



## *Интегрисане академске студије фармације*

### В20: Фармацеутска хемија 2

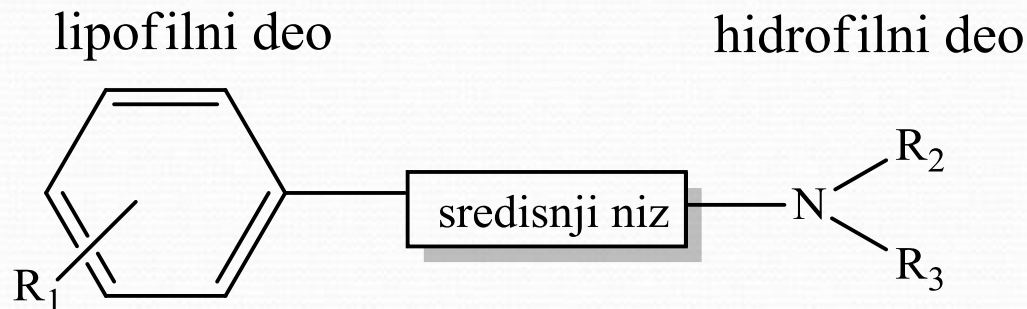
#### *14. Локални анестетици*

доц. др Милош В. Николић

# Локални анестетици

- Реверзибилна парализа периферних сензитивних нерава и пролазна неосетљивост на месту примене при очуваној свести.
- Блокирају канале за  $\text{Na}^+$  са цитоплазматске стране
- Прво блокирају немијелинизирана и слабо мијелинизирана нервна влакна, а касније дебела потпуно мијелинизирана влакна
- Губи се осећај бола и топлоте, осећај додира и моторичке функције најчешће остају очувани

# Локални анестетици - SAR



- Већина локалних анестетика структурно се састоји из:
  - 1) Липофилног прстена који може бити супституисан
  - 2) Средишњи низ различите дужине који обично садржи естар или амид
  - 3) Амино групе која је обично терцијарна

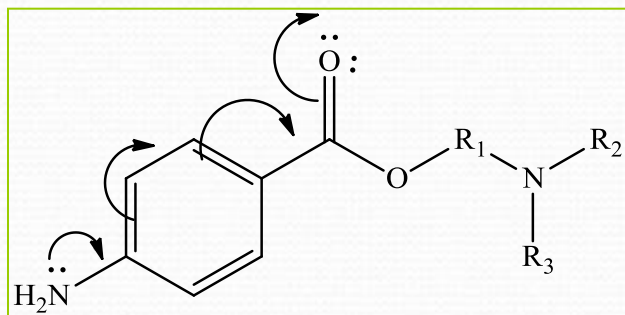
# Локални анестетици - SAR

- **Липофилни део:** ароматичан, карбоцикличан или хетероцикличан прстен
- Супституенти на ароматичном прстену могу да повећају липофилност и да утичу на дејство.
- Супституција ароматичног прстена аминокетом електрон-донорским групама у *o*- и *p*- положају појачава активност — аминокет група (прокаин), алкил аминокет (тетракаин), алкокси група (пропоксикаин).
- Електрон-донорске групе делују својим резонантним и индуктивним ефектом и појачавају електронску густину ароматичног прстена и појачавају дејство.
- Ако се групе налазе у *m*- положају утицај на активност је мањи јер изостаје резонантни ефекат. Електрон-акцепторске групе ( $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}$ ,  $-\text{CN}$ ) у *o*- и *p*- положају смањују активност.

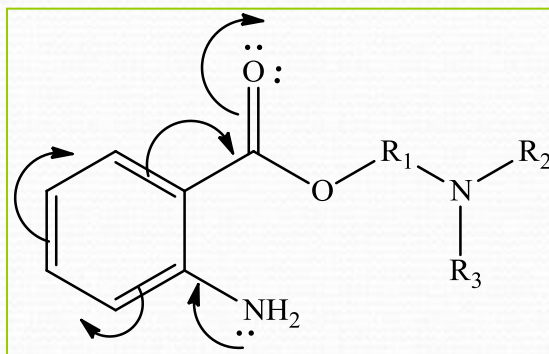


# Локални анестетици - SAR

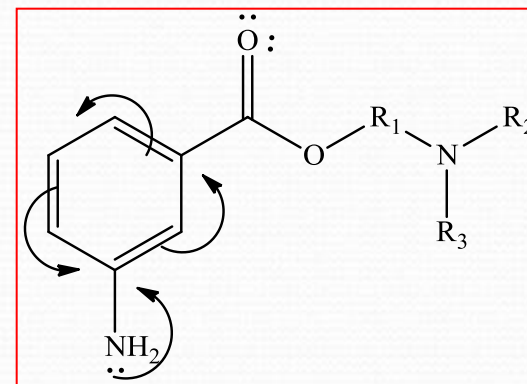
- Електрон-донорска група повећава поларизацију карбонилне групе



