



## INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Farmaceutická chemie I.

2. rok studia

**Lokální anestetika.**

Doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D.

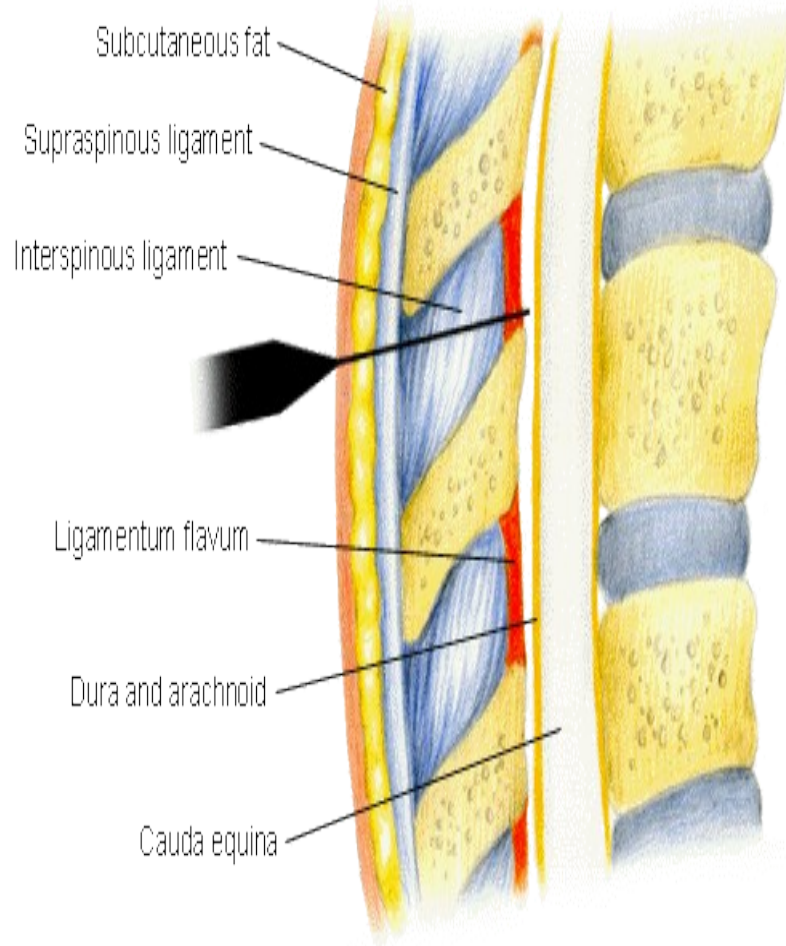
## Lokální (místní) anestetika

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

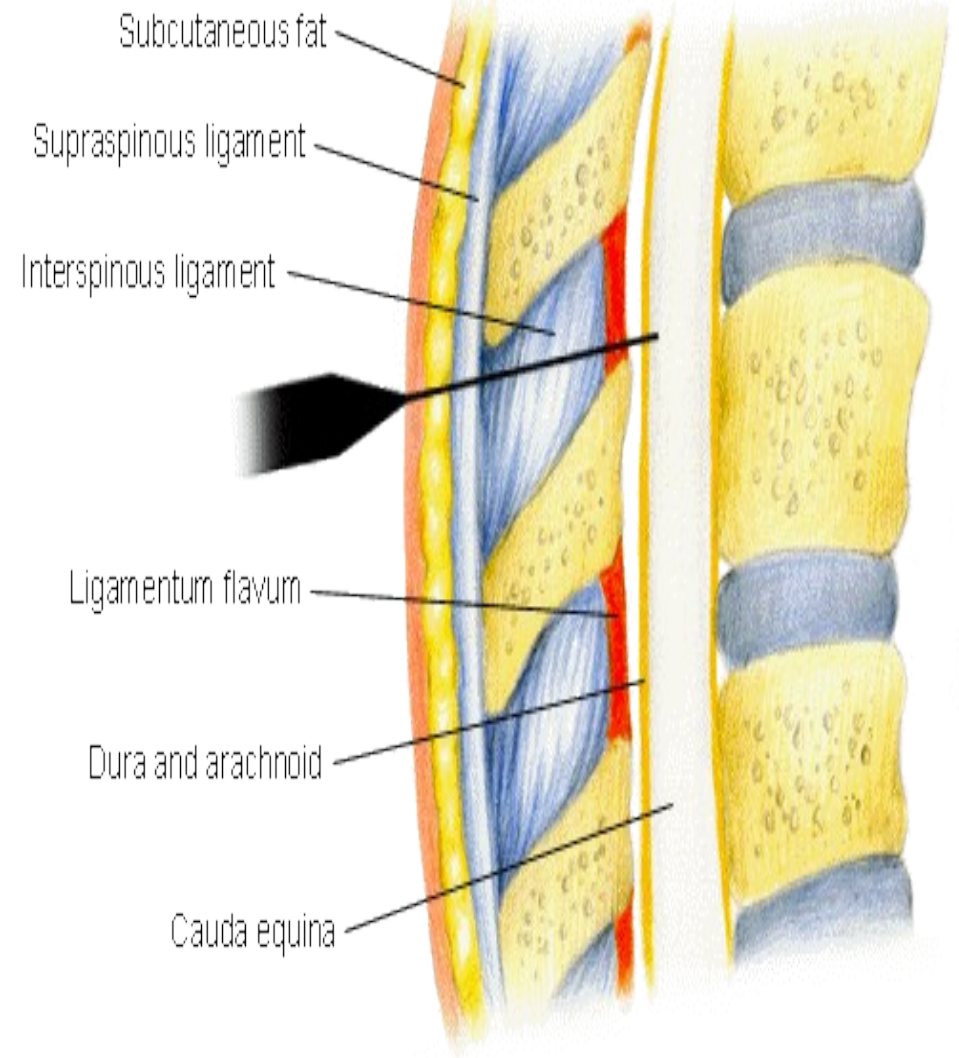
## Typy anestezie

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

