

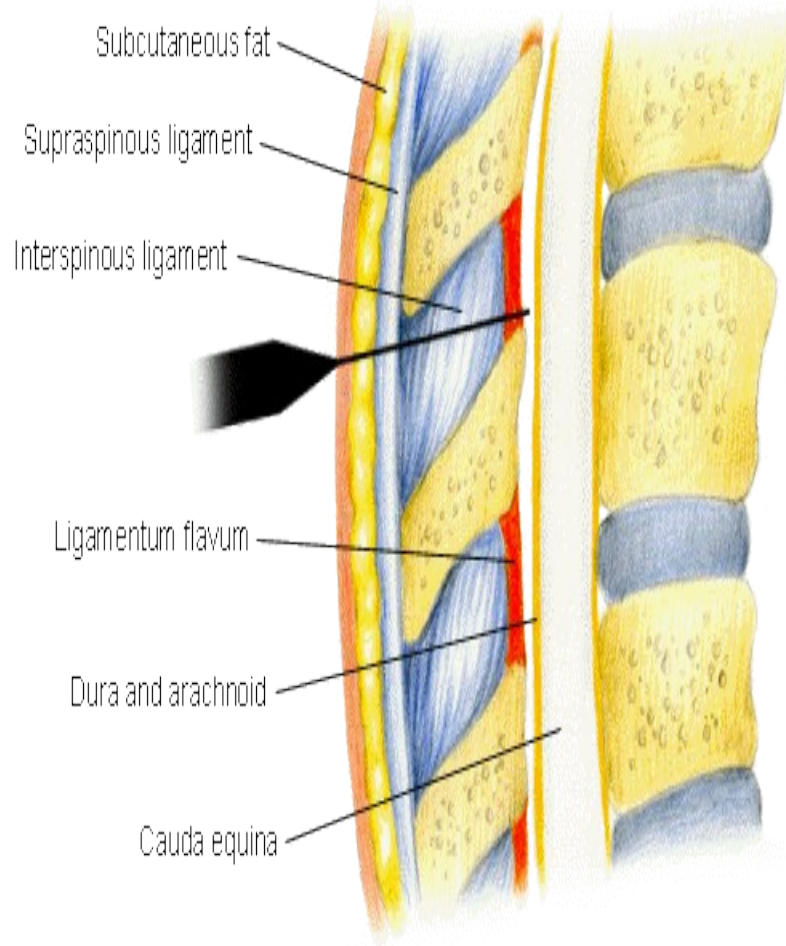
Lokální (místní) anestetika

- látky užívané k tlumení bolesti (znecitlivění) v místě prováděného zákroku

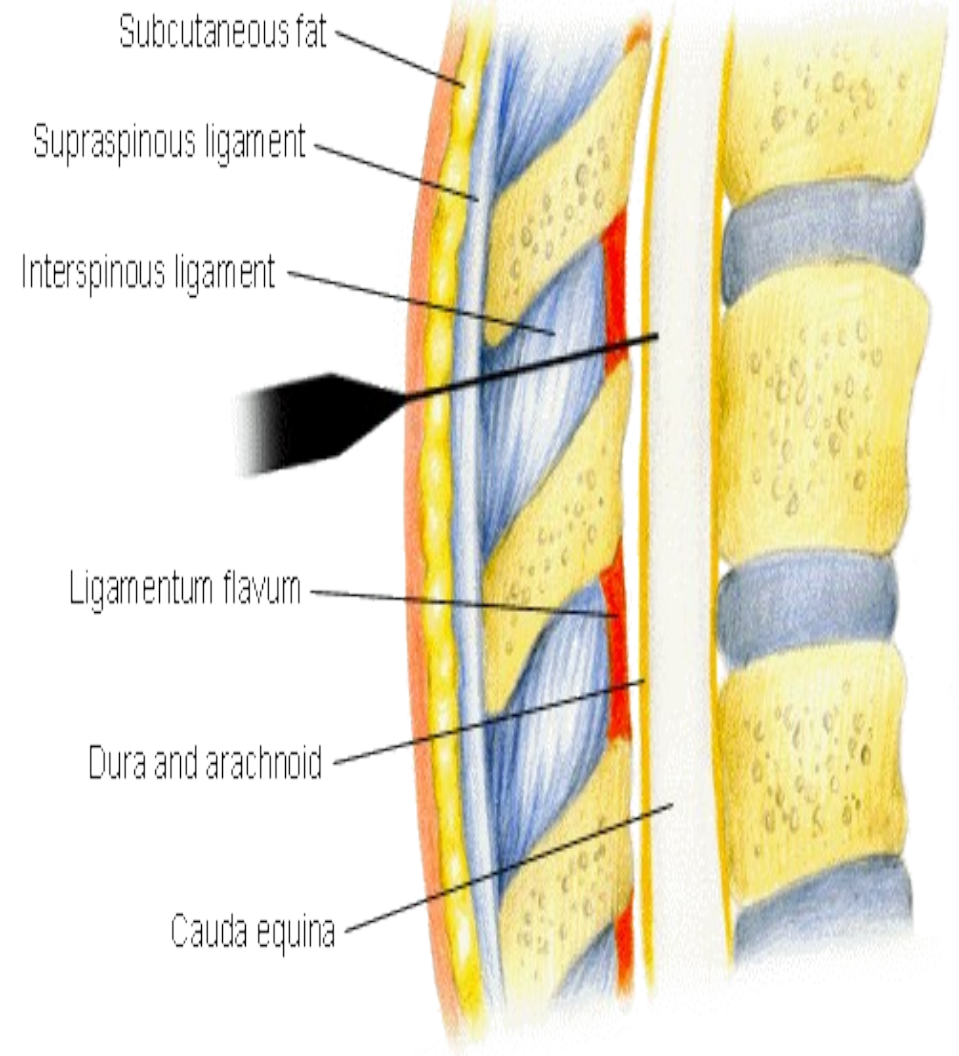
Typy anestezie

1. povrchová – na sliznicích a kůži, na okraje ran; testována na rohovce králíka
2. infiltrační – injekce do subkutánní a submukózní oblasti; testování na morčatech
3. svodová = periferní nervová blokáda – zaměřena na konkrétní nerv; testování na vypreparovaném *nervus ischiaticus* potkana
4. epidurální
5. spinální (subarachnoidální)

