

МЕТАБОЛИЗАМ И ЕЛИМИНАЦИЈА ИНХАЛАЦИОНИХ АНЕСТЕТИКА

Плачкић Ј.¹, Гвозденовић Љ.², Војновић М.³, Поповић М.¹, Митић Р.⁴

¹Департаман за хемију, Природно математички факултет, Нови Сад

²Клиника за анестезиологију у ургентну медицину, Клинички Центар Војводина, Нови Сад

³Здравствени центар, Нови Сад

⁴Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

METABOLISM AND INHALED ANESTHETIC ELIMINATION

Плачкић Ј.¹, Гвозденовић Љ.², Војновић М.³, Поповић М.¹, Митић Р.⁴

¹Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Novi Sad

²Institute of Surgery, Clinic of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad

³The Health Center, Novi Sad

⁴Faculty of Medicine Pristina, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

In this review paper, metabolism of most used inhaled halogenated anesthetics (halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane) is shown. Only part of the anesthetics is metabolized, while the remainder is eliminated unchanged. They are metabolized by mixed function oxidases (reductive or oxidative pathways).

Key words: halothane; enflurane; isoflurane; desflurane & sevoflurane; cytochrome p450

САЖЕТАК

У овом прегледном раду приказан је метаболизам најчешће коришћених инхалационих халогенованих анестетика: халотана, енфлурана, изофлурана, десулфурана и севофлурана. Само део анестетика се метаболише а остатак се елиминише непромењен. Метаболишу се оксидазама мешовитих функција редуктивним или оксидативним путем.

Кључне речи: халотан; енфлуран; изофлуран; десулфуран и севофлуран; цитохром p450

УВОД

Најчешће се за постизање опште анестезије употребљавају инхалациони анестетици, релативно су инертни и само мали проценат се метаболише. Њихова биотрансформација дешава се деловањем оксидаза мешовитих функција (ОМФ) у јетри и бубрезима. Остатак анестетика елиминише се путем плућа у непромењеном облику. У инхалационој анестезији се од халогенованих анестетика користе најчешће: халотан, енфлуран, изофлуран, десулфуран и севофлуран.