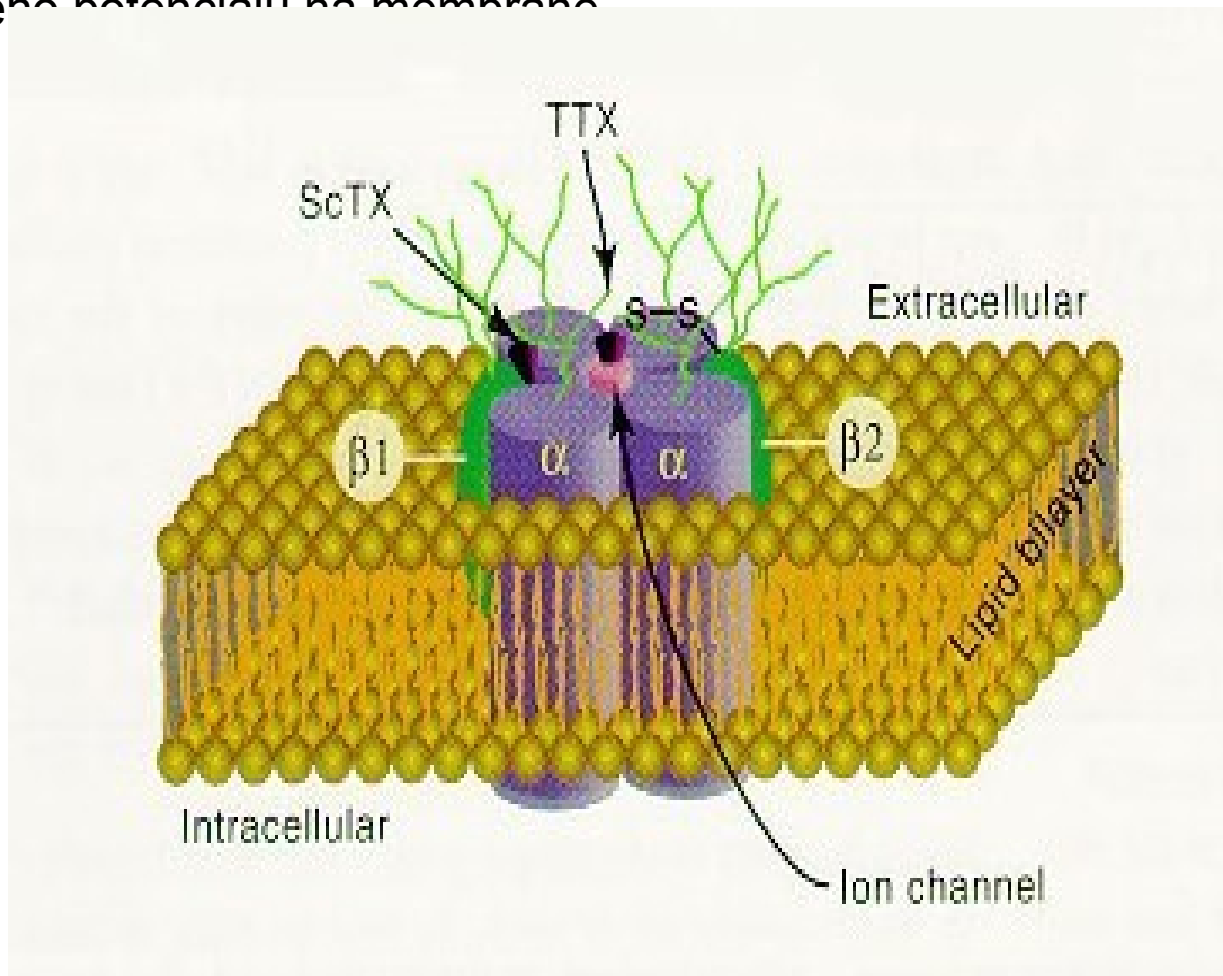


## Spinální



## Obecný mechanismus účinku

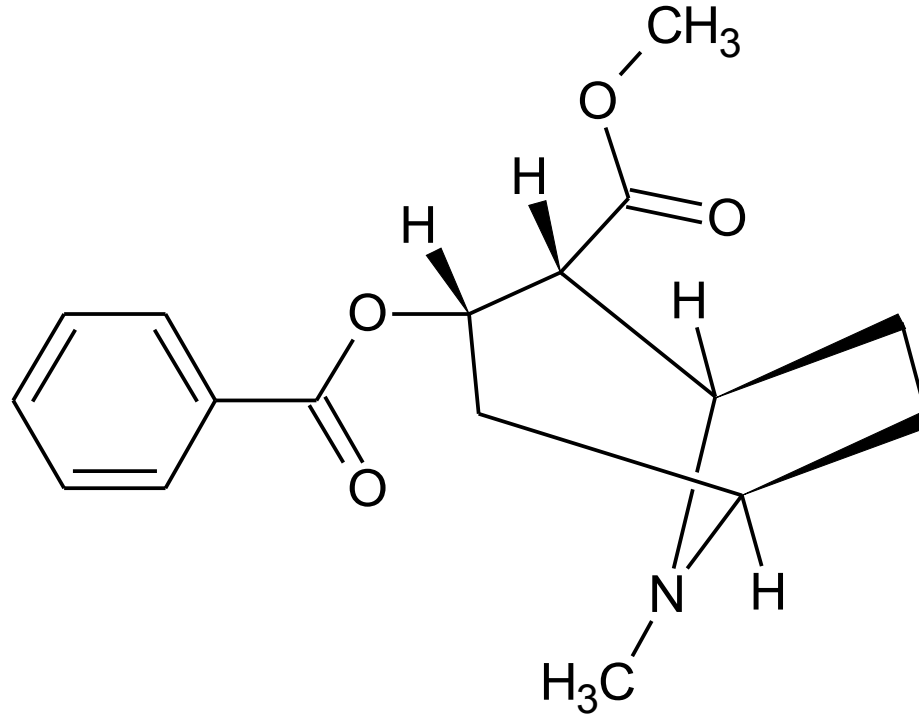
- reverzibilně blokují vedení nervového vzruchu nervovými axony a dalšími buňkami s excitabilními membránami, jež využívají  $\text{Na}^+$  kanálů pro generování akčního potenciálu
- vazba na receptor – sodíkový kanál v buněčné membráně z vnitřní (cytoplazmatické) strany
- účinnost závisí na pH: v kys.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