Epidurální

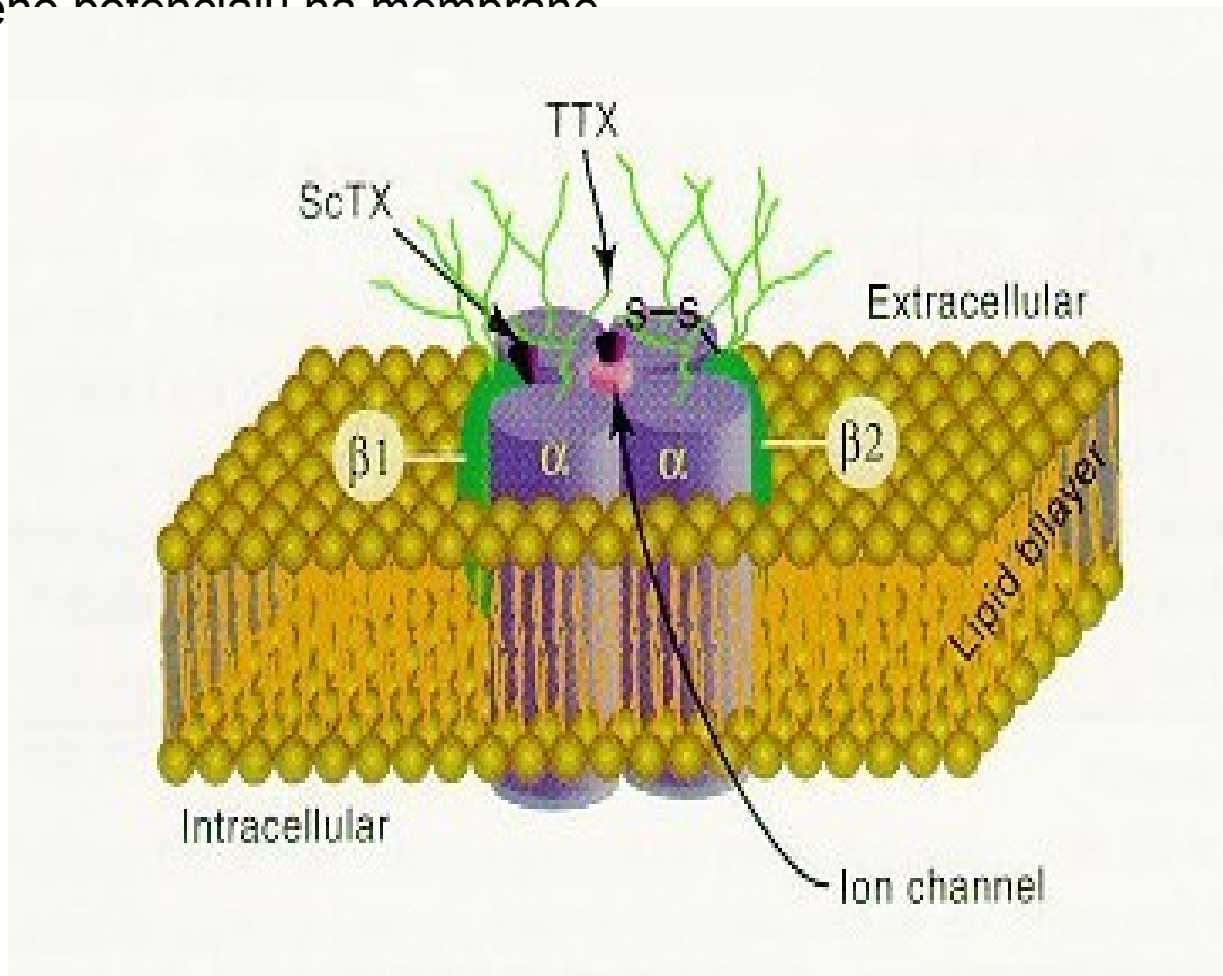


Spinální



Obecný mechanismus účinku

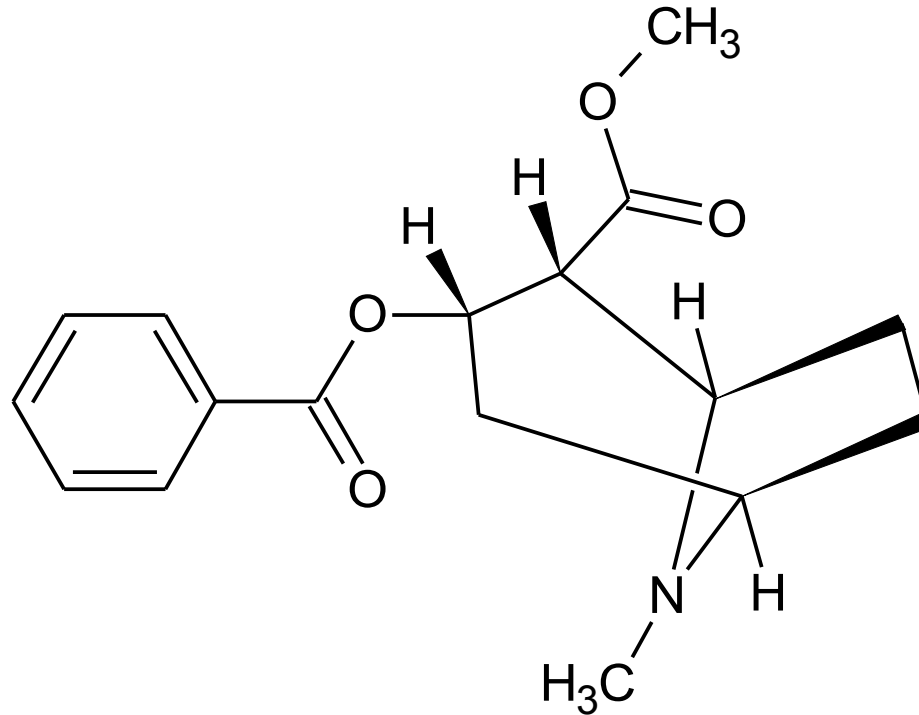
- reverzibilně blokují vedení nervového vzruchu nervovými axony a dalšími buňkami s excitabilními membránami, jež využívají Na^+ kanálů pro generování akčního potenciálu
- vazba na receptor – sodíkový kanál v buněčné membráně z vnitřní (cytoplazmatické) strany
- účinnost závisí na pH: v kys. prostředí minimální (slabé baze, v kys. prostředí disociované, špatný průnik do Na^+ kanálů) \Rightarrow málo účinné ve tkáni, kde je zánět