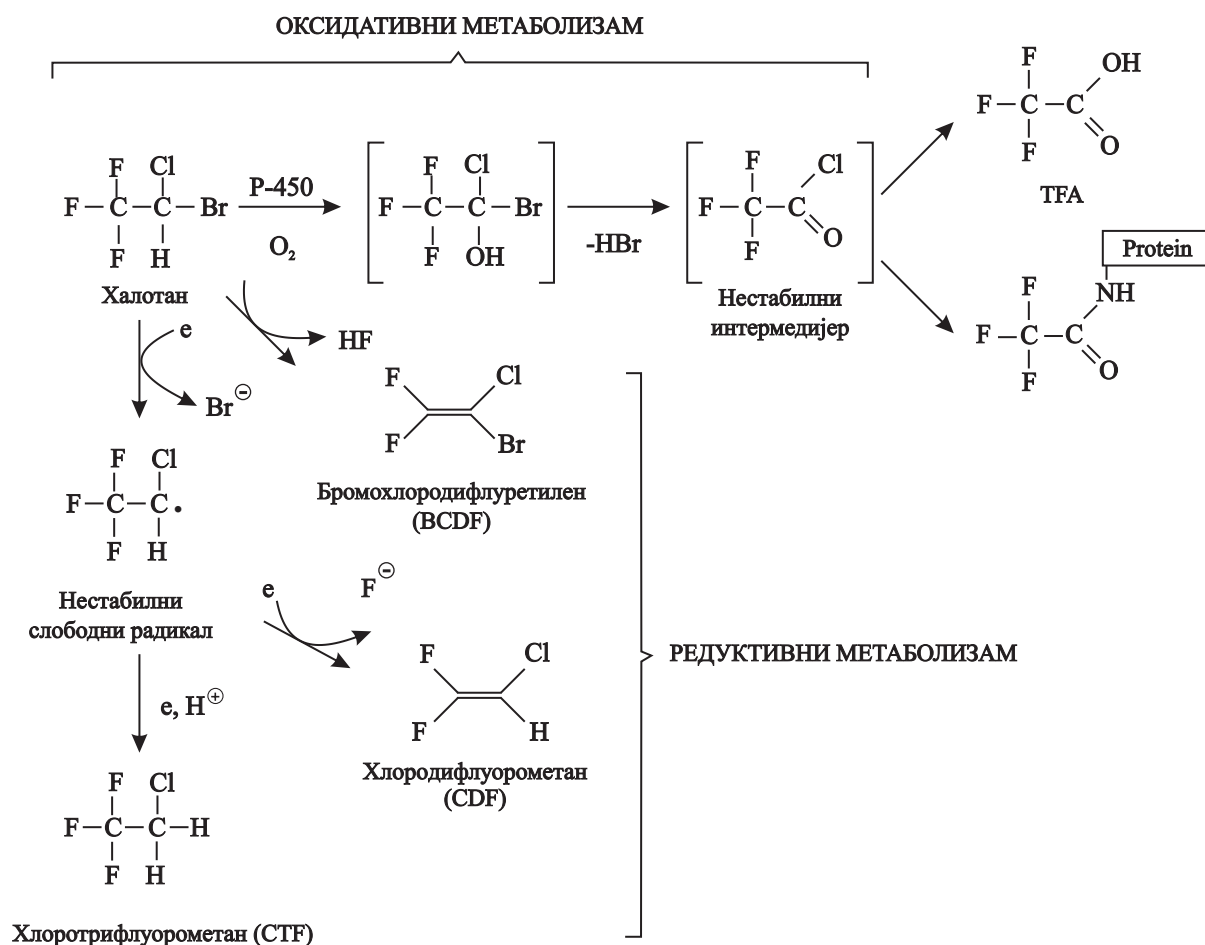
Халотан. 25-50% удахнуте дозе халотана се метаболише у јетри путем ОМФ (слика 1). У хипоксији се метаболише редуктивним метаболизмом преко цитохрома P450 2A6 и P450 3A4, при чему се стварају слободни радикали (могу иницирати липидну пероксидацију и инактивирати многе ензиме јетре) и неоргански флуориди. Сматра се да је редуктивни метаболички пут одговорним за изазивање умереног "халотанског хепатитиса" са пролазним порастом активности серумских трансаминаза. У условима хируршке анестезије (аеробни услови) преовладава оксидативни метаболизам путем цитохрома P450 2E1 и P450 2B4 (неки сматрају и P450 2A6), при чему се халотан најпре оксидише до трифлуороацетил хлорида, реактивног интермедијера, који даље подлеже различитим реакцијама које доводе

до тешког облика "халотанског хепатитиса", који се догађа у 1:6000 до 35000 случајева, а у 75% случајева са фаталним исходом.

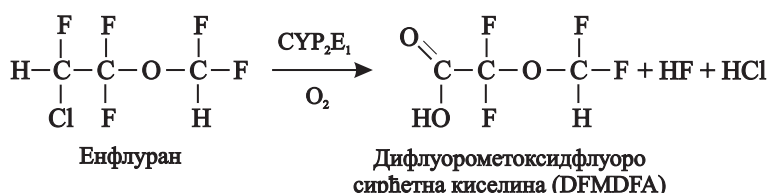
Енфлуран. Између 2 и 5% од удахнуте дозе енфлурана метаболише се у јетри оксидацијом, посредством цитохрома P450 2E1, при чему настају дифлуорометоксиdifлуоросирћетна киселина (DFMDFA) и флуоридни јони (слика 2).

Пролонгирана анестезија енфлураном као и исофлураном, може довести до достизања критичне токсичне дозе флуоридних јона (>50 $\mu\text{mol/L}$) и изазвати нефротоксични ефекат. У току анестезије енфлураном повећава се осетљивост срца на дејство катехоламина, али је појава озбиљних аритмија знатно ређа у односу на халотан. Знатно је смањена и хепатотоксичност у односу на халотан. Енфлуран може изазвати конвулзије, па га не би требало користити код пацијената са епилепсијом. Доводи до релаксације мишића грлића материце, што може довести до превременог порођаја и повећаног крварења код трудница. Доказано је да није мутаген ни тератоген у односу на фетус.

