABA alebo propofol. Zaujímavé sú aj zistenia ohľadom *cut-off* efektu. Prostredníctvom analógov propofolu o rôznych objemoch sa v tejto štúdií zaoberali aj tzv. *cut-off* efektom. Zistili, že mutácia $\beta_2(M286)$ a teda zámena aminokyselín o rôznych rozmeroch na tejto pozícií nedovoľuje analógom propofolu o väčšom objeme prístup k predpokladanému väzbovému miestu. Menšie analógy propofolu boli aj napriek tejto mutácií stále schopné s týmto miestom interagovať. Mutácia $\beta_2(M286W)$, ktorá by mala toto väzbové miesto naopak zväčšovať, spôsobovala zníženie *cut-off* objemovej hodnoty na menšiu než má 2,6-diethylphenol, ktorý sa už na toto miesto nedostal a ukázal sa ako hraničným. Táto štúdia sa snažila naznačiť dôležitosť α a β podjednotiek a konkrétnych aminokyselín ktoré ich tvoria, s predpokladom, že tieto aminokyseliny sú súčasťou väzobného miesta propofolu na GABA_A receptore, alebo ho určitým spôsobom ovplyvňujú (Krasowski et al. 2001).

Neskôr bolo vďaka štúdií pracujúcej s analógom propofolu (konkrétne ortho-propofolom) odhalené väzbové miesto propofolu na GABA_A receptoroch. Tento analóg obsahoval tri-fluóromethyl diazirínovú skupinu, vďaka ktorej po expozícií GABA_A receptorov s naviazaným ortho-propofolom svetlu došlo k vzniku kovalentných väzieb s aminokyselinami

v bezprostrednej blízkosti. Neskôr za použitia hmotnostnej spektrometrie odhalili peptidy, u ktorých bola navýšená hmotnosť v rozmedzí očakávaných hodnôt. Šlo o peptid tvoriaci β_3 podjednotku, konkrétne o histidín na pozícii 267. Na základe homológneho modelu GABA_A receptoru bola objavená hydrofóbna „jamka“ ktorá susedí s touto aminokyselinou a rozširuje sa do väčšej dutiny, ktorá je predpokladaným väzbovým miestom propofolu, ktoré je ilustračne znázornené na obrázku 13 (Yip et al. 2013).



Obrázok 13 Reprezentácia väzbového miesta nachádzajúceho sa na rozhraní transmembránových domén (TM1 a TM2) s naviazaným ortho-propofolom a vyznačeným susediacim histidínom 267. Prevzaté z Yip et. al. 2013.

3.2.3 Propofol a glycinové receptory

Ukázalo sa, že propofol interaguje aj s glycinovými receptormi, a touto interakciou navodzuje svoj hypnotický efekt. Štúdie na potkaních modeloch preukázali fakt, že strychnín, antagonist glycinových receptorov, redukoval počet potkanov, u ktorých došlo po podaní propofolu k strate vzpriamovacieho reflexu (behaviorálneho markera indikujúceho v tejto štúdií indukciu hypnózy a stratu motorickej koordinácie), prípadne predĺžil nástup hypnózy. Tento efekt nebol pozorovaný pri ketamíne o ktorom sa vie, že s glycinovými receptormi neinteraguje (Nguyen et al. 2009). Ďalšia štúdia ktorá pracovala s potkaními embryonálnymi spinálnymi neurónmi tiež potvrdila túto interakciu. V jej priebehu bol skúmaný vplyv propofolu na glycinové a GABA_A receptory. Po tom, čo embryonálnym bunkám podali glycín, došlo k zvýšeniu elektrického prúdu prechádzajúceho ich membránami (v dôsledku vtoku chloridových iónov). Po podaní strychnínu (ako aj v predošlej štúdií) došlo k zastaveniu tohoto prúdu, čo potvrdilo, že šlo o glycinové receptory. Po aplikácií GABA došlo taktiež k vtoku chloridových iónov (a teda zvýšeniu prúdu), akurát po aplikácií strychnínu nedošlo k jeho zastaveniu. Propofol zvyšoval hodnoty spomínaných prúdov indukovaných či už glycinom

alebo GABA a teda zvýšil senzitivitu daných receptorov pre glycín respektíve GABA, čo potvrdzuje, že s oboma receptormi interaguje (Hales a Lambert 1991).