- zvýšená extracelulární koncentrace Ca^{2+} antagonizuje účinek v důsledku vzrůstu povrchového potenciálu na membráně



Nežádoucí účinky - toxicita

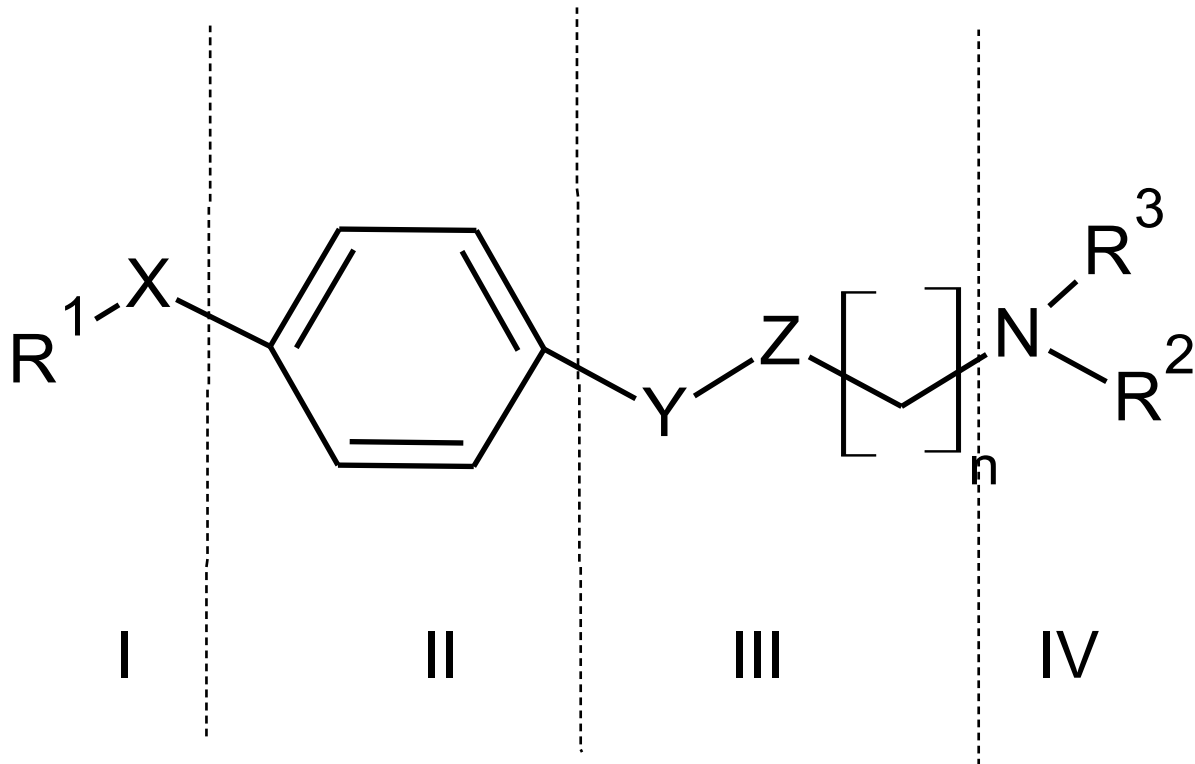
- obecně menší u málo stabilních esterů
- CNS: ospalost, světloplachost, poruchy zraku a sluchu, konvulze; rané příznaky: necitlivost jazyka, kovová chuť
- periferní NS: přechodné neuropatie
- ♥a cévy: snížení síly kontrakce, změny EKG, dilatace arteriol, pokles/reflex. nárůst tlaku
- alergie: estery (alergenem 4-aminobenzoová kys.)

