

MUNI PHARM

LOKÁLNÍ ANESTETIKA (LA)

- **Reverzibilně** tlumí až blokuje vedení vzruchu senzitivnímu neuronu (*blokáda vzruchu v **afferentních** nervech do CNS*).
- Vyvolávají v blízkosti své aplikace a v oblasti spadající k ovlivněným neuronům místní **znecitlivění** - lokální anestezii.
- Působí i na jiné **excitabilní** struktury, kt. využívají sodíkové kanály pro vznik akčního potenciálu.
- Ovlivňují i percepci jiných podnětů a vjemů → dotyk, chlad, horko, apod.

Podle způsobu a místa aplikace se dělí na:

- **povrchová** - aplikace na **sliznici nebo pokožku** a léčivo difunduje k senzitivním receptorům a k jemnému větvení senzitivních nervů;
- **infiltrační**- aplikované do tkáně určité oblasti blokuje vznik a vedení vzruchů i v **silnějších** nervových vláknech;
- **svodná** - aplikace do bezprostřední blízkosti **nervového kmene** - znecitliví inervovanou oblast;
- **zvláštní druhy svodné anestezie** jsou anestezie **míšní** (spinální - aplikace do páteřního kanálu do prostoru likvoru),
epidurální (lumbální, aplikace k výstupům nervových kořenů) a blokáda vegetativních nervů (**Višněvského** blokáda);
- a **intravenózní** regionální anestezie.

MECHANIZMUS ÚČINKU

Přímá interakce s **napětově závislými sodíkovými kanály** nervových buněk a jejich axonů - **inhibují** vedení vzruchu v periferních nervech

Uzavření kanálu dle Takmana je možná:

- na **vnější** straně membrány axonu biotoxiny (tetrodoxin, saxitoxin),
- vazbou na specifické receptory **uvnitř** kanálu (anestetika esterového, amidového, anilinového typu),
- **narušením** integrity kanálů neiontovými sloučeninami.

MECHANIZMUS ÚČINKU

1. **Excitabilní** membrána (nervové axony, srdeční sval, neuronální buňky) udržují **transmembránový** potenciál -90 až -60 mV.
2. **Excitace** - otevření sodíkových kanálů směrem do buňky (depolarizace (+40mV)).
3. **Inaktivace** sodíkových kanálů a otevření draslíkových.
4. **Repolarizace** - draslík směrem ven z buňky (-95 mV).
5. **Transmembránové** iontové gradienty jsou udržovány Na⁺/K⁺ pumpou

Ve fázi 0 - aktivace sodíkového kanálu. Na^+ pronikají krátkodobě do buňky rychlými sodíkovými kanály, ve menší míře proudí stejným směrem i ionty kalcia **pomalými** kalciovými kanály. Následkem toho dochází ke **vzestupu** akčního potenciálu - **depolarizaci až do kladných hodnot** a uzavření Na^+ kanálu.

Ve fázi 1 (časná repolarizace) **proudí krátkodobě draslík z buňky** a vznikají předpoklady pro návrat klidového potenciálu.