3.2.4 Propofol a NMDA receptory

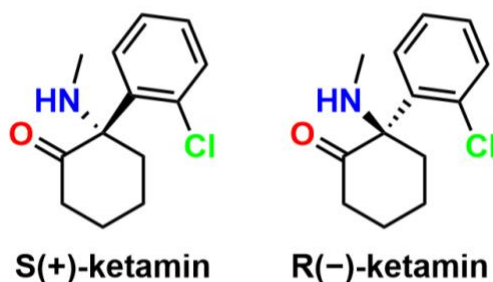
Propofol, okrem interakcie s GABA_A a glycínovými receptormi, interaguje taktiež s NMDA receptormi (bližšie popísanými v kapitole 2.1.3). Ukázalo sa, že je za koncentrácie približne 160 μM schopný reverzibilne inhibovať približne 50% maximálne dosiahnuteľného prúdu spôsobeného aktiváciou NMDA receptorov a následným tokom iónov. Znamená to teda, že sú voči propofolu oveľa menej senzitivné, ako spomínané GABA_A receptory (Orser et al. 1995).

3.2.5 Analógy propofolu

Jedným z analógov propofolu je fospropofol. Ide o jeho derivát, ktorý je na rozdiel od propofolu rozpustný vo vode, čo predstavuje značnú výhodu, nakoľko nespôsobuje nežiadúce vedľajšie účinky spojené s lipidovou emulziou. Návrat do stavu plného vedomia je po fospropofole postupnejší, než po aplikácii propofolu. Vo vode a v krvi sa s polčasom rozpadu približne 7 minút rozpadá na samotný propofol (Moore et al. 2009). Ďalším nádejným analógom propofolu je ešte potentnejší ciprofol, ktorého indukcia je menej bolestivá a spôsobuje taktiež menšiu respiračnú depresiu. Zatiaľ je vo fáze klinického testovania (Man et al. 2023).

3.3 Ketamín

Ketamín je intravenózne anestetikum, ktoré je rozpustné vo vode aj v tukoch, čo umožňuje rôzne formy jeho indukcie. Využíva sa ako premedikácia, sedatívum, ako indukčné anestetikum a dokonca aj na kontinuálne udržanie pacienta v narkóze. Vďaka svojmu centru chiralít sa delí na dve enantiomerné formy: S(+) a R(-). Forma S(+) je približne trikrát potentnejšia než R(-) forma (Sinner a Graf 2008). Obe formy sú pre lepšiu predstavu znázornené na obrázku 14.



Obrázok 14 Chemická štruktúra dvoch enantiomerných foriem ketamínu, vytvorená v programe "Chemdraw 19.1".

3.3.1 Klinické účinky ketamínu

Pravdepodobne najväčšou výhodou ketamínu ako anestetikkej látky je jeho minimálny vplyv na nervovú reguláciu dýchania, i keď len v prípade, že je pacientovi podaný pomaly, nie nárazovo vo väčšej dávke (Sinner a Graf 2008). Pomerne často však spôsobuje pooperačnú nevoľnosť (Song et al. 2013) a rizikovým faktorom je taktiež jeho zvýšenie sekrécie slinných žliaz, čo môže v konečnom dôsledku viesť až k laryngospazmu. Ďalšími účinkami sú halucinácie, delírium a podobné nežiadúce stavy (Gao et al. 2016).

3.3.2 Ketamín a NMDA receptory

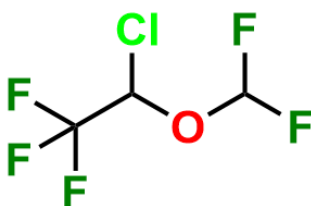
Ketamín navodzuje analgéziu prostredníctvom interakcie s NMDA receptormi, či už tými v mozgu (supraspinálnymi) alebo v mieche. V supraspinálnej oblasti ketamín zvyšuje aktivitu descendných monoaminergných dráh, ktorých neoddeliteľnou súčasťou sú neuroprenášače norepinefrín a serotonín, ktoré modulujú signalizáciu bolesti. Zvýšená aktivita týchto dráh vedie k inhibícii oblasti dorzálneho rohu miechy, ktorý je centrom sensorických informácií (a teda aj bolesti) ktoré sú tu spracované a následne prenášané do mozgu. Zvýšená hladina norepinefrínu v mieche a následná väzba týchto molekúl na α_2 -adrenergné receptory, ktoré sa nachádzajú na primárnych aferentných nociceptoroch – nervových bunkách, ktoré sú signalizátormi bolesti. Jeho väzba na tieto bunky vedie k inhibícii ich depolarizácie a teda bráni uvoľneniu excitačných neuroprenášačov (napríklad glutamátu) a teda minimalizuje možnosti aktivácie postsynaptických neurónov dorzálneho rohu miechy. Výsledkom je znížená signalizácia bolestivých stimulov do mozgu (Evers et al. 2011). V posledných rokoch boli objavené aj konkrétne aminokyselinové rezíduá NMDA receptoru, ktoré tvoria s ketamínom hydrofóbne interakcie a interakcie prostredníctvom vodíkových mostíkov. Ide o leucín 642 (v rámci GluN2A podjednotky) a asparagín 616 (v rámci GluN1 podjednotky) (Zhang et al. 2021).

