

FARMACEUTICKÁ CHEMIE

LÉČIV PŮSOBÍCÍCH NA CENTRÁLNÍ NERVOVÝ SYSTÉM

Martin Doležal
a kolektiv

Farmaceutická chemie

léciv působících na centrální nervový systém

**prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.
a kolektiv**

Autorský kolektiv:

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

PharmDr. Miroslav Miletín, Ph.D.

doc. PharmDr. Kamil Musílek, Ph.D.

doc. RNDr. Veronika Opletalová, CSc.

doc. PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.

Recenzovali:

prof. RNDr. Luděk Beneš, DrSc.

doc. RNDr. Jiří Hartl, CSc.

Vydala Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum

Obálka Kateřina Řezáčová

První dotisk prvního vydání

© Univerzita Karlova v Praze, 2013

© Martin Doležal a kolektiv, 2013

ISBN 978-80-246-2382-5

ISBN 978-80-246-2407-5 (online : pdf)



Univerzita Karlova v Praze
Nakladatelství Karolinum 2014

<http://www.cupress.cuni.cz>

OBSAH

Předmluva.....	7
Seznam zkratk lékových forem.....	9
Seznam použitých zkratk.....	10
1 Celková anestetika (Veronika Opletalová).....	13
1.1 Inhalační anestetika.....	15
1.2 Intravenózní anestetika.....	20
2 Sedativa a hypnotika (Miroslav Miletín).....	23
2.1 Alkoholy a jejich funkční deriváty.....	24
2.2 Alifatické amidy a ureidy.....	25
2.3 Piperimidintriony, deriváty kyseliny barbiturové.....	26
2.4 Piperidindiony.....	27
2.5 Benzodiazepiny.....	28
2.6 Nebenzodiazepinová hypnotika.....	31
2.7 Agonisté melatoninových receptorů.....	33
2.8 Hypnotika jiných struktur.....	35
3 Anxiolytika (Miroslav Miletín).....	37
3.1 Deriváty benzodiazepinů.....	38
3.2 Deriváty propandiolu.....	43
3.3 Deriváty difenylmethanu.....	43
3.4 Azaspirony.....	44
3.5 Anxiolytika jiné struktury.....	45
4 Antiepileptika (Petr Zimčík).....	46
4.1 Monocyklická antiepileptika.....	49
4.2 Benzodiazepiny.....	51
4.3 Dibenzazepiny.....	52
4.4 Antiepileptika strukturně odvozená od GABA.....	53
4.5 Antiepileptika jiných struktur.....	54

5	Antipsychotika (Petr Zimčák)	58
5.1	Tricyklická antipsychotika	60
5.2	Butyrofenony, difenylbutylpiperidiny a odvozené látky	66
5.3	Benzamidy	68
5.4	Jiná antipsychotika	70
6	Antidepresiva a antimanika (Veronika Opletalová)	71
6.1	Thymoleptika I. generace	73
6.2	Thymoleptika II. generace	76
6.3	Thymoleptika III. generace	76
6.4	Thymoleptika IV. generace	81
6.5	Inhibitory monoaminoxidas I. generace	84
6.6	Inhibitory monoaminoxidas II. generace	85
6.7	Jiná antidepresiva	85
6.8	Thymoprolaktika	86
7	Nootropika (Kamil Musílek)	87
7.1	Prekurzory acetylcholinu	87
7.2	Deriváty karnitinu a pyridoxinu	88
7.3	Cyklické analogy GABA	89
7.4	Analogy koenzymu Q ₁₀	89
7.5	Cerebrální vazodilatancia	90
8	Léčiva Alzheimerovy nemoci (Kamil Musílek)	91
8.1	Kompetitivní inhibitory AChE	92
8.2	Nekompetitivní inhibitory AChE	93
8.3	Inhibitory NMDA receptorů	93
9	Antiparkinsonika (Petr Zimčák)	94
9.1	Dopaminergní léčiva	95
9.2	Anticholinergika	101