## Nežádoucí účinky - toxicita

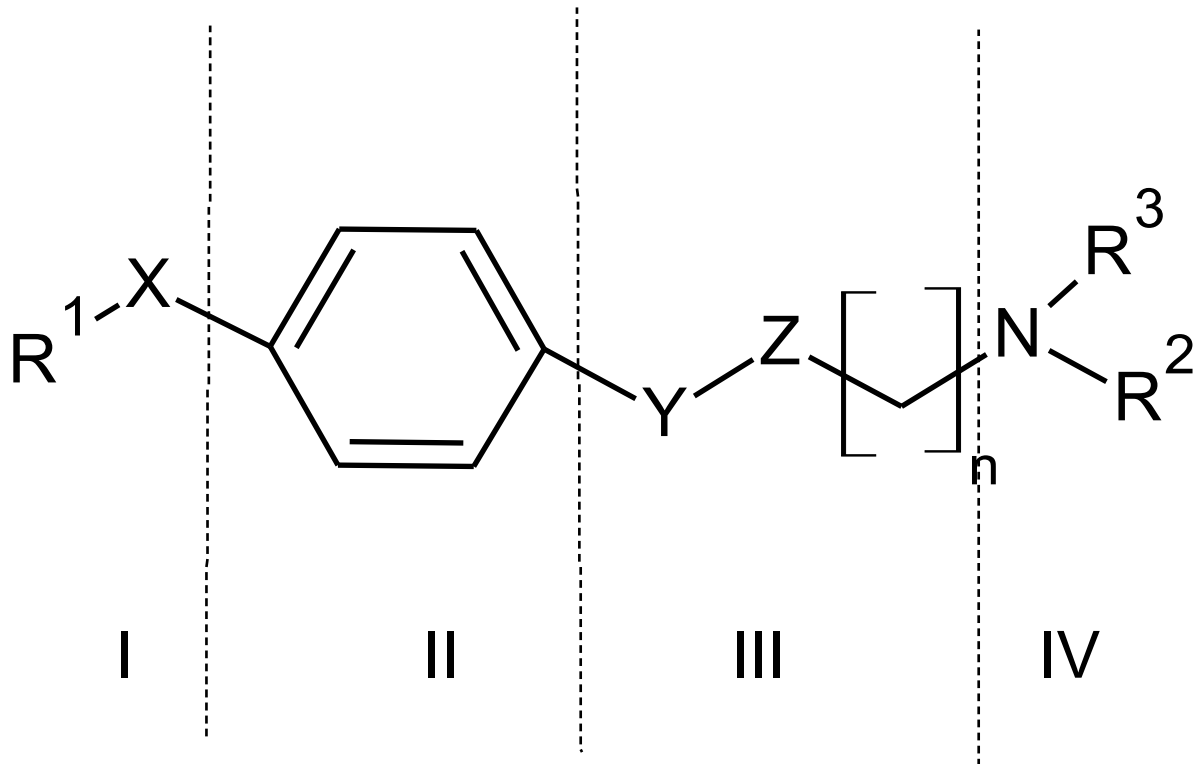
- obecně menší u málo stabilních esterů
- CNS: ospalost, světloplachost, poruchy zraku a sluchu, konvulze; rané příznaky: necitlivost jazyka, kovová chuť
- periferní NS: přechodné neuropatie
- ♥a cévy: snížení síly kontrakce, změny EKG, dilatace arteriol, pokles/reflex. nárůst tlaku
- alergie: estery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