*p*-

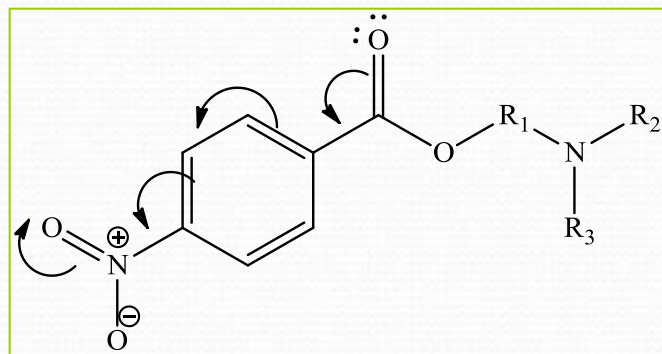


*o*-

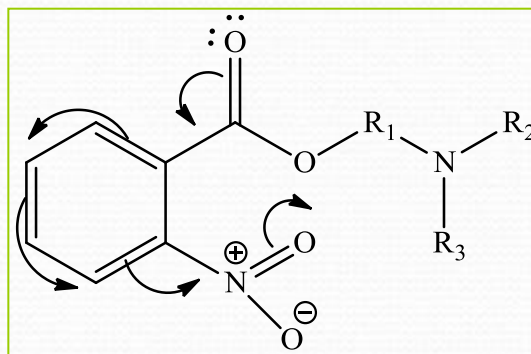


*m*-

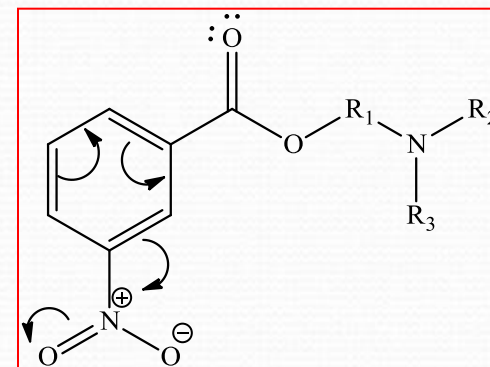
- Електрон-акцепторска група смањује поларизацију карбонилне групе



*p*-



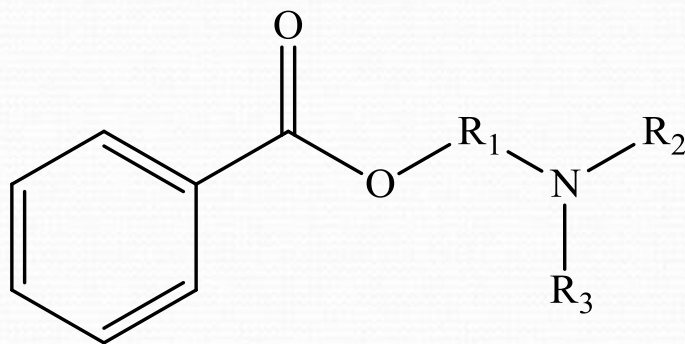
*o*-



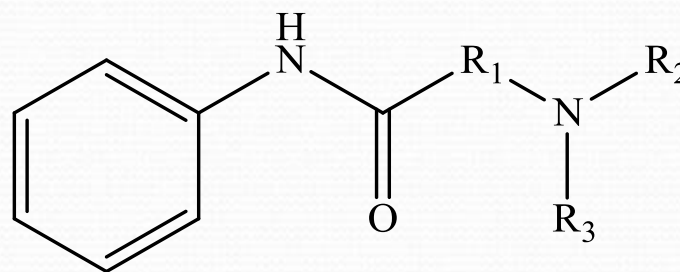
*m*-

# Локални анестетици - SAR

- **Средишњи низ:** Две најзначајније групе локалних анестетика су аминоестри и аминоамиди (анилиди).