10	Psychoaktivní látky (Martin Doležal).....	104
10.1	Psychostimulancia	107
10.2	Halucinogeny.....	114
10.3	Psychoaktivní látky tlumící CNS	119
11	Analgetika-anodyna (Miroslav Miletín).....	121
11.1	Alkaloidy opia a jejich polosyntetické deriváty	123
11.2	Syntetické analogy morfinu.....	128
11.3	Endogenní opioidní peptidy	134
12	Analgetika-antipyretika (Martin Doležal)	136
12.1	Deriváty salicylové kyseliny	139
12.2	Deriváty pyrazolonu	142
12.3	Deriváty acetanilidu.....	143
13	Nesteroidní protizánětlivé látky (Martin Doležal).....	146
13.1	Aromatické karboxylové kyseliny.....	150
13.2	Deriváty arylalkanových kyselin.....	152
13.3	Heterocyklické enoly.....	160
13.4	Arylsulfonamidy, arylsulfony, arylsulfonanilidy	163
14	Antimigrenika (Martin Doležal).....	167
14.1	Námelové alkaloidy.....	169
14.2	Glukokortikoidy	170
14.3	Triptany	170
14.4	Ostatní antimigrenika	174
15	Antitusika a expektorancia (Marta Kučerová).....	175
15.1	Antitusika	177
15.2	Expektorancia.....	182
	Seznam použité literatury	187

PŘEDMLUVA

Farmaceutická chemie studuje léčiva a pomocné látky chemického charakteru. Jedná se o interdisciplinární předmět spojující chemické, biologické a specificky farmaceutické obory. Farmaceutická chemie se zabývá studiem významu a vlivu chemické struktury na farmakokinetické i farmakodynamické procesy, které probíhají po podání léčiva do organismu. Specifickou oblastí farmaceutické chemie je především studium vztahů mezi chemickou strukturou a biologickými vlastnostmi léčiv a využití těchto poznatků pro vývoj nových účinnějších a bezpečnějších látek.

Předkládané dílo je druhou částí zamýšlené série pojednávající o farmaceuticko-chemických aspektech léčiv v jednotlivých farmakodynamických skupinách, navazuje na Farmaceutickou chemii léčiv autonomního nervového systému (1. vyd., Praha, Karolinum, 2009). Tentokrát podává přehled léčiv ovlivňujících centrální nervový systém (CNS). Psychofarmaka jsou léčiva, která ovlivňují duševní stav člověka, jako jsou vigilita, afektivita, psychická integrace a paměť. Mezinárodní systém třídění léčiv, tzv. anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace (ATC), dělí léčiva ovlivňující psychické funkce do dvou základních skupin. **Psycholeptika** jsou léčiva, která působí na CNS převážně tlumivě. Do této skupiny podle ATC patří antipsychotika (neuroleptika), anxiolytika a hypno-sedativa. **Psychoanaleptika** jsou léčiva působící na CNS stimulačně a tato skupina zahrnuje antidepresiva, psychostimulancia a léčiva proti demenci. Pro přesné vystižení účinků psychofarmak je však nutné podrobnější rozdělení. Bdělost a stav vědomí pozitivně ovlivňují *psychostimulancia*, negativně pak zasahují *hypnotika (sedativa)*, popř. *celková anestetika*. Parametr nálady (afektivitu) se snažíme upravit pomocí *antidepresiv*, *stabilizátorů nálady* a *anxiolytik*. Psychické integrace (myšlení, schopnost vyvozovat správné závěry z vnějších stimulů) lze upravit pomocí *antipsychotik (neuroleptik)*, či změnit působením *halucinogenů*. Paměťové schopnosti a pozornost je možno zlepšit pomocí *kognitiv* či *nootropik*. Stále významnější postavení mají i *léčiva určená pro terapii Alzheimerovy choroby* a jiných demencí. Prostřednictvím CNS však působí i další léčiva, která neovlivňují pouze výše zmíněné psychické funkce, ale také činnosti, které jsou řízeny centrálním nervovým systémem, a zároveň se projevují i somatickými poruchami. Mezi tato léčiva je možno zařadit *antikonvulziva* (léčiva používaná v terapii epilepsie) a *antiparkinsonika* (léčiva neurodegenerativní Parkinsonovy choroby). K léčivům působícím alespoň částečně prostřednictvím CNS patří rovněž látky tlumící vnímání bolesti, a to jednak *analgetika-anodyna*, dále *analgetika-antipyretika*, částečně i *nesteroidní protizánětlivá léčiva*. Do této skupiny centrálně působících léčiv jsou přiřazena ještě *antimigrenika*, *antitusika* a *expektorancia*. Pozornost je věnována i psychoaktivním návykovým látkám, které jsou zneužívány stále častěji.