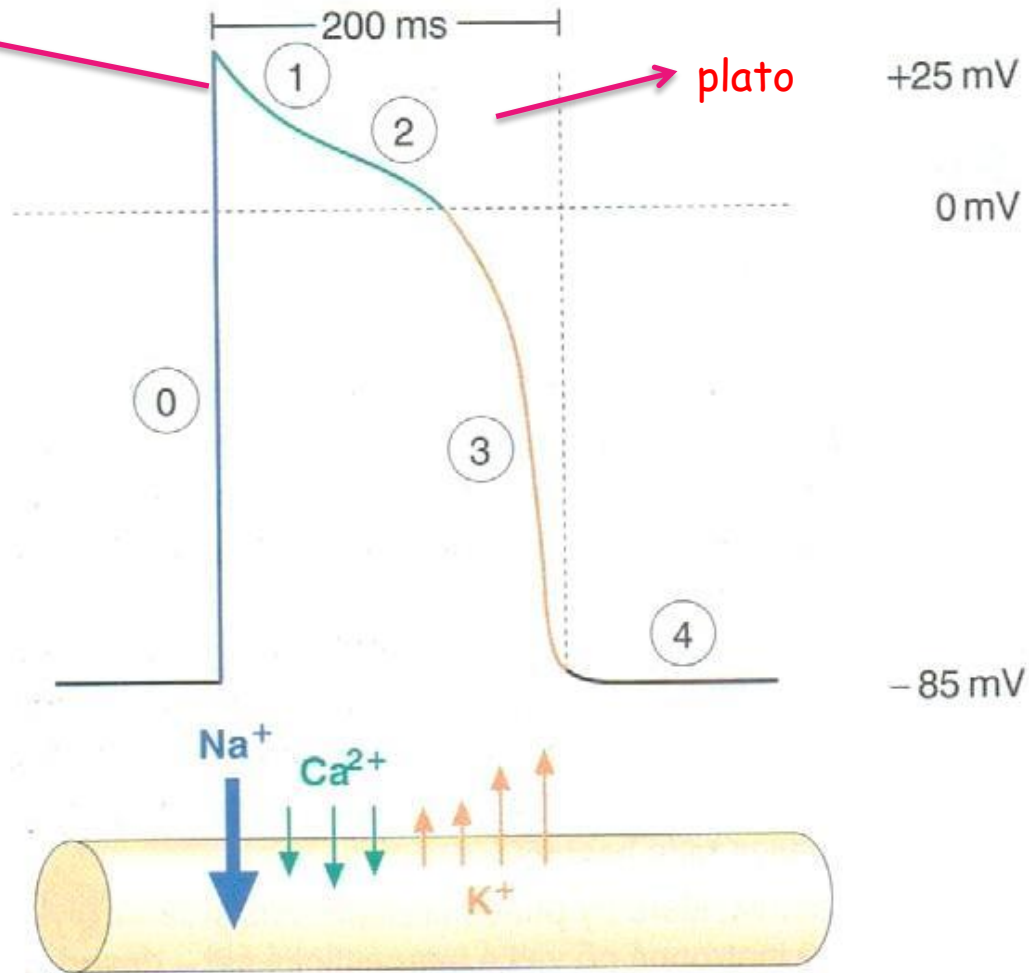
Ve fázi 2 akčního potenciálu, **v období plató**, je depolarizace přerušena a **depolarizace se udržuje zvýšeným průtokem vápníku** do buňky (a chloridů z buňky).

Ve fázi 3 je charakterizována **rychlou repolarizací**, při které se **zvýší výstup K^+** z buněk napětově řízenými draslíkovými kanály a zvyšuje se i výstup chloridových iontů.

Ve fázi 4 se obnovuje původní klidový stav **výstupem natria z buňky** a vstupem kalia do buňky (uplatňuje se $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPasy}$).

Akční potenciál buňky

časná repolarizace

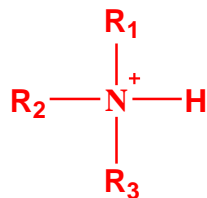


LA neblokují specificky jenom senzitivní nervy, **výrazněji** mohou blokovat i vlákna **motorických** nervů.

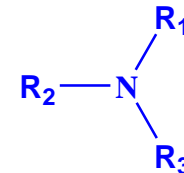
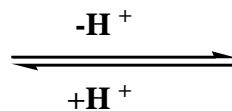
LA působí i vazodilatačně - přidávají se vazokonstrikčně působící látky (nejčastěji epinefrin nebo norepinefrin).

Rychlost nástupu, intenzita a délka účinku LA:

- závisí od fyzikálně-chemických vlastností (lipofilita, disociační konstanta a vazba na bílkoviny).