Kokain – prototyp = „lead compound“ lokálních anestetik



- obsahová látka *Erythroxylon coca*, izoloval Niemann 1860, do kliniky Koller 1884 v oftalmologii, strukturu objasnil Willstätter (1898) včetně totální syntézy
- dalších 30 let jediným lok. anestetikem
- centrálně-stimulační účinky, silně návykový; dnes už opět jen v oftalmologii
- srovnávací standard pro hodnocení účinnosti lok. anestetik
- dle kokainu mají INN názvy lok. anestetik koncovku **-kain**

Obecná struktura lokálních anestetik – SAR (vztahy mezi strukturou a aktivitou) =
obecný „princip výstavby“ lok. anestetik



Oblast I: elektrondonorový substituent

Oblast II: lipofilní aromatický kruh

Oblast III: spojovací řetězec

Oblast IV: bazický substituent - terciární aminoskupina

R¹, R², R³: alkyly (R²+R³ mohou být spojeny v nasyceném cyklu)

X: typicky NH

Y-Z: COO, CONH, NHCO, NHCOO

Rozdělení lokálních anestetik dle struktury

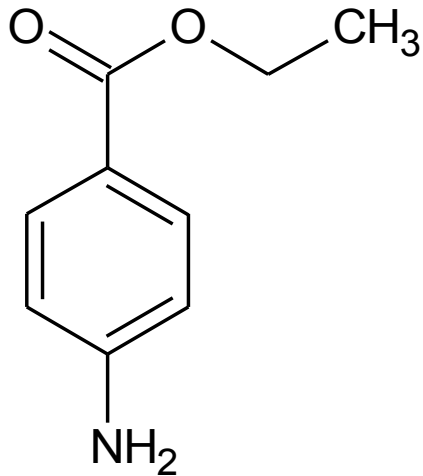
1. Estery

2. Amidy

3. Anilidy

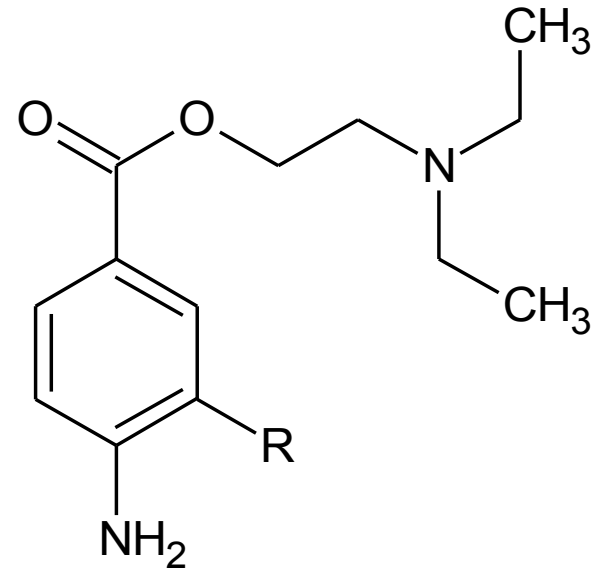
4. Karbamáty

1. Estery 4-aminobenzoových kyselin



benzokain

- nejjednodušší
- velmi málo bazický \Rightarrow užíván jako base
- stomatologie
- Benzocainum* ČL 2009