Pro názvy léčiv jsou důsledně používány mezinárodní nechráněné názvy (INN), upravené v souladu s pravidly pro jejich českou transkripci. Každá kapitola je členěna na část úvodní se stručnou, avšak nezbytnou farmakologickou charakteristikou, dále na historický vývoj dané farmakoterapeutické skupiny, mechanismus účinku a popis vztahů mezi strukturou a účinkem léčiv. Významnou součástí jsou chemické vzorce, které jsou upraveny tak, aby byly pokud možno vystiženy logické vztahy mezi jednotlivými léčivy, resp. cílovými neuromediátory. Pro úplnost je na konci jednotlivých kapitol uveden stručný přehled v praxi používaných léčiv s jejich INN názvy, lékopisnými (Český lékopis 2009 a doplňky), chemickými názvy (IUPAC) a nakonec i příklady chráněných názvů léčivých přípravků (registrovaných v ČR do dubna 2013). Monografie je určena nejenom studentům farmaceutických fakult, může být vhodnou příručkou pro farmaceuty a další odborníky, kteří se profesně zabývají moderními farmaky.

Autoři děkují za cenné rady a připomínky recenzentům prof. RNDr. Lud'ku Benešovi, DrSc. a doc. RNDr. Jiřímu Hartlovi, CSc. Za pomoc při psaní chemických vzorců a konečnou úpravu textu patří dík paní Věnceslavě Hronové.

Hradec Králové, duben 2013

autoři

SEZNAM ZKRATEK LÉKOVÝCH FOREM

<i>cps.</i>	tobolky
<i>cps. etd.</i>	enterosolventní tvrdé tobolky
<i>cps. pro.</i>	tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním
<i>cps. ret.</i>	tobolky retardované
<i>crm.</i>	krém
<i>drg.</i>	dražé
<i>dmr. emp. tdr.</i>	transdermální náplast
<i>emul.</i>	emulze
<i>grn.</i>	granulát
<i>gtt.</i>	kapky k vnitřnímu užití
<i>inf.</i>	infúze
<i>inh. gas.</i>	plyn k inhalaci
<i>inj.</i>	injekce
<i>inj. sicc.</i>	suché injekce (sicca)
<i>inj. pso. lqf.</i>	prášek pro přípravu injekčního roztoku
<i>past.</i>	pastilky
<i>plv.</i>	prášek (nikoliv zásyp)
<i>plv. per os</i>	prášek perorální
<i>plv. sol.</i>	rozpustný prášek
<i>sir.</i>	sirup
<i>sol.</i>	roztok
<i>sol. per os</i>	roztok perorální
<i>sol. rct.</i>	rektální roztok
<i>spr.</i>	sprej (makrodisperzní aerosol)
<i>spr. or.</i>	sprej orální
<i>supp.</i>	čípky
<i>susp.</i>	suspenze
<i>tbl.</i>	tablety
<i>tbl. dis.</i>	tablety dispergovatelné v ústech
<i>tbl. obd.</i>	tablety potahované
<i>tbl. pro.</i>	tablety s prodlouženým uvolňováním
<i>tbl. ret.</i>	tablety retardované
<i>tbl. slg.</i>	sublinguální tablety
<i>ung.</i>	mast