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>: alkyly (R<sup>2</sup>+R<sup>3</sup> mohou být spojeny v nasyceném cyklu)

X: typicky NH

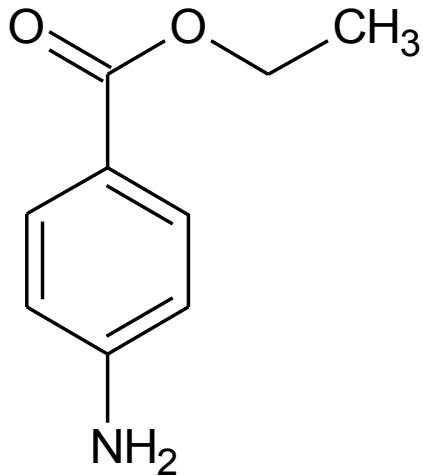
Y-Z: COO, CONH, NHCO, NHCOO



## Rozdělení lokálních anestetik dle struktury

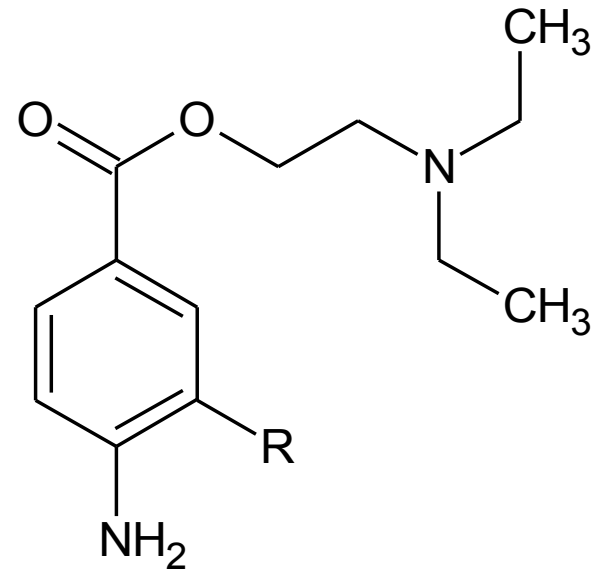
1. Estery
2. Amidy
3. Anilidy
4. Karbamáty

## 1. Estery 4-aminobenzoových kyselin



**benzokain**

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



**R = H prokain**

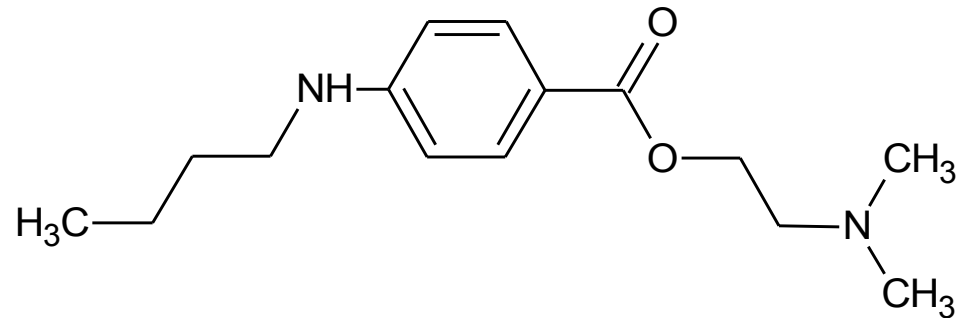
- Alfred Einhorn 1905
- hydrochlorid
- špatně rozpustná sůl s benzylopenicilinem pro depotní podání
- Procaini hydrochloridum* ČL 2009