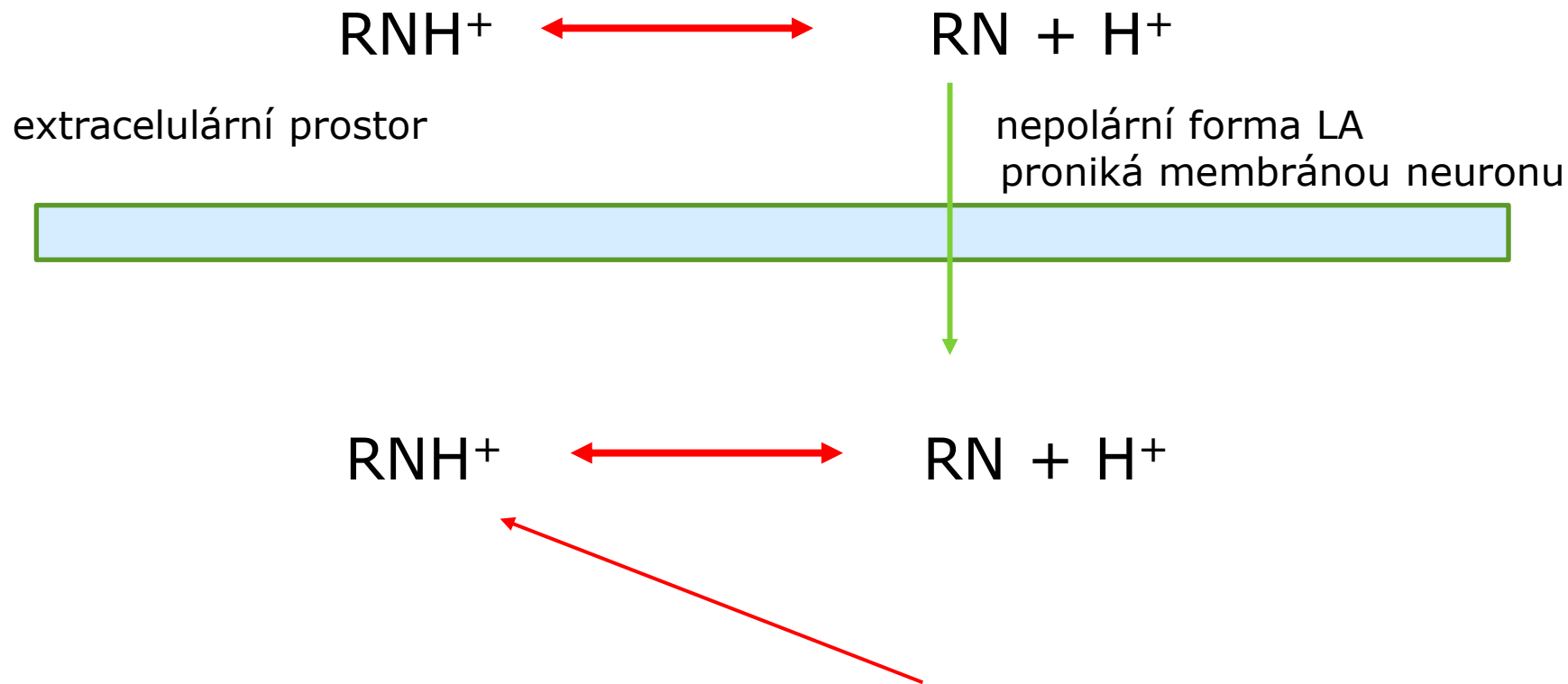
účinná forma



pronikající forma

Optimální hodnoty pKa anestetika se pohybují v rozmezí **7,5 až 9**.

extracelulárně pH zásaditější - převažuje difuzibilní (nepolární, lipofilní) forma LA



intracelulárně pH kyselější - převažuje aktivní (polární) forma LA, která blokuje Na^+ kanál a tím vedení vzruchů neuronem

Ne žádoucí účinky (ovlivnění natriových kanálů **jiných** struktur):

- buňky **CNS** (dráždivý);
- buňky **myokardu** (tlumivý účinek);
 - a alergické reakce.