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

2C-B	4-brom-2,5-dimethoxyfenethylamin
5-HT	5-hydroxytryptaminový (serotoninový) receptor
ADHD	porucha pozornosti s hyperaktivitou (A ttention D eficit H yperactivity D isorder)
AChE	acetylcholinesterasa
AIDS	syndrom získaného selhání imunity (A cquired I mmune D eficiency S ndrome, nebo též A cquired I mmunodeficiency S ndrome)
AMPA	2-amino-3-(3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-yl)propanová kyselina
APP	prekurzorový protein pro amyloid (A myloid P recursor P rotein)
ATC	anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace
ATP	adenosin-trifosfát
cAMP	cyklický adenosin-monofosfát
BZP	1-benzylpiperazin
CB	kanabinoidní receptor
CBD	kanabidiol
CINODs	léčiva, která současně inhibují COX a současně uvolňují NO (C yclooxygenase I nhibiting N itric O xide D onators)
CNS	centrální nervový systém
COMT	katechol-O-methyltransferasa
COX	cyklooxygenasa
ČL	Český lékopis
D ₁₋₅	dopaminové receptory
DARI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání dopaminu (D op A mine R euptake I nhibitors)
DNRI	inhibitory zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu (D opamine N oradrenaline R euptake I nhibitors)
DOPA	3,4-dihydroxyfenylalanin (D ihydr O xy P henyl A lanine)
DOB	2,5-dimethoxy-4-bromamfetamin
DOM	2,5-dimethoxy-4-methylamfetamin
GABA	4-aminomáselná kyselina (γ -aminomáselná kyselina, G ama- A mino B utyric A cid)
GHB	4-hydroxymáselná kyselina (γ -hydroxymáselná kyselina, G ama- H ydroxy B utyric A cid)
GHS	celosvětově harmonizovaný systém klasifikace a označování chemikálií (G lobally H armonized S ystem of C lassification and L abelling of C hemicals)
GIT	gastrointestinální trakt
Glu	glutamová kyselina
Gly	glycin
H ₁	histaminový receptor, podtyp 1
HEB	hematoencefalická bariéra
INN	mezinárodní nechráněný název (I nternational N on- P roprietary N ame)
<i>i.m.</i>	intramuskulární
IMAO	inhibitory monoaminoxidasy (I nhibitors of M ono A mino O xidase)
<i>i.v.</i>	intravenózní

LSD	diethylamid lysergové kyseliny
M ₁	muskarinový receptor, podtyp 1
MAC	minimální alveolární koncentrace
MAO	monoaminoxidasa
MARTA	multireceptorový antagonisté (Multi-Acting Receptor-Targeted Antipsychotic)
MASSA	agonisté melatoninu a selektivní antagonisté serotoninu (Melatonin Agonists and Selective Serotonin Antagonists)
MDA	3,4-methylendioxyamfetamin („Eve“)
MDAI	5,6-methylendioxy-2-aminoindan
MDMA	3,4-methylendioxymetamfetamin („Extáze“)
MPPP	1-methyl-4-fenyl-4-propionoxypiperidin
MRI	smíšené inhibitory (Mixed Reuptake Inhibitors) selektivně inhibují zpětné vychytávání dvou monoaminů
MT	melatoninový receptor
NARI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (NorAdrenaline Reuptake Inhibitors)
NaSSA	Noradrenaline and Specific Serotonergic Antidepressants
NMDA	<i>N</i> -methyl-D-asparagová kyselina
NSAID	nesteroidní protizánětlivé látky, nesteroidní antirevmatika, nesteroidní antiflogistika (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)
PEPAP	1-(2-fenylethyl)-4-acetyloxypiperidin
pK _a	záporný dekadický logaritmus disociační konstanty kyseliny při 25 °C
<i>p.o.</i>	perorální
RIMA	reverzibilní inhibitory monooxidasy A (Reversible Inhibitors of Monoaminoxidase-A)
SDA	antagonisté serotoninových a dopaminových receptorů
SNRI	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors)
SSA	sukcinát semialdehyd
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
SV2A	synaptický vesikulární protein 2A
THC	tetrahydrokanabinol
TCA	tricyklická antidepresiva (TriCyclic Antidepressants)
TFMPP	3-trifluormethylfenylpiperazin
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organisation)