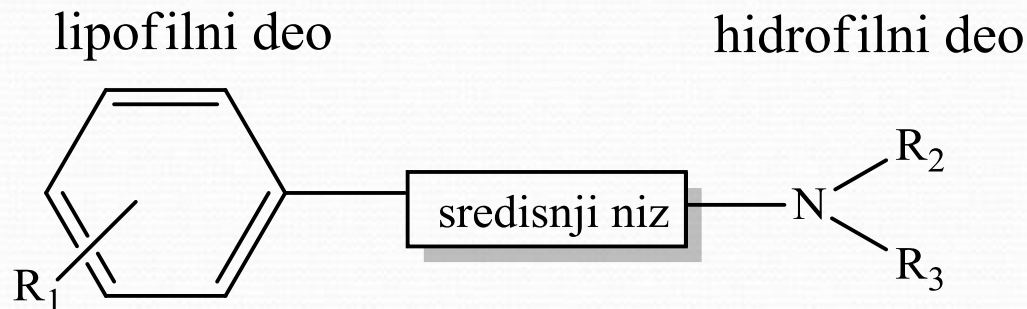
аминоестри



аминоамиди

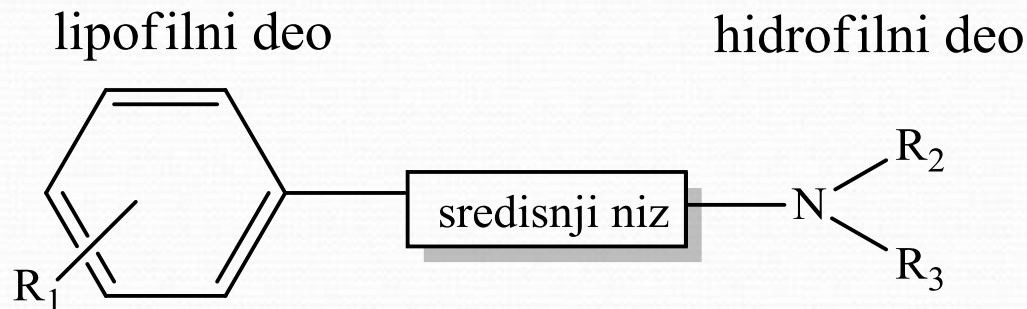
Амиди су *in vivo* стабилнији од естара, метаболишу се у јетри дејством микрозомалних ензима и имају дуже дејство. Естри су подложни хидролизи, метаболишу се у плазми и ткивним течностима дејством естераза и имају краће дејство. Чешће изазивају алергијске реакције.

# Локални анестетици - SAR



- Естарска и амидска група су удаљене од хидрофилног дела молекула угљоводоничним низом кога чине 1-3 C атома.
- Изомеризацијом средишњег низа нарочито у близини естарске (меприлкаин) или амидне групе (прилокаин) повећава се стабилност према хидролизи и продужава дејство.
- Продужењем средишњег низа смањује се активност!

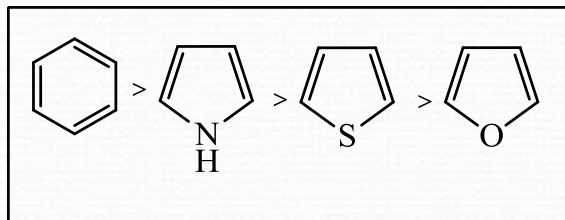
# Локални анестетици - SAR



- Хидрофилни део чини терцијарни амин који омогућава грађење соли са минералним киселинама
- Терцијарни амини су погоднији од секундарних, мање иритирају ткиво мада делују краће.
- Терцијарна група је у физиолошким условима протонована па се локални анестетик у протонованом облику везује за рецептор.



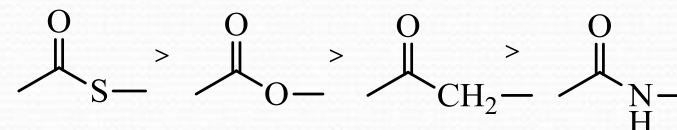
# Локални анестетици - SAR



Znacajno za stabilnost

Odredjuje duzinu delovanja  $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{O}- < \text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{S}- < \text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}- < \text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$