Farmakokinetika LA

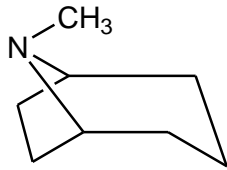
Absorpce závisí na koncentraci v místě vpichu, dávce, fyz.-chem. vlastnostech LA , na prokrvení, na přítomnosti vazokonstrikční přísady

Distribuce - v celém organismu, depozice v tukové tkáni, amidy - silná vazba na plazmatické bílkoviny

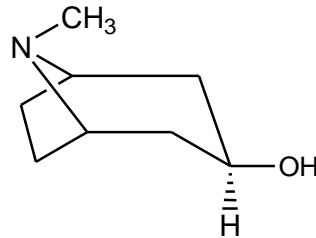
Metabolizace - plazmatickými esterázami - rychleji (esterová LA) - v játrech za účasti CYP450 - pomaleji (amidová LA)

Exkrece metabolitů ledvinami

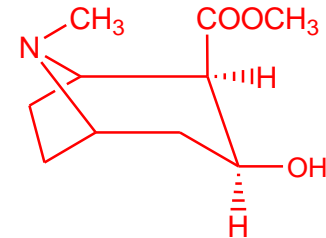
BAZICKÉ ESTERY



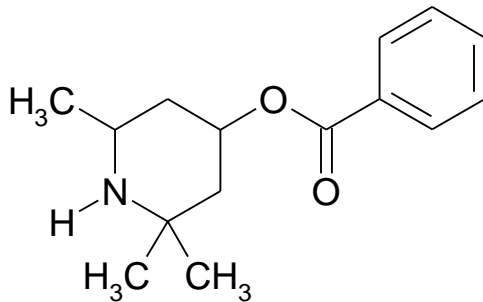
tropan



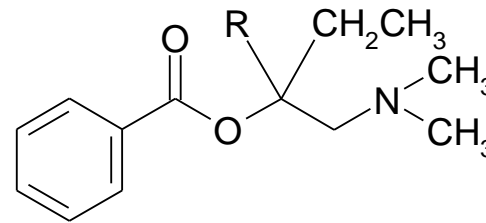
pseudotropin



methylekgonin



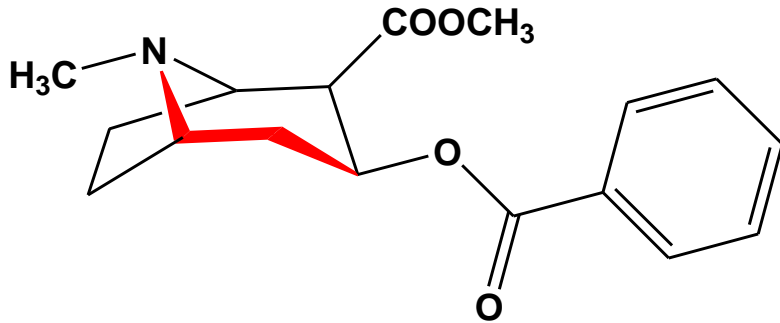
betakain



R = —CH₃ **amylokain**

R = —CH₂N(CH₃)₂ **amydrikain**

Kokain - tropanový alkaloid listů jihoamerického keře *Erythroxylon coca*



Koller 1884 – LA při operacích oka

Výhradně jako **povrchové** anestetikum v oftalmologii (z terapie **vyřazen**)

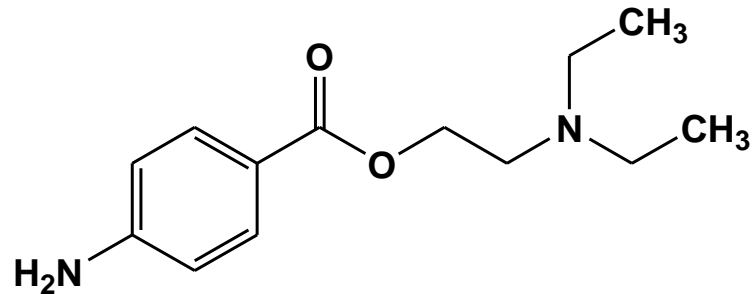
Další účinky:

- působí jako **nepřímé** sympatomimetikum (blokuje **zpětný** příjem biogenních aminů do nervových zakončení v mozku - dopaminu, noradrenalinu a serotoninu);
- **centrálně** jako euforizující látka s vysokým rizikem vyvolání závislosti **psychické**;
- a podléhá **ustanovení** o **omamných** látkách.