Исофлуран. Већина удахнутог исофлурана елиминише се у непромењеном облику путем плућа, док мање од 0.2% подлеже оксидативним биотрансформацијама у јетри путем цитохрома P450 2E1 (слика 3).



Слика 1. Метаболички путеви халотана (*fluotan*, 2-bromo-2-hloro-1,1,1-trifluoro-etan)

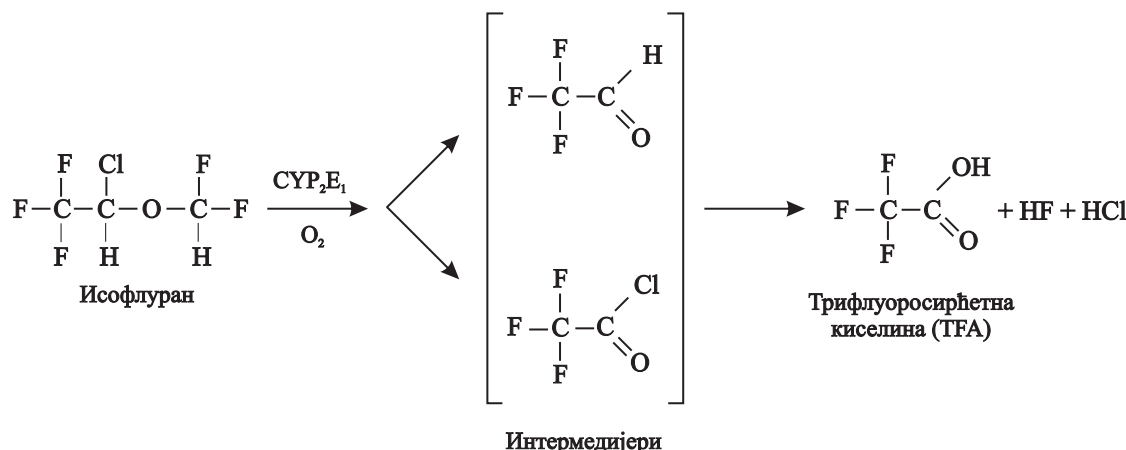


Слика 2. Метаболизам енфлурана (*etran*, 2-hloro-1-(difluorometoksi)-1,1,2-trifluoro-etan)

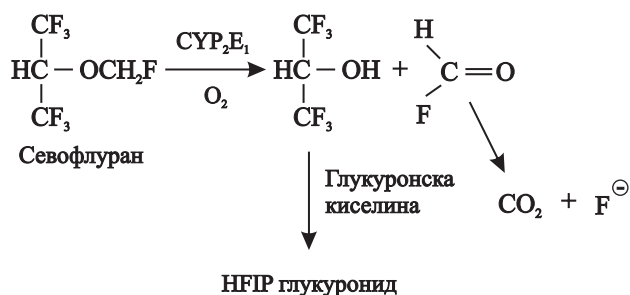
Метаболити исофлурана су трифлуоросирћетна киселина и флуориди у концентрацијама које не изазивају органска оштећења и излучују се урином. Због незнатног метаболизма идеалан је код тешких пацијената или код пацијената који морају бити у више наврата анестезирани. Исофлуран изазива коронарну вазодилатацију, може довести до коронарне исхемије или инфаркта код болесника са ангином пекторис, и то феноменом коронарне "крађе". Исофлуран није тератоген ни канцероген. Постоје подаци да исофлуран изазива апоптозу, акумулацију и агрегацију амилоид бета протеина у мозгу. Неопходна су даља истраживања у том правцу, да би се утврдило да ли исофлуран води настанку Алзхејмер-ове болести.

Севофлуран. Већина удахнуте дозе елиминише се у непромењеном облику путем плућа, док метаболизму подлеже 2-5% од удахнуте дозе углавном преко цитохрома P450 2E1 у јетри, али мањи део се дефлуорује и у бубрезима. Продукти оксидације су хексафлуороизопропанол (HFIP) и неоргански флуориди. (слика 4).