3.3.3 Ketamín a opioidné receptory

Je známe, že ketamín interaguje aj s opioidnými receptormi, konkrétne s typmi μ a κ . Bolo dokonca zistené, že v kontexte väzby ketamínu na tieto receptory je S(+) izomér takmer trikrát potentnejší v zabraňovaní pociťovania bolesti než R(-) izomér. Za anestetických koncentrácií sa ketamín správa ako antagonist- viaže sa na tieto receptory a inhibuje ich funkciu. Preto sa neodporúča za účelom navodenia analgézie aplikovať ketamín aj opioidy zároveň (Hirota a Lambert 2011).

3.4 Izoflurán

Izoflurán je inhalačné anestetikum, ktoré sa vyznačuje svojou značnou potenciou (Aronson 2016). Ide o bezfarebnú, za koncentrácií využívaných v anestéziológii nehorľavú tekutinu. Priaznivý je jeho rýchly nástup anestetického účinku, ku ktorému dochádza vďaka jeho nízkemu koeficientu rozpustnosti krvi/plynu. Je charakteristický pre svoj štipľavý zápach (Nolan 2012). Jeho chemickú štruktúru znázorňuje obrázok 15.



Obrázok 15 Chemická štruktúra izofluránu, vytvorená v programe Chemdraw 19.1.

3.4.1 Klinické účinky izofluránu

Izoflurán spôsobuje hypertenziu a u detí respiračnú depresiu (Aronson 2016). Prekvapivo však inhibuje rast, migráciu, inváziu buniek rakoviny pečene a podporuje ich apoptózu. Je tak schopný inhibovať celkovú agresivitu takéhoto typu nádoru a zároveň zmierňovať bolesť pacientov (Hu et al. 2018).

3.4.2 Mechanizmus anestetického účinku izofluránu

Mechanizmus účinku izofluránu je neselektívny a ovplyvňuje desiatky až stovky receptorov, ako je uvedené v kapitole 2.2. Neselektívne ovplyvňuje mimo iné aj GABA receptory (Hall et al. 1994). Okrem toho inhibuje aj mitochondriálny komplex I (Jung et al. 2022). V štúdiu tejto interakcie sa predpokladá, že izoflurán navodzuje svoj anestetický účinok narúšaním funkcie mitochondriálneho komplexu I, čo vedie k redukcii produkcie ATP a tým spôsobenému

spomaleniu reabsorpcie synaptických včkov neurónmi. K tomuto spomaleniu došlo aj u *wild-type*, aj u mutovaných myši. Keď však bola, aj za prítomnosti izofluránu, bunkám dodaná glukóza (a teda zvýšená produkcia ATP), neuróny boli schopné reabsorbovať včky s neuroprenášačmi intenzívnejšie. Mutované myši s génom pre NADH dehydrogenázu (konkrétne typ NDi1) boli zasiahnuté účinkom izofluránu menej, aspoň čo sa týka odpovedi na bolestivé stimuly. Táto štúdia teda tvrdí, že izoflurán funguje tak, že obmedzením funkčnosti mitochondriálneho komplexu I zasahuje negatívne produkciu energie v nervových bunkách a tým inhibuje ich vzájomnú komunikáciu (Jung et al. 2022). Pre mechanizmus anestetického účinku izofluránu sú kľúčové aj draslíkové kanály, konkrétne dvoj-pórové doménové draslíkové kanály. Nachádzajú sa v excitačných, aj neexcitačných typoch buniek. Hrajú rolu pri nastavovaní pokojového membránového potenciálu (Lesage a Lazdunski 2000). Cieľovou molekulou izofluránu v kontexte navodzovania straty vedomia je konkrétne TREK-1 draslíkový kanál, ktorý je ním aktivovaný a podľa štúdie z roku 2020 sa predpokladá, že narúša aj tzv. lipidové rafty bunčných membrán. (Pavel et al. 2020)

Môže to teda znamenať, že pôvodné lipidové teórie sú v tomto kontexte predsa aktuálne? Interakcia izofluránu s lipidovými raftmi bunčných membrán je veľmi potenciálnym predmetom pre podrobnejší výskum, ktorý by mohol priblížiť interakcie medzi lipidmi a celkovými anestetikami a umožniť tak lepšie pochopenie ich mechanizmu spejúce k optimalizáciám ich klinického využitia.