Následky dlouhodobého užívání:

- postižené osoby trpí **podrážděností**, bolestmi hlavy, **depresivními** náladami, snížením schopnosti se **koncentrovat**;
- fyziologické poruchy (následkem LA a vazokonstrikčního efektu dochází k **poškození** nosní sliznice a tkáně);
- představuje značnou zátěž pro **kardiovaskulární systém**, droga vyvolává hypertenzi, tachykardii, může způsobovat arytmiie;

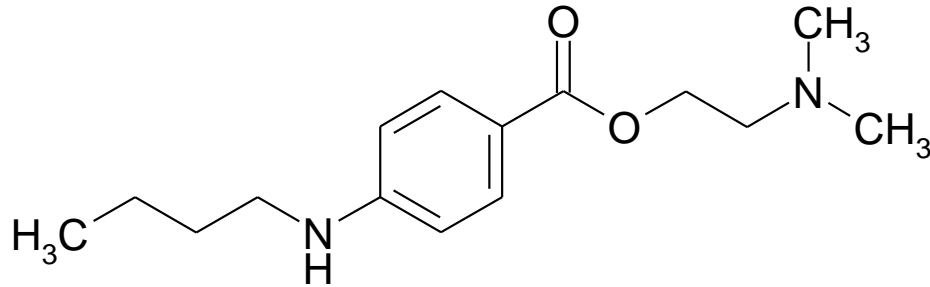
Prokain



Indikace: u **všech** druhů anestezie s výjimkou **povrchové**, kde je málo účinný, účinkuje krátkodobě.

- Účinkuje **slabě** vazodilatačně, je rychle vstřebán a metabolizován.
- U infiltrační a svodné anestezie k **protrahování** účinku se doporučuje přísada **vazokonstričního** epinefrinu a norepinefrinu.

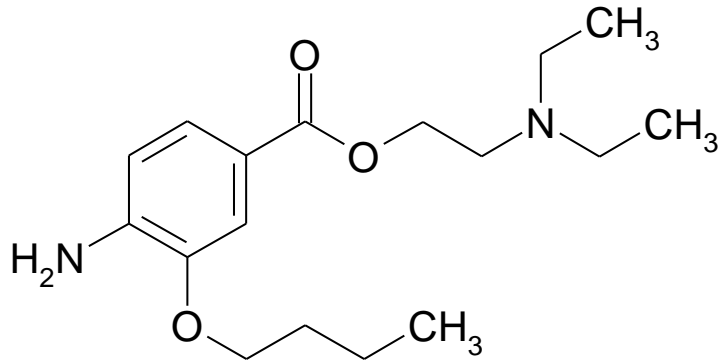
Tetrakain



- 10x **vyšší** aktivita i délka účinku v porovnání s prokainem.
- Jeho toxicita je vyšší.

Indikace: povrchové anestetikum ve stomatologii a otorinolaryngologii.

Oxybuprokain

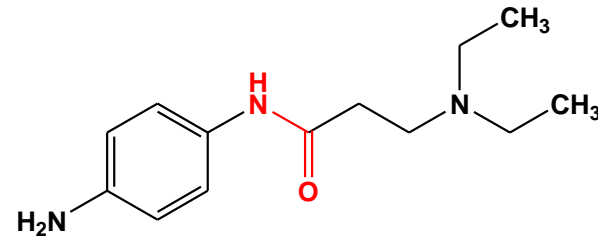
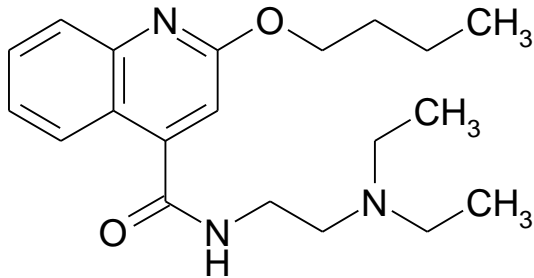


Povrchové anestetikum je 15x **účinnější** než prokain.