1 CELKOVÁ ANESTETIKA

Inhalační anestetika

Anorganické plyny (oxid dusný, xenon)

Nehalogenované uhlovodíky a ethery (diethylether)

Halogenované uhlovodíky a ethery (chloroform, ethylchlorid, trichlorethylen, halothan, methoxyfluran, enfluran, isofluran, desfluran a sevofluran)

Intravenózní anestetika (thiopental, midazolam, ketamin, esketamin, fencyklidin, etomidát, propofol)

Celková anestezie je stav charakterizovaný ztrátou vědomí, odstraněním schopnosti vnímat bolest, útlumem vegetativních a somatických reflexů a svalovou relaxací. Jednotlivé složky účinku mohou být u jednotlivých anestetik různě vyznačeny. V každém případě musí být dobře regulovatelné, plně reverzibilní a nesmí ohrožovat životně důležité funkce.

Podle způsobu aplikace rozdělujeme celková anestetika na **inhalační** (označovaná také jako pulmonální) a **intravenózní a rektální** (označovaná také jako parapulmonální).

Některé chirurgické výkony se prováděly dříve ve stavu **neuroleptanalgezie**, při kterém je pacient celkově utlumen, není schopen vnímat bolest, vědomí však zůstává zachováno. K dosažení tohoto stavu se používá kombinace nitrožilně podaných silně působících neuroleptik (droperidol) se silně účinnými analgetiky (fentanyl, alfentanil, sufentanil, remifentanil). Kvůli nežádoucím účinkům neuroleptik se tato metoda již nepoužívá. Kombinace anestetika ketaminu s benzodiazepinem se nazývá **trankvanalgezie**.

Vývoj

Až do poloviny 19. století byly ke zmírnění bolesti při lékařských zákrocích používány extrakty z drog, především odvar z máku, případně v kombinaci s alkoholickými nápoji. Tyto přípravky uváděly pacienta do stavu celkového obluzení a jejich použití bylo vždy spojeno s nebezpečím intoxikace. V 16. a 17. století byl již znám znečtitlivující účinek tlaku a chladu.

Přestože znečtitlivění vyvolané vdechováním par etheru objevil již Paracelsus v roce 1547, významnější pokrok v rozvoji celkové anestezie nastal až ve 40. letech 19. století, kdy byly při operacích použity oxid dusný (1844), diethylether (1846) a chloroform (1847). Oxid dusný byl pak po dlouhou dobu používán především ve stomatologii. Ether a chloroform se používaly při rozsáhlejších chirurgických zákrocích.

Teprve o sto let později (1946) byly zjištěny celkově anestetické vlastnosti fluorovaných uhlovodíků a etherů. V praxi se tyto sloučeniny začaly používat o deset let později a postupně nahradily chloroform a diethylether. Halogenovaný uhlovodík halothan byl zaveden do používání v roce 1956 a halogenovaný ether methoxyfluran v roce 1962. Nejmladším zástupcem halogenovaných etherů je sevofluran, který byl v roce 1990 schválen nejprve v Japonsku a později i v dalších zemích.

Ve skupině parapulmonálních anestetik bylo významným mezníkem zavedení nitrožilně aplikovaných barbiturátů v roce 1932. Z této skupiny léčiv se dnes používá pouze thiopental. Další intravenózní anestetika byla postupně zavedena do praxe v druhé polovině 20. století – ketamin (1962), etomidát (1972, Janssen) a propofol (1986).