4 Záver

Cieľom tejto práce bolo poskytnúť ucelený pohľad na mechanizmy účinku celkových anestetík a ich interakcie s cieľovými proteínovými receptormi. Práca sumarizuje základné poznatky o histórii anestetík, ich klinickom využití a rozdelení na základe spôsobu podania. Detailne sa venuje všeobecnému mechanizmu účinku anestetík a relevantným cieľovým receptorom, ako sú GABA_A, glycínové a NMDA receptory. Práca ďalej analyzuje mechanizmus účinku vybraných anestetík, ako sú etomidát, propofol, ketamín a izoflurán, a ich vplyv na terapeutické, vedľajšie a nežiaduce účinky. Význam tejto práce spočíva v možnom využití získaných poznatkov pre lepšie pochopenie účinkov anestetík a ich bezpečnejšie klinické aplikácie. Zhrnutie chronologického vývoja poznatkov o interakciách anestetík s rôznymi receptorovými systémami môže prispieť k vývoju nových anestetických látok s optimalizovaným účinkom a zníženým rizikom nežiaducich účinkov. Táto práca tak otvára priestor pre ďalší výskum a vývoj v oblasti anestéziológie, ktorý by mohol viesť k zlepšeniu kvality anestetických procedúr a celkovej patientskej starostlivosti.

5 Zoznam literatúry

*ADELL, Albert, 2020. Brain NMDA Receptors in Schizophrenia and Depression. *Biomolecules* [online]. 2020, roč. 10, č. 6. ISSN 2218-273X.

BELELLI, Delia, Jeremy J. LAMBERT, John A. PETERS, Keith WAFFORD a Paul J. WHITING, 1997. The interaction of the general anesthetic etomidate with the γ -aminobutyric acid type A receptor is influenced by a single amino acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. 1997, roč. 94, č. 20, s. 11031–11036.

*CANTOR, Robert S., 1997. The lateral pressure profile in membranes: a physical mechanism of general anesthesia. *Biochemistry*. 1997, roč. 36, č. 9, s. 2339–2344.

CUI, Tanxing, Vasyl BONDARENKO, Dejian MA, Christian CANLAS, Nicole R. BRANDON, Jonas S. JOHANSSON, Yan XU a Pei TANG, 2008. Four- α -Helix Bundle with Designed Anesthetic Binding Pockets. Part II: Halothane Effects on Structure and Dynamics. *Biophysical Journal* [online]. 2008, roč. 94, č. 11, s. 4464–4472. ISSN 0006-3495.

DANIEL H. ROBINSON, 2012. Historical Development of Modern Anesthesia. *Journal of Investigative Surgery* [online]. 2012, roč. 25, č. 3, s. 141–149.

*DE LERA RUIZ, Manuel a Richard L. KRAUS, 2015. Voltage-Gated Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Clinical Indications. *Journal of Medicinal Chemistry* [online]. 2015, roč. 58, č. 18, s. 7093–7118.

EBERT, Thomas J., Michael MUZI, Richard BERENS, David GOFF a John P. KAMPINE, 1992. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*. 1992, roč. 76, č. 5, s. 725–733.

EGER, E. I II, J. LIU, D. D. KOBLIN, M. J. LASTER, S. TAHERI, M. J. HALSEY, P. IONESCU, B. S. CHORTKOFF a T. HUDLICKY, 1994. Molecular Properties of the “Ideal” Inhaled Anesthetic: Studies of Fluorinated Methanes, Ethanes, Propanes, and Butanes. *Anesthesia & Analgesia* [online]. 1994, roč. 79, č. 2. ISSN 0003-2999.

FANG, Zexu, James SONNER, Michael J. LASTER, Pompei IONESCU, Lori KANDEL, Donald D. KOBLIN, Edmond I EGER II a Michael J. HALSEY, 1996. Anesthetic and Convulsant Properties of Aromatic Compounds and Cycloalkanes: Implications for Mechanisms of Narcosis. *Anesthesia & Analgesia* [online]. 1996, roč. 83, č. 5. ISSN 0003-2999.