**R = OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub> oxybuprokain**

- Oxybuprocaini hydrochloridum* ČL 2009

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

## 1. Estery 4-aminobenzoových kyselin

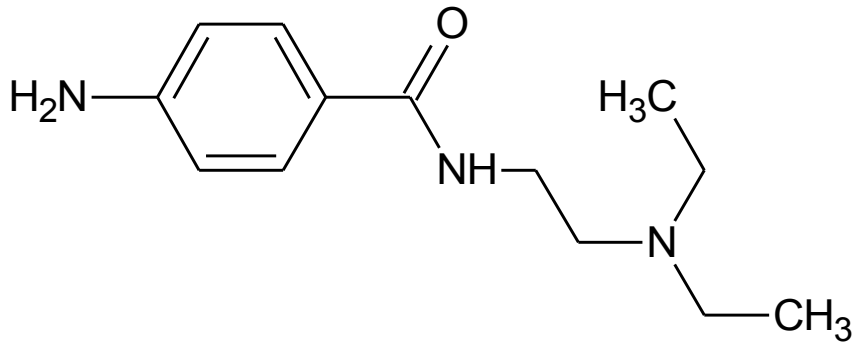


### **tetrakain**

- 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

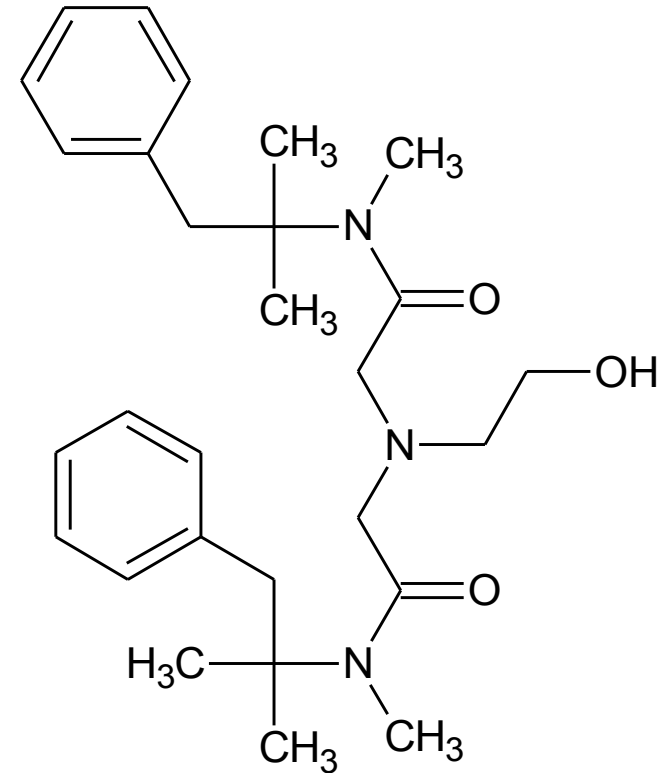
## 2. Amidy

- mnemotechnické pravidlo vysloveného „i“ - zahrnuje i anilidy



### prokainamid

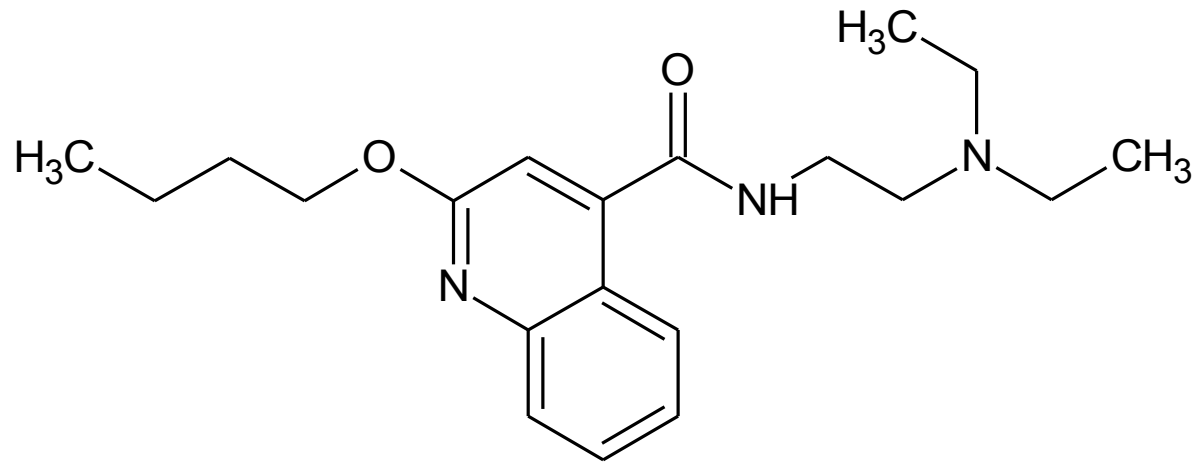
- amidový izosterní analog prokainu
- též antidysrhythmické účinky: amidová vazby stálejší než esterová
- Procainamidi hydrochloridum*  
ČL 2009