R = H prokain

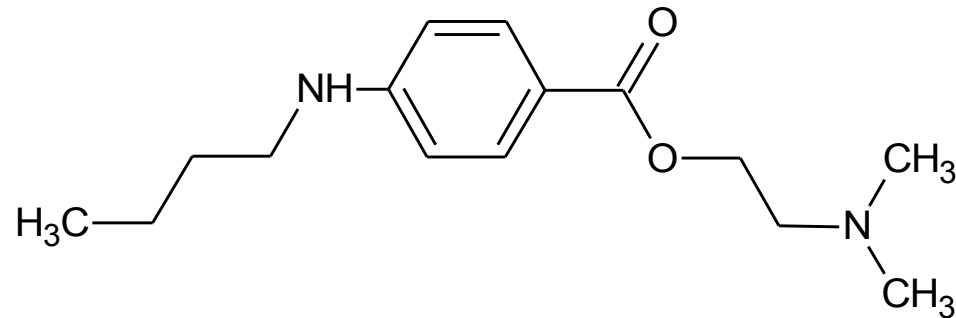
- Alfred Einhorn 1905
- hydrochlorid
- špatně rozpustná sůl s benzylopenicilinem pro depotní podání
- Procaini hydrochloridum* ČL 2009

R = OC₄H₉ oxybuprokain

- Oxybuprocaini hydrochloridum* ČL 2009

•ruší účinek antibakteriálních sulfonamidů (zdroje 4-aminobenzoové kys.)

1. Estery 4-aminobenzoových kyselin

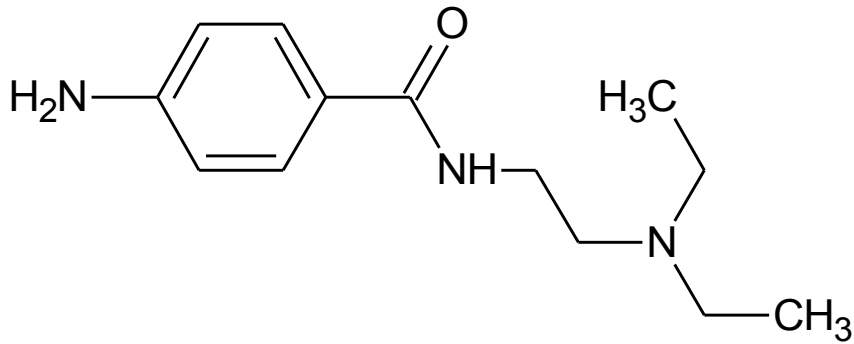


tetrakain

- topická, infiltrační a spinální anestézie
- topicky v oftalmologii
- pomalý nástup účinku a delší trvání než u prokainu (nejdelší z esterů)
- asi 10x toxičtější a účinnější než prokain