*FORMAN, Stuart A. a David S. WARNER, 2011. Clinical and Molecular Pharmacology of Etomidate. *Anesthesiology* [online]. 2011, roč. 114, č. 3, s. 695–707. ISSN 0003-3022.

*FRANKS, N. P. a W. R. LIEB, 1982. Molecular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* [online]. 1982, roč. 300, č. 5892, s. 487–493. ISSN 1476-4687.

*FRANKS, Nicholas P, 2006. Molecular targets underlying general anaesthesia: Molecular targets underlying general anaesthesia. *British Journal of Pharmacology* [online]. 2006, roč. 147, č. S1, s. S72–S81. ISSN 00071188.

*FRANKS, Nicholas P., 2008. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nature Reviews Neuroscience* [online]. 2008, roč. 9, č. 5, s. 370–386. ISSN 1471-003X, 1471-0048.

FURUKAWA, Hiroyasu, Satinder K SINGH, Romina MANCUSO a Eric GOUAUX, 2005. Subunit arrangement and function in NMDA receptors. *Nature* [online]. 2005, roč. 438, č. 7065, s. 185–192. ISSN 0028-0836.

*GAO, Mei, Damoon REJAEI a Hong LIU, 2016. Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2016, roč. 37, č. 7, s. 865–872.

*GONDA, Xenia, 2012. Basic pharmacology of NMDA receptors. *Current pharmaceutical design*. 2012, roč. 18, s. 1558–67.

HALES, Tim G. a Jeremy J. LAMBERT, 1991. The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurones. *British journal of pharmacology*. 1991, roč. 104, č. 3, s. 619–628.

HALL, A. C., W. R. LIEB a N. P. FRANKS, 1994. Stereoselective and non-stereoselective actions of isoflurane on the GABAA receptor. *British journal of pharmacology*. 1994, roč. 112, č. 3, s. 906–910.

HILL-VENNING, Claire, Delia BELELLI, John A. PETERS a Jeremy J. LAMBERT, 1997. Subunit-dependent interaction of the general anaesthetic etomidate with the γ -aminobutyric acid type A receptor. *British journal of pharmacology*. 1997, roč. 120, č. 5, s. 749–756.

*HIROTA, K. a D. G. LAMBERT, 2011. Ketamine: new uses for an old drug? *British Journal of Anaesthesia* [online]. 2011, roč. 107, č. 2, s. 123–126. ISSN 0007-0912.

HU, Jing, Jingli HU, Hongmei JIAO a Qingguo LI, 2018. Anesthetic effects of isoflurane and the molecular mechanism underlying isoflurane-inhibited aggressiveness of hepatic carcinoma. *Molecular Medicine Reports*. 2018, roč. 18, č. 1, s. 184–192.

*CHAU, P-L, 2010. New insights into the molecular mechanisms of general anaesthetics. *British Journal of Pharmacology* [online]. 2010, roč. 161, č. 2, s. 288–307.

JUNG, Sangwook, Pavel I. ZIMIN, Christian B. WOODS, Ernst-Bernhard KAYSER, Dominik HADDAD, Colleen R. RECZEK, Ken NAKAMURA, Jan-Marino RAMIREZ, Margaret M. SEDENSKY a Philip G. MORGAN, 2022. Isoflurane inhibition of endocytosis is an anesthetic mechanism of action. *Current Biology*. 2022, roč. 32, č. 14, s. 3016-3032. e3.

KENT, Daniel E., Pavel Y. SAVECHENKOV, Karol S. BRUZIK a Keith W. MILLER, 2019. Binding site location on GABAA receptors determines whether mixtures of intravenous general anaesthetics interact synergistically or additively in vivo. *British Journal of Pharmacology*. 2019, roč. 176, č. 24, s. 4760–4772.

KIM, Jeong Joo, Anant GHARPURE, Jinfeng TENG, Yuxuan ZHUANG, Rebecca J. HOWARD, Shaotong ZHU, Colleen M. NOVIELLO, Richard M. WALSH, Erik LINDAHL a Ryan E. HIBBS, 2020. Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines. *Nature* [online]. 2020, roč. 585, č. 7824, s. 303–308. ISSN 1476-4687.