### oxetakain

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

## 2. Amidy

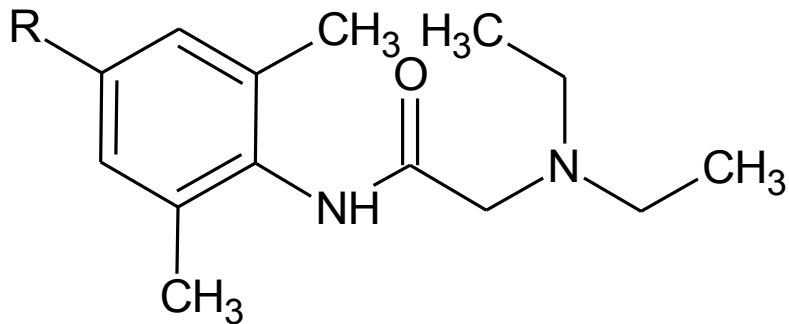


**cinchokain**  
Dibucaine [USP]

### 3. Anilidy

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

#### Bazicky substituované acetanilidy

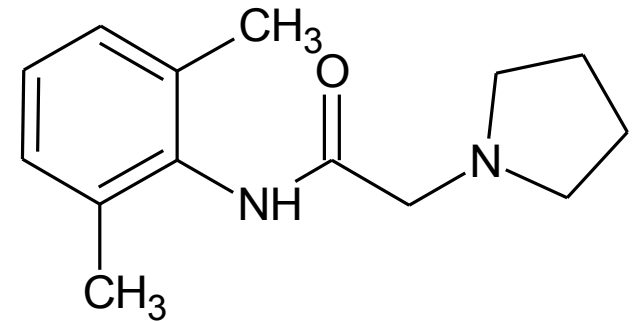


R = H    **lidokain**

- připravil Nils Löfgren 1943
- nejvíce používán; všechny způsoby aplikace
- *Lidocaini hydrochloridum monohydricum* ČL 2009
- tvoří různé hydráty
- Xylocaine<sup>®</sup>