V současné době je anestezie poměrně komplikovanou záležitostí a nejedná se pouze o monoterapii. K dosažení optimální hladiny analgezie, bezvědomí i svalové relaxace je proto používána kombinace léčiv ze skupiny anestetik, opioidních analgetik a myorelaxancií

doplněna často o anxiolytika, anticholinergika nebo naopak cholinergika v různých fázích vedení anestezie.

Mechanismus účinku

Ve snaze objasnit účinek celkových anestetik vznikly dvě teorie celkové anestezie – biofyzikální a biochemická.

Biofyzikální teorie (označovaná také jako membránová hypotéza) považuje celková anestetika za sloučeniny strukturálně nespecifické a jejich účinek se snaží vysvětlit na základě fyzikálně-chemických vlastností. Již na přelomu 19. a 20. století vyslovili nezávisle na sobě Meyer a Overton tzv. lipidovou teorii, podle které existuje přímá závislost mezi celkově anestetickým účinkem sloučeniny a její rozpustností v tucích. Ukázalo se však, že mnohé vysoce lipofilní sloučeniny (např. aromatické uhlovodíky) celkově anestetické účinky nemají a že dobrá rozpustnost v tucích má význam především pro vstřebávání anestetika a jeho distribuci v organismu, není však bezprostřední příčinou účinnosti. Pauling a Miller předpokládali, že účinek celkových anestetik je dán jejich schopností reagovat v CNS s molekulami vody za vzniku klatrátů nebo hydratovaných mikrokryсталů stabilizovaných bočními řetězci proteinů. Následkem je narušení transportu iontů, elektrických potenciálů a dalších reakcí nutných pro udržení vědomí. Touto teorií však nelze vysvětlit účinek sloučenin, které nemají schopnost vytvářet hydratované útvary, např. diethyletheru. Z dalších fyzikálně-chemických vlastností byly pro navození celkové anestezie považovány za důležité parametry velikost molekuly a její polarizovatelnost, schopnost snižovat povrchové napětí a adsorbovat se na povrchu buněk. Dnes se má za to, že se lipofilní sloučeniny usazují v hydrofóbní fosfolipidové dvojvrstvě buněčné membrány, membrána se stává tekutější a nabývá na objemu. Následkem toho se mění buněčná permeabilita, otevírání iontových kanálů a elektrická vodivost buněk. Objemová expanze membrány je reverzibilní a dá se se zrušit zvýšením okolního atmosférického tlaku.

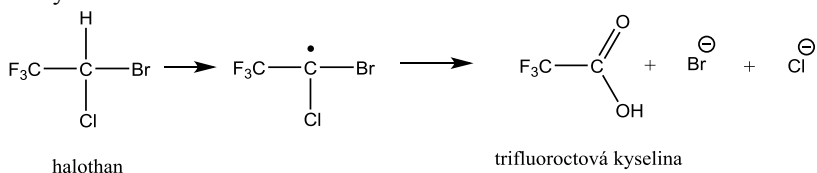
Biochemická teorie (protein-receptorová hypotéza) vychází z toho, že nitrožilní anestetika většinou reagují se specifickými vazebnými místy a specifická vazebná místa mohou existovat i pro anestetika inhalační. Ve snaze objasnit mechanismus účinku celkových anestetik bylo provedeno mnoho experimentů na biochemických a farmakologických modelech simulujících činnost membrán a nervové tkáně. Jednoznačný závěr však dosud formulován nebyl. Všeobecně je přijímán názor, že bezprostřední příčinou celkově anestetického účinku jsou změny v propustnosti iontových kanálů (sodíkový, draslíkový, chloridový) a transportu iontů v neuronech. Dosud však není jasné, zda k těmto změnám dochází následkem nespecifického ovlivnění membránových lipidů nebo zda anestetika přímo ovlivňují proteiny iontových kanálů, případně působí na jiné specifické proteiny v CNS. Většina publikovaných prací se shoduje v tom, že jak inhalační, tak intravenózní anestetika působí prostřednictvím receptorů inhibičních neuromediátorů (glycin, GABA) nebo excitačních mediátorů (glutamová kyselina). Je studován také vliv celkových anestetik na receptory opioidní, cholinergní a adrenergní. Podle nejnovějších údajů celková anestetika narušují rovnováhu mezi excitačními a inhibičními mechanismy, což vede nejen k dočasné ztrátě vědomí, ale i dlouhodobějším změnám v mozku (změny v synaptogenezi a ovlivnění neuronální plasticity), a tyto změny nemusí být jen nežádoucí, ale mohou pozitivně ovlivnit i průběh některých patologických stavů.