- KOBLIN, Donald D., Ben S. CHORTKOFF, Michael J. LASTER, Edmond I II EGER, Michael J. HALSEY a Pompiliu IONESCU, 1994. Polyhalogenated and Perfluorinated Compounds that Disobey the Meyer-Overton Hypothesis. *Anesthesia & Analgesia* [online]. 1994, roč. 79, č. 6. ISSN 0003-2999.
- KRASOWSKI, M. D., K. NISHIKAWA, N. NIKOLAEVA, A. LIN a N. L. HARRISON, 2001. Methionine 286 in transmembrane domain 3 of the GABAA receptor β subunit controls a binding cavity for propofol and other alkylphenol general anesthetics. *Neuropharmacology*. 2001, roč. 41, č. 8, s. 952–964.
- *LAPORTA, Mariana L., Juraj SPRUNG a Toby N. WEINGARTEN, 2021. Respiratory depression in the post-anesthesia care unit: Mayo Clinic experience. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2021, roč. 21, č. 2, s. 221.
- LESAGE, Florian a Michel LAZDUNSKI, 2000. Molecular and functional properties of two-pore-domain potassium channels. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2000, roč. 279, č. 5, s. F793–F801.
- LI, Guo-Dong, David C. CHIARA, Gregory W. SAWYER, S. Shaukat HUSAIN, Richard W. OLSEN a Jonathan B. COHEN, 2006. Identification of a GABAA receptor anesthetic binding site at subunit interfaces by photolabeling with an etomidate analog. *Journal of Neuroscience*. 2006, roč. 26, č. 45, s. 11599–11605.
- LIU, W. H. D., T. A. S. THORP, S. G. GRAHAM a A. R. AITKENHEAD, 1991. Incidence of awareness with recall during general anaesthesia. *Anaesthesia* [online]. 1991, roč. 46, č. 6, s. 435–437. ISSN 0003-2409, 1365-2044.
- LYSKO, Gene S., James L. ROBINSON, Rod CASTO a Ronald A. FERRONE, 1994. The stereospecific effects of isoflurane isomers in vivo. *European Journal of Pharmacology* [online]. 1994, roč. 263, č. 1, s. 25–29. ISSN 0014-2999.
- MAN, Yan, Hongyi XIAO, Teng ZHU a Fanceng JI, 2023. Study on the effectiveness and safety of ciprofol in anesthesia in gynecological day surgery: a randomized double-blind controlled study. *BMC anesthesiology*. 2023, roč. 23, č. 1, s. 92.
- *MARIK, Paul E., 2004. Propofol: therapeutic indications and side-effects. *Current pharmaceutical design*. 2004, roč. 10, č. 29, s. 3639–3649.
- *MARIK, Paul E., 2005. Propofol: an immunomodulating agent. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2005, roč. 25, č. 5P2, s. 28S-33S.
- *MOORE, Gina D., Alyssa M. WALKER a Robert MACLAREN, 2009. Fospropofol: A New Sedative–Hypnotic Agent for Monitored Anesthesia Care. *Annals of Pharmacotherapy* [online]. 2009, roč. 43, č. 11, s. 1802–1808.
- MURPHY, P. G., D. S. MYERS, M. J. DAVIES, N. R. WEBSTER a J. G. JONES, 1992. The antioxidant potential of propofol (2, 6-diisopropylphenol). *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 1992, roč. 68, č. 6, s. 613–618.
- NGUYEN, Hai T., Ke-yong LI, Ralph L. DAGRACA, Ellise DELPHIN, Ming XIONG a Jiang H. YE, 2009. Behavior and Cellular Evidence for Propofol-induced Hypnosis Involving

Brain Glycine Receptors. *Anesthesiology* [online]. 2009, roč. 110, č. 2, s. 326–332. ISSN 0003-3022.

ODOR, P. M., S. BAMPOE, D. N. LUCAS, S. R. MOONESINGHE, J. ANDRADE, J. J. PANDIT, for the DREAMY Investigators Group PAN-LONDON PERI-OPERATIVE AUDIT AND RESEARCH NETWORK (PLAN), A. A' COURT, D. ABDEL-GADIR a A. ABDU, 2021. Incidence of accidental awareness during general anaesthesia in obstetrics: a multicentre, prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2021, roč. 76, č. 6, s. 759–776.

*OLSEN, Richard W. a Werner SIEGHART, 2009. GABAA receptors: Subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology* [online]. 2009, roč. 56, č. 1, s. 141–148. ISSN 0028-3908.