R = CH<sub>3</sub>    **trimekain**

- Mesocaine<sup>®</sup>

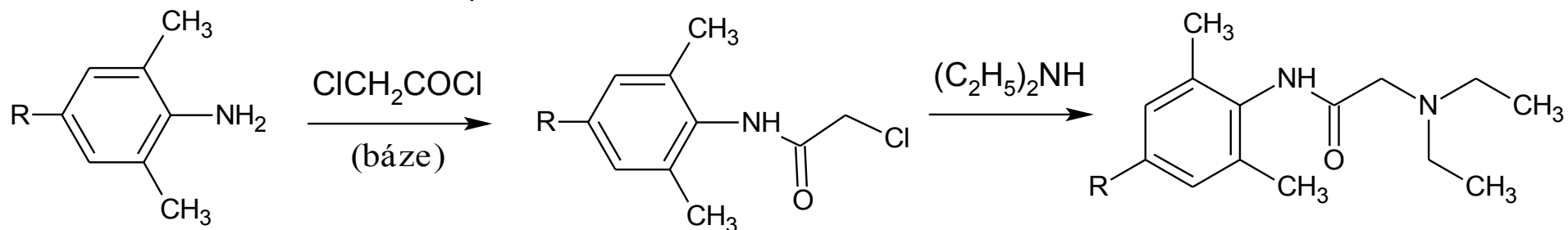


**pyrokain**

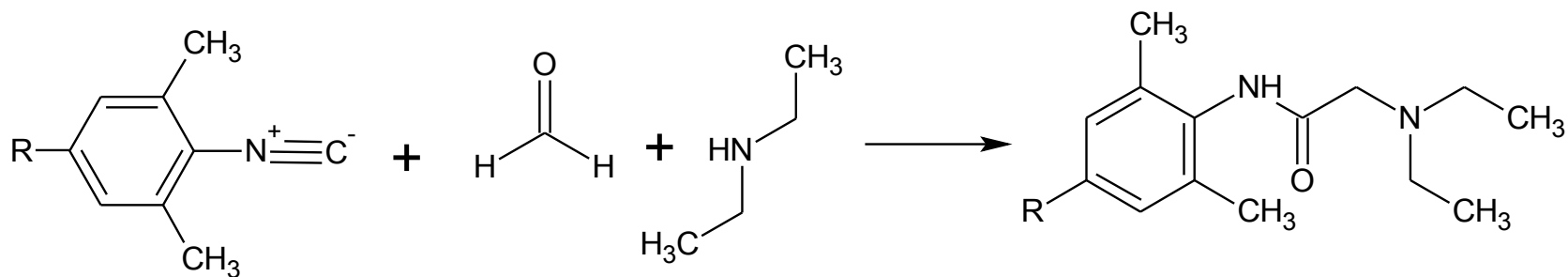
- i jako antidysrytmika

## Syntézy lidokainu a trimekainu

"Klasika" - též na praktiku

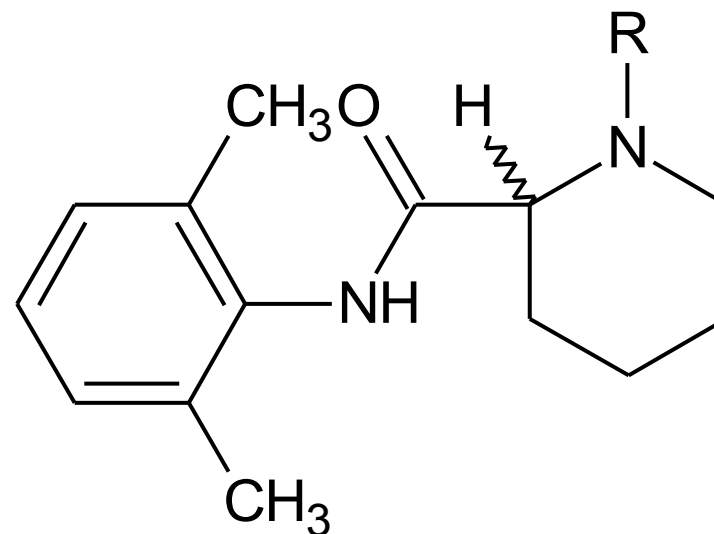
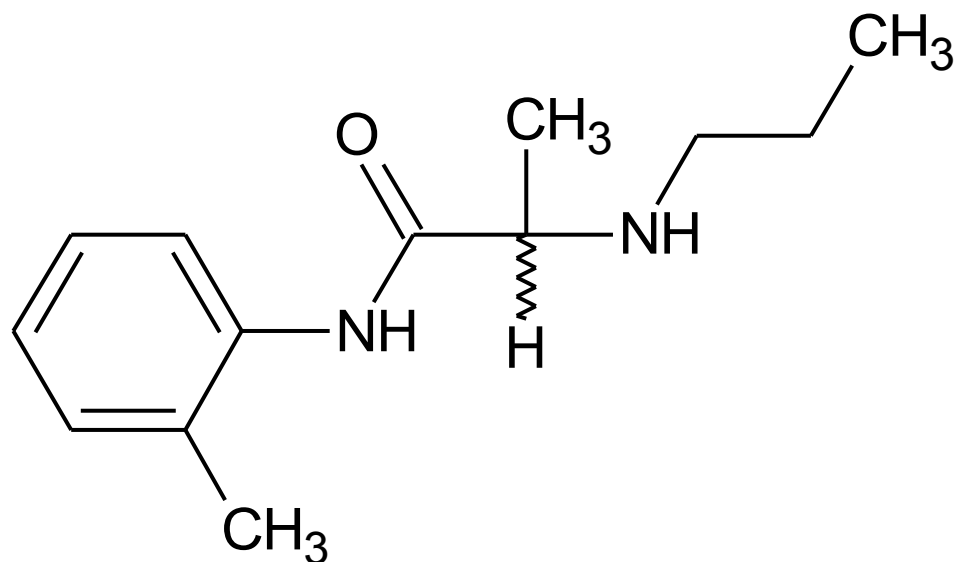