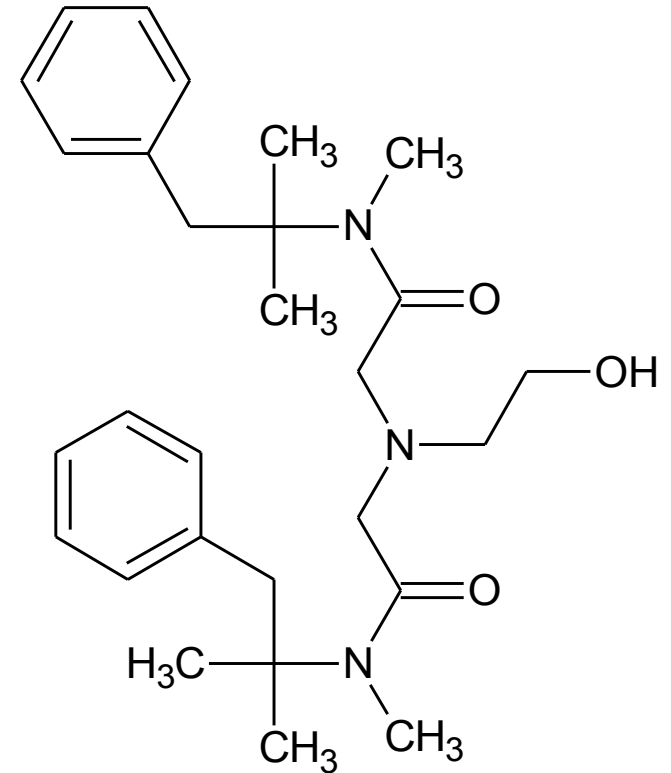
2. Amidy

- mnemotechnické pravidlo vysloveného „i“ - zahrnuje i anilidy



prokainamid

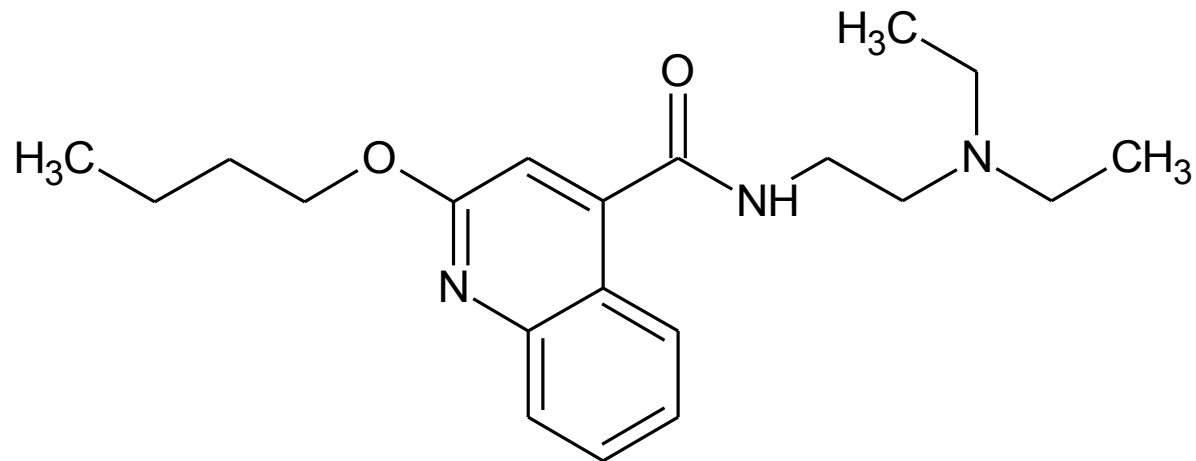
- amidový izosterní analog prokainu
- též antidysrhythmické účinky: amidová vazby stálejší než esterová
- Procainamidi hydrochloridum*
ČL 2009



oxetakain

- syn. oxatazaine [USAN]
2,2'-[(2-hydroxyethyl)imino]bis[N-(1-phenyl-2-methyl-2-propyl)-N-methylacetamid]
- použití s antacidy: Anacid compositum[®]

2. Amidy

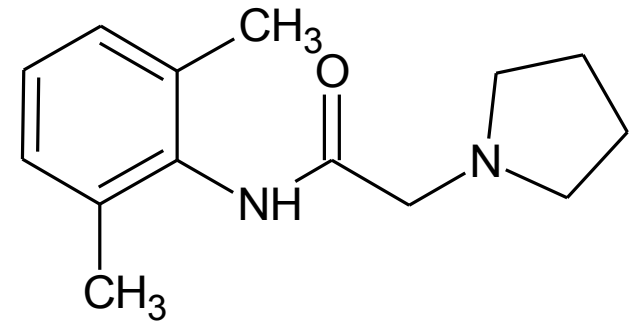
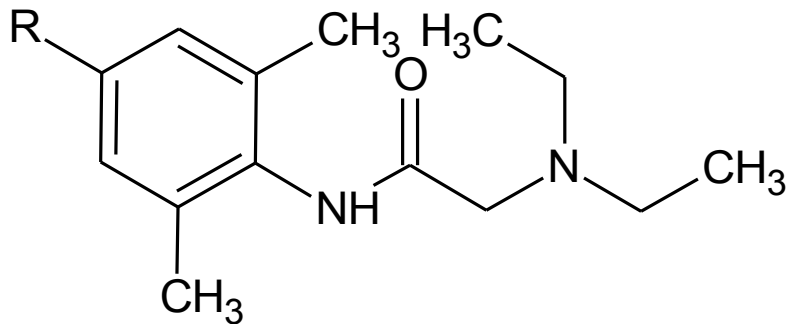


cinchokain
Dibucaine [USP]

3. Anilidy

- rovněž amidy; oproti předchozí skupině provedena izosterní záměna: „obrácení“ amidové vazby

Bazicky substituované acetanilidy



pyrokain

R = H **lidokain**

- připravil Nils Löfgren 1943
- nejvíce používán; všechny způsoby aplikace
- *Lidocaini hydrochloridum monohydricum* ČL 2009
- tvoří různé hydráty
- Xylocaine[®]

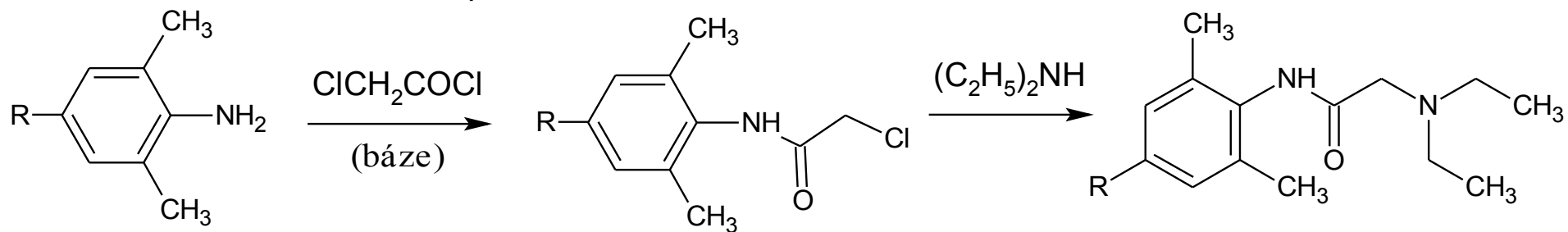
R = CH₃ **trimekain**

- Mesocaine[®]