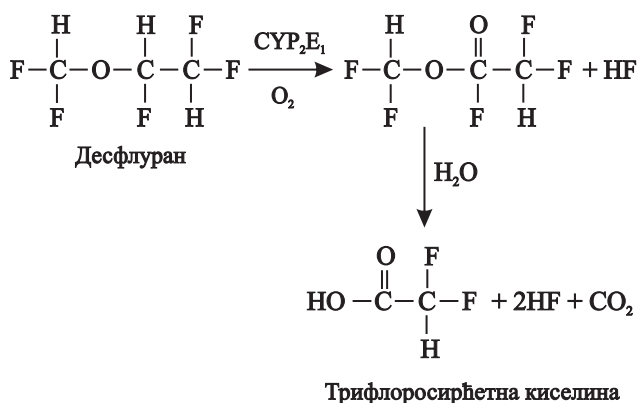
HFIP је нетоксичан, глукуронизује се и излучује као HFIP-glukuronid путем урина. Концентрација флуоридних јона у крви током анестезије севофлураном не достиже 50 $\mu\text{mol/L}$, осим током продужених интервенција. Његов метаболизам се може смањити, одређеним лековима који делују на активност P450 2E1. Код пушача не долази до појачаног метаболизма севофлурана, као што је случај са енфлураном, јер се зна да састојци



Слика 3. Метаболизам исофлурана (2-хлоро-2-(дифлуорометокси)-1,1,1-трифлуоро-етан)



Слика 4. Биотрансформација севофлурана (1,1,1,3,3,3-хексафлуоро-2-(флуорометокси)пропан)



Слика 5. Метаболизам десфлурана (2-(дифлуорометокси)-1,1,1,2-тетрафлуоро-етан)

дуванског дима индукују P450 2E1, и потенцијално је нефротоксичан. Севофлуран у CO₂-адсорберу лако подлеже деградацији, при настају различити халоалкени. Потенцијално токсични распадни производ је флуорометил 2-2-дифлуоро-1-(трифлуорометил) винил етар (компонента А), за који је у студијама на пацовима доказано да се метаболише у бубрезима до потенцијалних нефротоксичних једињења. Клинички подаци указују да компонента А повећава учесталост хромозомских аберација и има потенцијално мутагено деловање.

Десфлуран. Десфлуран (супран, C₃H₂F₆O) је најновији високо флуоровани метилетил етар. Практично се не метаболише, тако да је ризик од токсичности најнижи. Мање од 0.02% од удахнуте дозе се оксидише путем цитохрома P450 2E1 у јетри до трифлуоросирћетне киселине и флуоридних јона (слика 5).

Због незнатног метаболизма, ризик од хепатотоксичности трифлуороацил-халида као интермеђера оксидације и нефротоксичности флуоридних јона је изузетно мали. Међутим, у односу на исофлуран и енфлуран, десфлуран се најлакше распада у базном CO₂-адсорберу, продукујући значајну количину CO. Главни недостаци десфлурана су надражајно дејство и кардиоваскуларна стимулација током индукције, продукција CO, и висока цена. Предности су најбржи увод у анестезију и опоравак из анестезије, најмања токсичност због ниског метаболизма, и за разлику од осталих инхалационих анестетика, има минимално штетно дејство на озонски омотач.

ЗАКЉУЧАК

Упоредни преглед најважнијих карактеристика инхалационих анестетика.

Међу најчешће коришћеним инхалационим анестетикима најмање се метаболише десфлуран и исофлуран што је у корелацији са њиховом слабом токсичношћу. Већина инхалационих анестетика метаболише се путем цитохрома P450 2E1.