Ugiho kondenzace



$\text{R} = \text{H}$  nebo  $\text{CH}_3$

## Anilidy



R = CH<sub>3</sub>      **mepivakain**

R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>      **ropivakain**

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

R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>      **bupivakain**

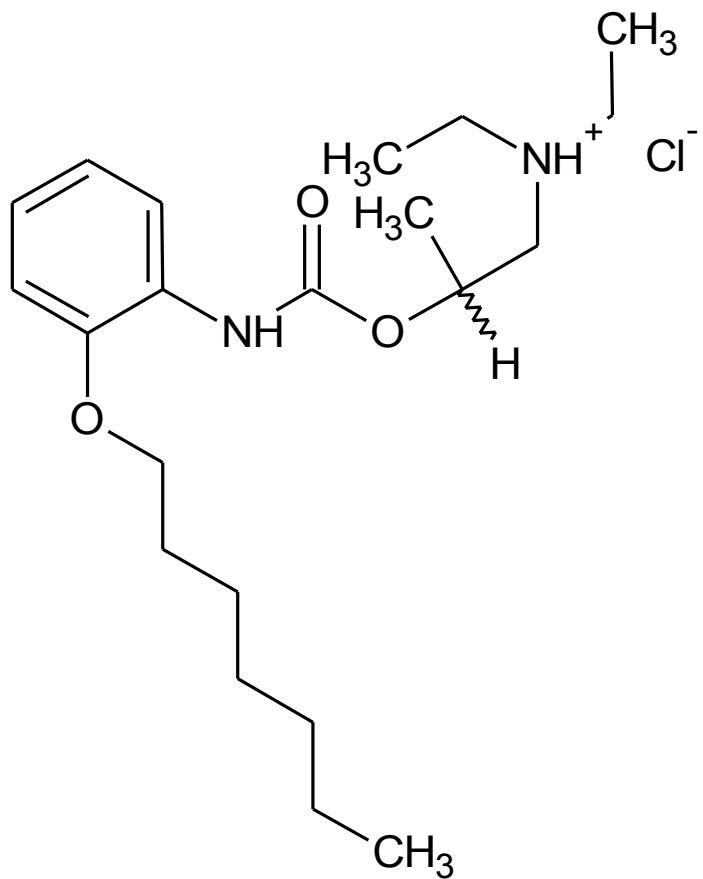
- nejpomaleji hydrolyzován
- (-)-enantiomer méně kardiotoxický, ale též méně účinný a s kratší dobou působení

### **prilokain**

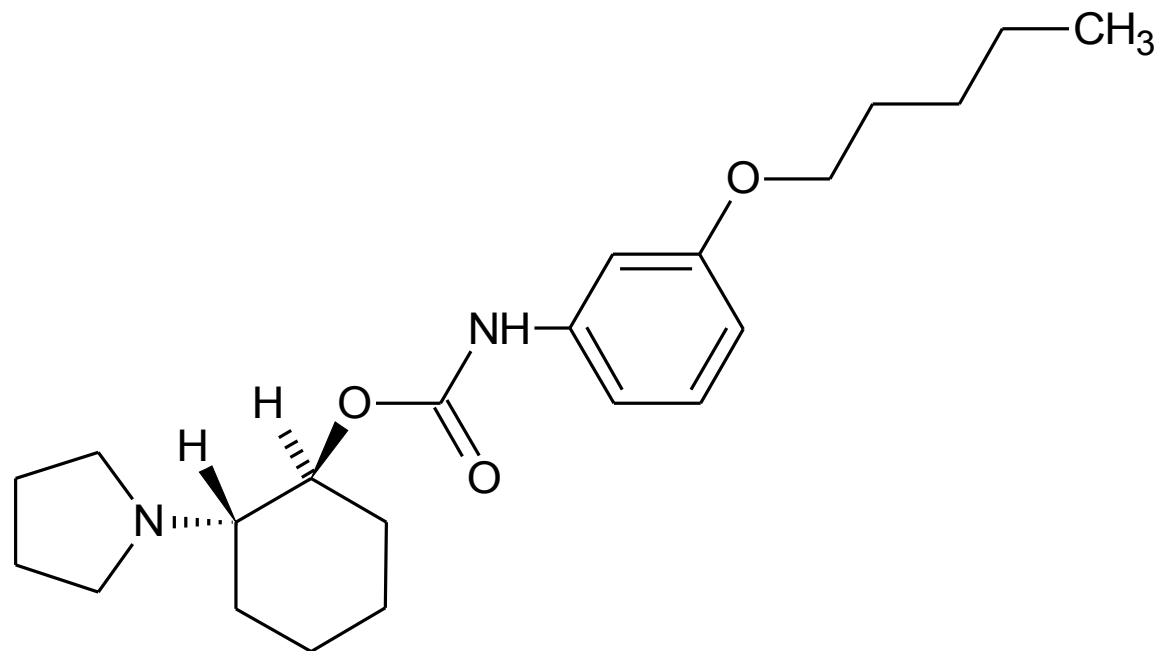
- hydrolyzován nejrychleji z anilidů
- *Prilocaini hydrochloridum* ČL 2009
- NÚ: methemoglobinémie (o-toluidin: Fe<sup>II</sup> → Fe<sup>III</sup>)



#### 4. Karbamáty



**karbizokain**



**trapekain**

syn. pentakain

•též antiulcerózní účinky