Indikace: otorinolaryngologie, oftalmologie, kde je oblíbený pro **rychlý** nástup účinku.

BAZICKÉ AMIDY

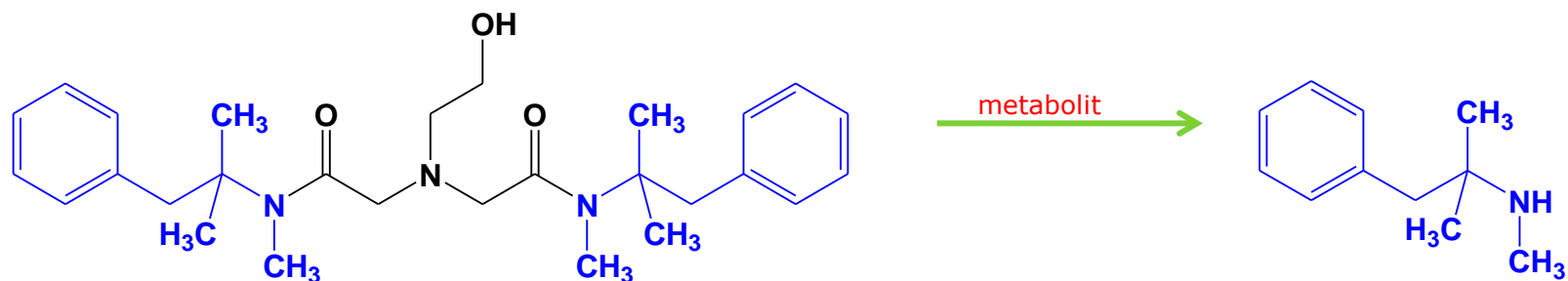
Cinchokain - patří mezi LA s dlouhým účinkem.



procainamid

Účinek: působí u všech druhů anestezie, pro **vysokou** toxicitu se však používá jen jako **topické anestetikum** v **kombinovaných** přípravcích u hemeroidů, análních fisur, pruritu a v otorinolaryngologii u zánětlivých onemocnění ucha a dutiny ústní.

Oxetakin



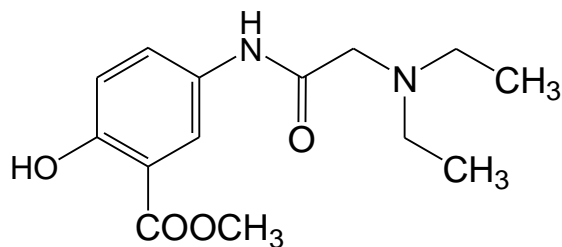
mefentermin

Účinkuje i v **kyselém** prostředí žaludku, jako slabá báze není ionizován.

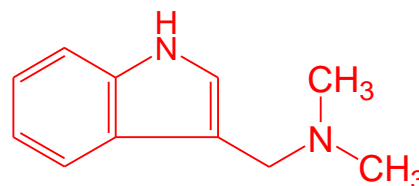
Indikace: je **slizničním** anestetikem, v kombinovaných přípravcích s antacidy u bolestivých **dyspesií** a peptických a duodenálních vředů.