Депресија рада срца и појава опасних срчаних аритмија најјача је са халотаном и енфлураном, а минимална са исофлураном, севофлураном и десфлураном. Најмање надражајно дејство на дисајне путеве имају халотан и севофлуран. Севофлуран је најбоља алтернативе код дечије анестезије, јер се избегава штетно дејство халотана на јетру. Код осталих се за индукцију анестезије мора користити неки интравенозни анестетик, чиме се избегава иритација. У односу на базни CO₂-адсорбер, као најмање стабилан показао се севофлуран, али пажљивим подешавањем протока гаса и температуре система његова деградација се може избећи. Многи инхалациони анестетици увођени су у примену и постепено елиминисани због своје запаљивости и токсичнос-

Табела 1. Упоредни преглед најважнијих особина најчешће коришћених халогенованих инхалационих анестетика

Параметри	Идеално	Халотан	Енфлуран	Исофлуран	Десфлуран	Севофлуран
Метаболизам	не	20-50%	2-5%	0.2%	0.02%	2-5%
Кардиоваскуларна депресија	не	значајна	умерена	минимална	минимална	минимална
Општина	не	ниска	мала	умерена	изражена	ниска
Стабилност у односу на CO ₂ -адсорбер	да	да(= 60°C)	да(=60°C)	да(=60°C)	да	не
Дејство на ББГ	-	депресија	конвулзије	депресија	депресија	депресија
Мишићна релаксација	-	умерена	снажна	снажна	снажна	снажна

ти (хлороформ, етар, циклопропан и метоксифлуран). Савремени инхалациони анестетици имају предности и мане, па и најновији десфлуран и севофлуран. У медициноској литератури се зато поставља озбиљно питање: ДА ЛИ СУ НАМ ПОТРЕБНИ НОВИ ИНХАЛАЦИОНИ АНЕСТЕТИЦИ УКОЛИКО НЕ ДОНОСЕ НИШТА СУШТИНСКИ НОВО?

Захваљујемо се Покрајинском секретаријату за науку и технолошки развој као и Републичком Министарству за науку и технолошки развој Републике Србије, који су омогућили ову студију.

ЛИТЕРАТУРА

- Urban BW and Bleckwenn M. Concepts and correlations relevant to general anaesthesia, Br J Anaesth 2002; 89: 3-16
- Cláudio Correa Natalini, Sevoflurane, desflurane, and xenon new inhaled anesthetics in veterinary medicine, Ciência Rural, Santa Maria 2001, 31, 1, 177-183
- <http://en.wikipedia.org>
- <http://rkrnotes.blogspot.com/2007/06/drugs-acting-on-central-nervous-system.html>
- <http://www.drugs.com/pro/isoflurane.html>
- <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc216.htm>
- http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_anesthesiology/volume_3_number_2_50/article/review_of_currently_used_inhalation_anesthetics_part_i.html
- <http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ija/vol3n3/inhal2.xml>
- <http://www.o2demand.com/node/25>
- <http://www.rxlist.com/ethrane-drug.htm>
- <http://www.vet.bg.ac.yu/~hirurgija/vezbe/anestezija.pps>
- <http://www.veterinarytechnics.com/assets/files/Isoflo%20versus%20halothaan.pdf>
- https://www.researchgate.net/publication/14239395_New_inhalation_anesthetics
- Kharasch ED, Hankins DC, Cox K. Clinical isoflurane metabolism by cytochrome P450 2E1. Anesthesiology. (1999); 90 (3):766-71.
- Larry D. Gruenke, Krystyna Konopka, Marie Cadieu, Lucy Waske, The Stoichiometry of the Cytochrome P-450- catalyzed Metabolism of Methoxyflurane and Benzphetamine in the Presence and Absence of Cytochrome b, The American Society for Biochemistry and Molecular Biology (1995), 270, 24707-24718
- Njoku D.; Laster M. J.; Gong D. H.; Eger E. I. 2nd; Reed G. F. and Martin J. L. Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: association between protein acylation and hepatic injury, Anesthesia & Analgesia (1997), 84, 173-178
- Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., Moore P. K. (2006): Farmakologija, Beograd
- Reichle Florian M.; Conzen Peter F. Halogenated inhalational anesthetics, Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology (2003), 7, 29-46
- Spracklin DK, Hankins DC, Fisher JM, Thummel KE, Kharasch ED. Cytochrome P450 2E1 is the principal catalyst of human oxidative halothane metabolism in vitro. J Pharmacol Exp Ther. (1997);281(1):400-11.
- Varagić V., Milošević M. (2004): Farmakologija, Beograd
- www.abbott.com.pk/ethrane.htm