ORSER, Beverley A., Maria BERTLIK, Lu-Yang WANG a John F. MACDONALD, 1995. Inhibition by propofol (2, 6 di-isopropylphenol) of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurones. *British journal of pharmacology*. 1995, roč. 116, č. 2, s. 1761.

OVERTON, E., 1901. *Studien uber die narkose : zugleich ein beitrag zur allgemeinen pharmakologie*. Jena: Gustav Fischer Jena.

PAVEL, Mahmud Arif, E. Nicholas PETERSEN, Hao WANG, Richard A. LERNER a Scott B. HANSEN, 2020. Studies on the mechanism of general anesthesia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020, roč. 117, č. 24, s. 13757–13766.

*RAJENDRA, Sundran, Joseph W. LYNCH a Peter R. SCHOFIELD, 1997. The glycine receptor. *Pharmacology & Therapeutics* [online]. 1997, roč. 73, č. 2, s. 121–146. ISSN 0163-7258.

RICHTER, Lars, Chris DE GRAAF, Werner SIEGHART, Zdravko VARAGIC, Martina MÖRZINGER, Iwan JP DE ESCH, Gerhard F. ECKER a Margot ERNST, 2012. Diazepam-bound GABAA receptor models identify new benzodiazepine binding-site ligands. *Nature chemical biology*. 2012, roč. 8, č. 5, s. 455–464.

ROTHER, Catriona, 2012. Post-Operative Nausea & Vomiting-Use of Anti-Emetic Agents in Anaesthesia. *Scottish Universities Medical Journal*. 2012, roč. 1, č. 1.

RUPPERSBERG, J. Peter, Eberhard v KITZING a Ralf SCHOEPPFER, 1994. The mechanism of magnesium block of NMDA receptors. V: *Seminars in Neuroscience*. B.m.: Elsevier, s. 87–96. ISBN 1044-5765.

*SEAR, J.W., 2009. What makes a molecule an anaesthetic? Studies on the mechanisms of anaesthesia using a physicochemical approach. *British Journal of Anaesthesia* [online]. 2009, roč. 103, č. 1, s. 50–60. ISSN 00070912.

*SHARAN K BAGAL, R Ian Storer, Brian E Marron, Robert M Owen a Nigel A. SWAIN, 2015. Voltage gated sodium channels as drug discovery targets. *Channels* [online]. 2015, roč. 9, č. 6, s. 360–366.

*SINNER, B. a B. M. GRAF, 2008. Ketamine. *Modern anesthetics*. 2008, s. 313–333.

SIXTUS, Ryan P., Clint GRAY, Mary J. BERRY a Rebecca M. DYSON, 2021. Nitrous oxide improves cardiovascular, respiratory, and thermal stability during prolonged isoflurane anesthesia in juvenile guinea pigs. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2021, roč. 9, č. 1, s. e00713.

SONG, J. W., J. K. SHIM, Y. SONG, S. Y. YANG, S. J. PARK a Y. L. KWAK, 2013. Effect of ketamine as an adjunct to intravenous patient-controlled analgesia, in patients at high risk of postoperative nausea and vomiting undergoing lumbar spinal surgery. *British journal of anaesthesia*. 2013, roč. 111, č. 4, s. 630–635.

ST PIERRE, M., M. DUNKEL, A. RUTHERFORD a W. HERING, 2000. Does etomidate increase postoperative nausea? A double-blind controlled comparison of etomidate in lipid emulsion with propofol for balanced anaesthesia. *European Journal of anaesthesiology*. 2000, roč. 17, č. 10, s. 634–641.

TOMLIN, Sarah L., Andrew JENKINS, William R. LIEB a Nicholas P. FRANKS, 1998. Stereoselective Effects of Etomidate Optical Isomers on Gamma-aminobutyric Acid Type A Receptors and Animals. *Anesthesiology* [online]. 1998, roč. 88, č. 3, s. 708–717. ISSN 0003-3022.

*URBAN, Bernd W., 2002. Current assessment of targets and theories of anaesthesia. *British journal of anaesthesia* [online]. 2002, roč. 89, s. 167–83.

*URBAN, B.W. a M BLECKWENN, 2002. Concepts and correlations relevant to general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* [online]. 2002, roč. 89, č. 1, s. 3–16. ISSN 00070912.

*WATANABE, Masahito, Kentaro MAEMURA, Kiyoto KANBARA, Takumi TAMAYAMA a Hana HAYASAKI, 2002. GABA and GABA Receptors in the Central Nervous System and Other Organs. V: Kwang W. JEON, ed. *A Survey of Cell Biology* [online]. B.m.: Academic Press, International Review of Cytology, s. 1–47.