BAZICKÉ ANILIDY

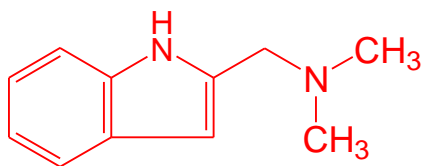
Prvním anestetikem v této skupině byl v roce 1900 syntetizovaný **NIRVANIN** - pro silnou místní **dráždivost** jako alternativa za kokain byl **nepoužitelný**



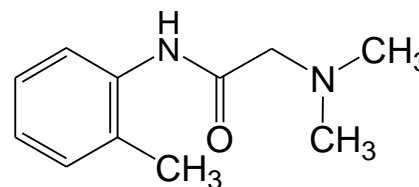
NIRVANIN



gramin(alkaloid)



I (polohový izomer graminu)



II (anestetikum)

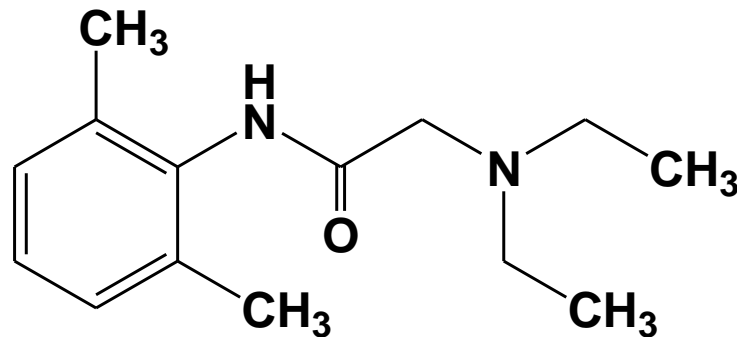
BAZICKÉ ANILIDY

Široký rozsah účinku u **všech druhů** anestezie

Minimálními **vedlejšími** projevy

Vedoucí postavení mezi lokálními anestetiky

Lidokain - nejužívanější anestetikum

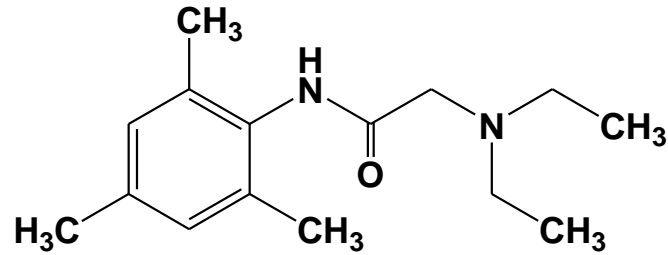


Indikace: povrchová, infiltrační i svodná anestezie - **rychlý** nástup účinku.

Parenterálně aplikován je **antiarytmikem** u síňových arytmií.

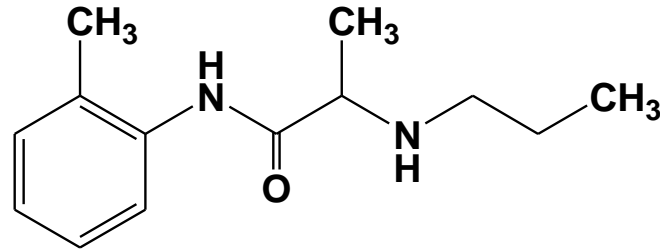
Přípravky: **jednosložkové** - otorinolaryngologie, **kombinované** - rektální anestetikum u hemoroidů, dermatologie, otorinolaryngologie.

Trimekain



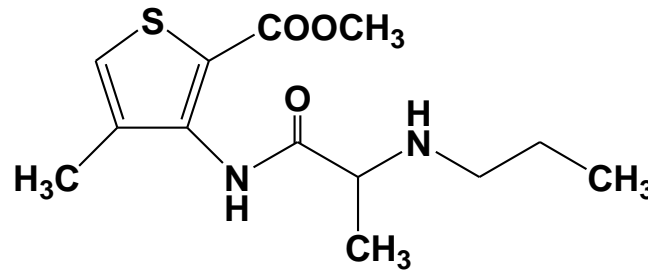
Indikace: jako anestetikum u všech druhů anestezie (povrchové, infiltrační i svodné) a též jako antiarytmikum.