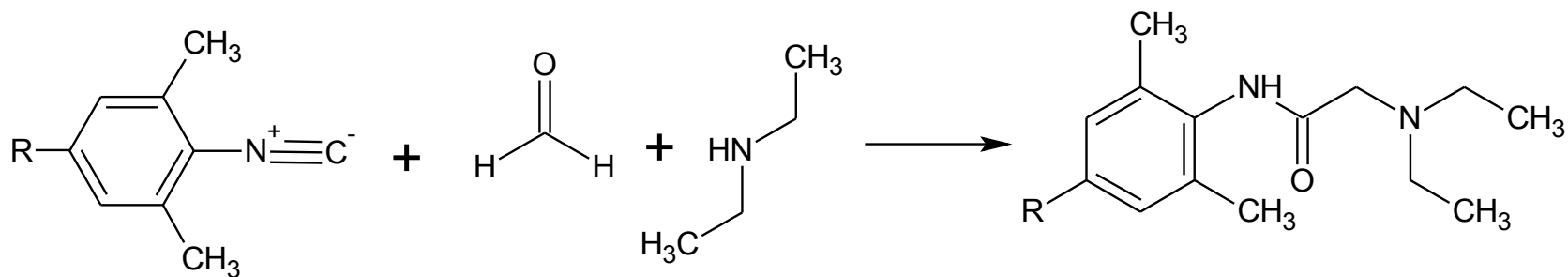
- i jako antidysrytmika

Syntézy lidokainu a trimekainu

"Klasika" - též na praktiku

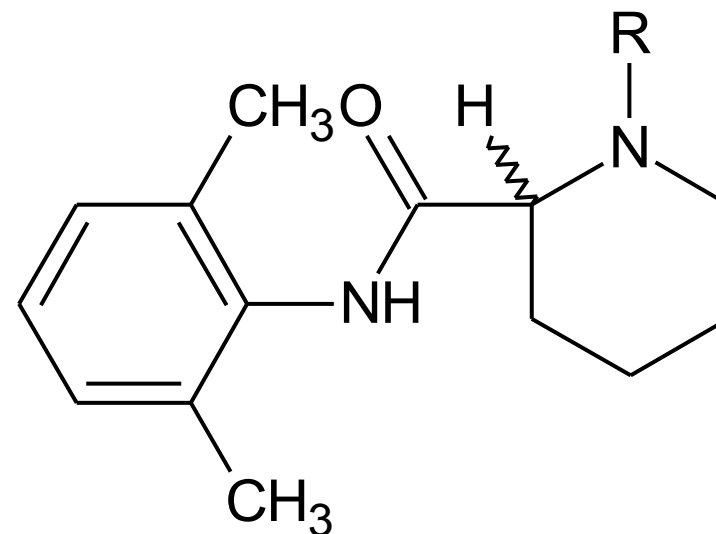
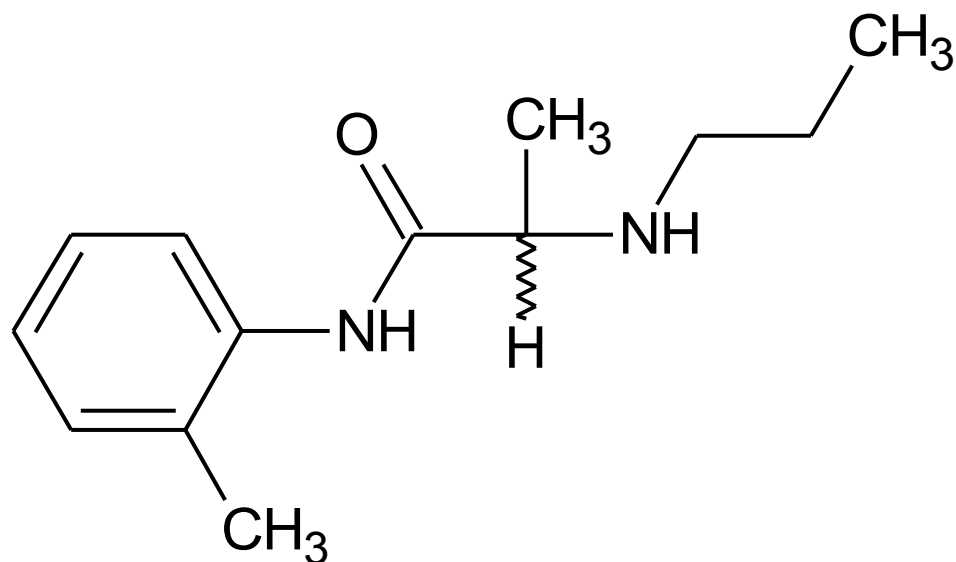


Ugiho kondenzace



$\text{R} = \text{H}$ nebo CH_3

Anilidy



R = CH₃ **mepivakain**

R = C₃H₇ **ropivakain**

- takřka ideální lok. anest.:
- rychlý nástup účinku
- dlouhé trvání
- reverzibilní a selektivní blokáda senzoričkých nervů bez motorické blokády
- minimální lokální dráždivost a žádná systémová toxicita