1.1 Inhalační anestetika

Ve skupině inhalačních anestetik jsou zastoupeny chemicky různorodé látky charakteru plynů nebo těkavých kapalin (anorganické plyny, uhlovodíky, ethery a jejich halogenované deriváty). Aplikují se vdechováním za použití složitých anesteziologických přístrojů, které umožňují plynule regulovat přívod anestetika a zabraňují jeho úniku z uzavřeného prostoru. Personál operačních sálů je tak chráněn před chronickými účinky celkových anestetik. Z hlediska přijatelnosti pro pacienta je důležité, aby anestetikum mělo neintenzivní příjemnou vůni nebo jen slabý zápach. Vydechovaný oxid uhličitý se odstraňuje při průchodu anestetika alkalickou směsí a použité anestetikum by se nemělo rozkládat účinkem alkálií. Používaná anestetika by měla být nehořlavá a nevýbušná.

Pro celkově anestetický účinek je nutné dosáhnout určitého stupně nasycení organismu anestetikem. Rychlost nástupu účinku je závislá na jeho koncentraci ve vdechované směsi, jeho fyzikálně-chemických vlastnostech, intenzitě dýchání a krevním průtokem plicemi. Účinek lipofilních anestetik nastupuje rychle, protože dobře pronikají do CNS (např. halothan). Postupně však může dojít k jejich nahromadění v tukové tkáni a vytvoření depa, což má za následek dlouhodobé přetrvávání slabšího útlumu po skončení anestezie. Naproti tomu anestetika s nižšími rozdělovacími koeficienty (např. diethylether, methoxyfluran) se hromadí ve vodných fázích organismu, jejich účinek pomalu nastupuje a pomalu odeznívá a k jeho dosažení je zapotřebí vyšších dávek než u anestetik lipofilnějších. Pro srovnání účinnosti jednotlivých anestetik se užívá veličina označovaná jako MAC (minimální alveolární koncentrace), což je taková koncentrace plynu nebo par v dýchací směsi, která zabrání u 50 % nemocných motorické reakci na chirurgickou incisi.

Z organismu jsou inhalační anestetika vydechována především v nezměněném stavu. Biotransformace se na snížení jejich hladiny podílí méně, ale není zanedbatelná. Metabolizace probíhá převážně v jaterním endoplazmatickém retikulu. Dochází hlavně k dehalogenaci a oxidativnímu štěpení etherové vazby. Trifluormethylová skupina přítomná v některých anesteticech (halothan, isofluran) je odolná vůči dehalogenaci. Rozkladem takových anestetik vzniká trifluoroctová kyselina, která může v těle dlouho přetrvávat a být příčinou různých nežádoucích reakcí.



Kromě nepříznivého ovlivnění jater a možné mutagenity hrozí při použití inhalačních anestetik i další nežádoucí účinky, např. kardiopulmonální útlum nebo zhoršení kognitivních funkcí. Velmi závažným vedlejším účinkem je maligní hypertermie charakterizovaná svalovou rigiditou a prudkým, často smrtelným, vzestupem tělesné teploty. Anestetika také mohou oslabit imunitní funkce organismu a zvýšit nebezpečí infekce u operovaných pacientů. Některá anestetika působí rovněž jako induktory enzymů.