Prilokain



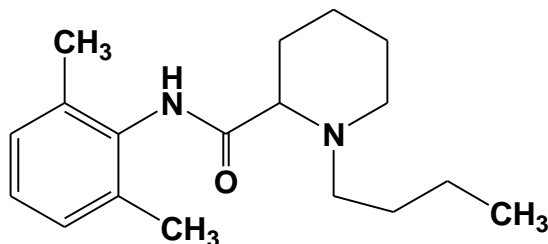
Indikace: jako **povrchové** a **infiltrační** anestetikum, ve stomatologii v kombinaci s vazokonstrikčním epinefrinem.

Artikain



Indikace: - je **infiltračním** a **svodným** anestetikem, jako povrchové anestetikum je slabě účinný, ve stomatologii v kombinaci s vazokonstrikčním epinefrinem.

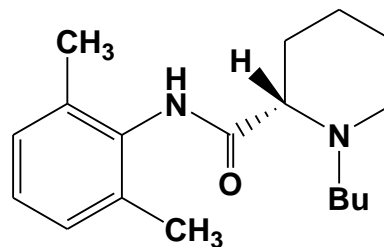
Bupivakain



Ve srovnání s lidokainem účinkuje zhruba 4x **silněji** a má přibližně 2x delší účinek.

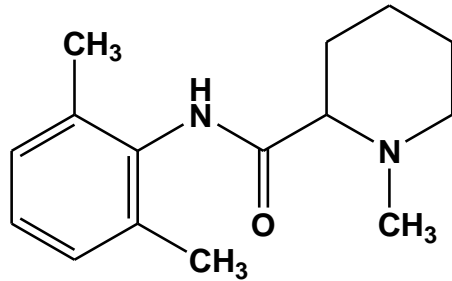
Nežádoucí **vedlejší** projevy mohou být bradykardie.

Levobupivakain, (S)-(-)-izomer

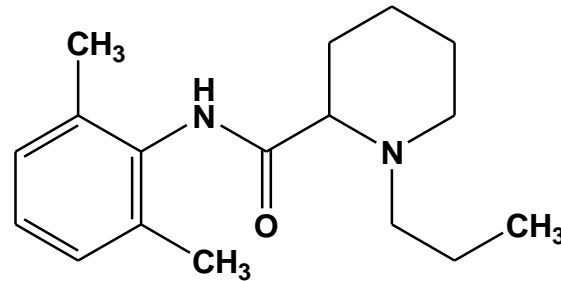


Indikace: dlouhodobé anestetikum u různých anestezií, především svodné a epidurální. Nežádoucí vedlejší účinky jsou méně výrazné.

Mepivakain



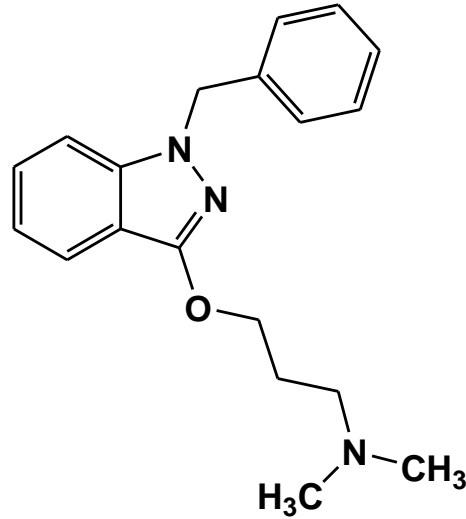
Ropivikain



Mepivakain - je infiltračním a svodným anestetikem se středně dlouhým účinkem, **vhodný** je pro stomatologii a stomatochirurgii.

Ropivikain - je dlouhodobé infiltrační anestetikum na potlačení pooperačních bolestí a **epidurální** anestetikum (znecitlivění nervů oblasti břicha a pánve) při chirurgických zákrocích včetně císařského řezu, je méně kardiotoxické než bupivakain

Bezydamin - má protizánětlivé, lokální anestetické, mírné baktericidní a fungicidní vlastnosti.



Indikace: pro symptomatickou léčbu bolesti a podráždění v ústech a krku, například při bolestech v krku.