*WEIR, C.J., S.J. MITCHELL a J.J. LAMBERT, 2017. Role of GABAA receptor subtypes in the behavioural effects of intravenous general anaesthetics. *British Journal of Anaesthesia* [online]. 2017, roč. 119, s. i167–i175. ISSN 0007-0912.

*WHITE, Paul F., 1989. Clinical Uses of Intravenous Anesthetic and Analgesic Infusions. *Anesthesia & Analgesia* [online]. 1989, roč. 68, č. 2. ISSN 0003-2999.

YAMAMOTO, H., Y. HAGINO, S. KASAI a K. IKEDA, 2015. Specific roles of NMDA receptor subunits in mental disorders. *Current molecular medicine*. 2015, roč. 15, č. 3, s. 193–205.

YAP, Andrea, Maria A. LOPEZ-OLIVO, Julia DUBOWITZ, Jonathan HILLER, Bernhard RIEDEL, Bernhard RIEDEL, Timothy WIGMORE, Julia DUBOWITZ, Marissa FERGUSON, David SHAN, Ken YEE, Jonathan HILLER, Ilonka MEYER, Andrea YAP, Robert SCHIER, Vijaya GOTTUMUKKALA, Jonathan WILKS, Volker SCHICK, Victor HUI, Erica SLOAN, Juan CATA, Donal BUGGY, a THE GLOBAL ONCO-ANESTHESIA RESEARCH COLLABORATION GROUP, 2019. Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous versus volatile anesthesia. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* [online]. 2019, roč. 66, č. 5, s. 546–561. ISSN 1496-8975.

YIP, Grace MS, Zi-Wei CHEN, Christopher J. EDGE, Edward H. SMITH, Robert DICKINSON, Erhard HOHENESTER, R. Reid TOWNSEND, Karoline FUCHS, Werner SIEGHART a Alex S. EVERS, 2013. A propofol binding site on mammalian GABAA receptors identified by photolabeling. *Nature chemical biology*. 2013, roč. 9, č. 11, s. 715–720.

YU, Hailong, Xiao-Chen BAI a Weiwei WANG, 2021. Characterization of the subunit composition and structure of adult human glycine receptors. *Neuron*. 2021, roč. 109, č. 17, s. 2707-2716. e6.

ZHANG, Youyi, Fei YE, Tongtong ZHANG, Shiyun LV, Liping ZHOU, Daohai DU, He LIN, Fei GUO, Cheng LUO a Shujia ZHU, 2021. Structural basis of ketamine action on human NMDA receptors. *Nature* [online]. 2021, roč. 596, č. 7871, s. 301–305. ISSN 1476-4687.

* = sekundárna literatúra

Knižné zdroje:

ALEX S. EVERS, MERVYN MAZE, EVAN D. KHARASCH, 2011. *Anesthetic Pharmacology Basic Principles and Clinical Practice, Second edition (Alex S. Evers, Mervyn Maze, Evan D. Kharasch)*. B.m.: Cambridge University Press.

ARONSON, J. K., ed., 2016. Isoflurane. V: J. K. ARONSON, ed. *Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition)* [online]. Sixteenth Edition. Oxford: Elsevier, s. 336–339. ISBN 978-0-444-53716-4.

EVERS, Alex S., C. Michael CROWDER a Jeffrey R. BALSER, 2006. General anesthetics. *Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics. 11th ed. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (Eds). New York, McGraw-Hill*. 2006, s. 341–368.

DOLEZAL, Martin, 2013. *Farmaceutická chemie léčiv působících na centrální nervový systém*. B.m.: Charles University in Prague. ISBN 80-246-2407-9.

LÜLLMANN, Heinz, Klaus MOHR, Lutz HEIN, Jürgen WIRTH a Detlef BIEGER, 2018. *Color atlas of pharmacology. (No Title)*. 2018.

NOLAN, Jerry P., 2012. Chapter 19 - Anaesthesia and neuromuscular block. V: Peter N. BENNETT, Morris J. BROWN a Pankaj SHARMA, ed. *Clinical Pharmacology (Eleventh Edition)* [online]. Eleventh Edition. Oxford: Churchill Livingstone, s. 295–310. ISBN 978-0-7020-4084-9.

Internetové zdroje:

<http://pittmedneuro.com/glutamate.html> (4.12. 2023)