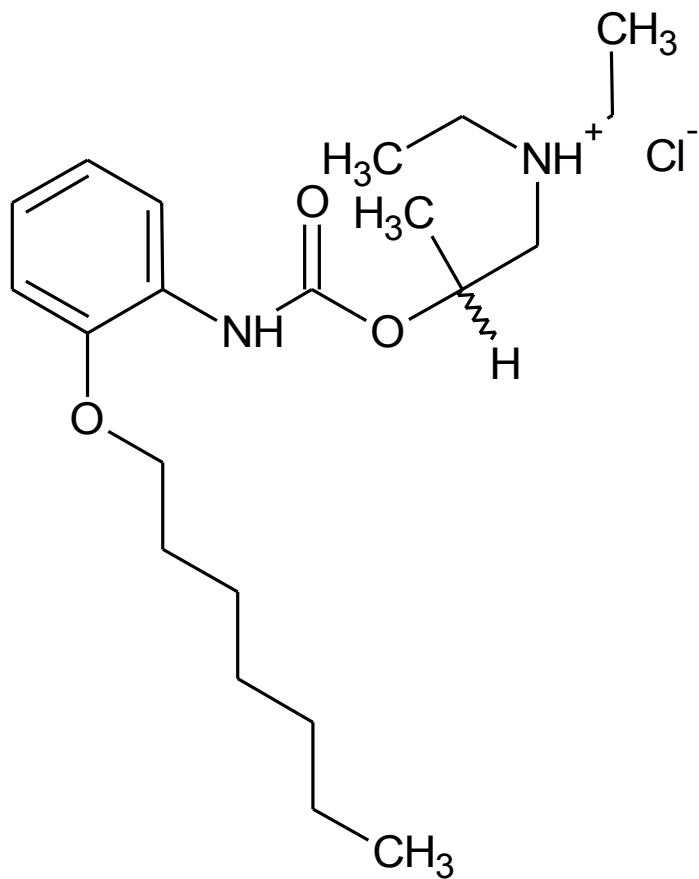
R = C₄H₉ **bupivakain**

- nejpomaleji hydrolyzován
- (-)-enantiomer méně kardiotoxický, ale též méně účinný a s kratší dobou působení

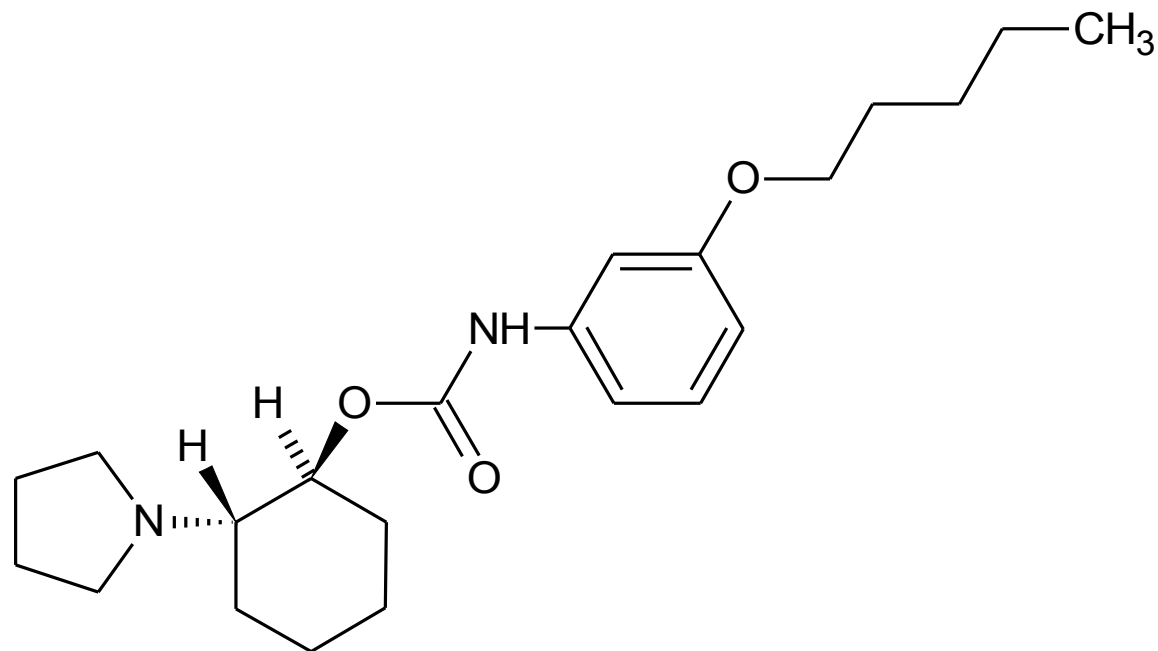
prilokain

- hydrolyzován nejrychleji z anilidů
- *Prilocaini hydrochloridum* ČL 2009
- NÚ: methemoglobinémie (o-toluidin: Fe^{II} → Fe^{III})

4. Karbamáty



karbizokain



trapekain

syn. pentakain

•též antiulcerózní účinky