Aktivnost



Lipofilni deo

sredisnji deo

hidrofilni deo

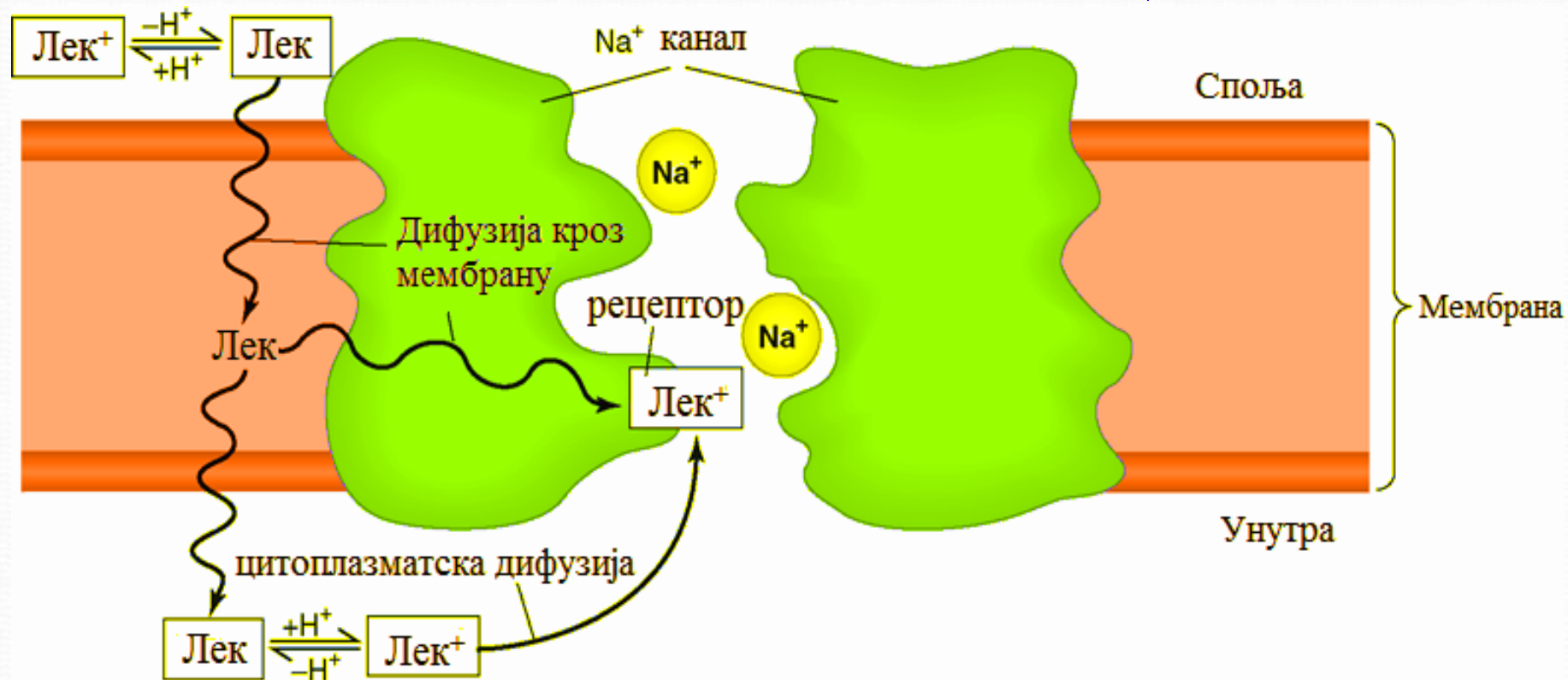
Elektron-donorske grupe u o-i p-povecavaju aktivnost. Elektron-akceptori smanjuju aktivnost

Najcesce tercijarni amin (pirolidin, piperidin, morfolin).  $\text{pK}_a = 7,5-7,9$  Jonizovan na fizioloskom pH

optimalno 2-3 C atoma

Uvodjenje  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{O}$  izmedju fenil i karbonilne grupe smanjuje mogucnost gradjenja cviter jona pa smanjuje aktivnost. Amidna grupa zadrzava mogucnost gradjenja cviter jona

# Локални анестетици



Слабе базе. На физиолошком рН локални анестетици се налазе у равнотежи протонованог и непротонованог облика. Молекули анестетика могу проћи кроз ћелијску мембрану само у непротонованом облику. Када се нађу у ћелији локални анестетици се као слабе базе протонују и у тако јонизованом облику не могу изаћи из ћелије.

# Локални анестетици

- Активност локалних анестетика зависи од:
  - ✓ Липофилности
  - ✓ Везивања за протеине плазме
  - ✓ Процента јонизација на физиолошком рН
  - ✓ Вазодилатације
  
- Идеалан локални анестетик:
  - ✓ реверзибилно блокира нервну проводљивост
  - ✓ није системски токсичан
  - ✓ има брз почетак десјтва
  - ✓ растворљив је води
  - ✓ водени раствори су стабилни

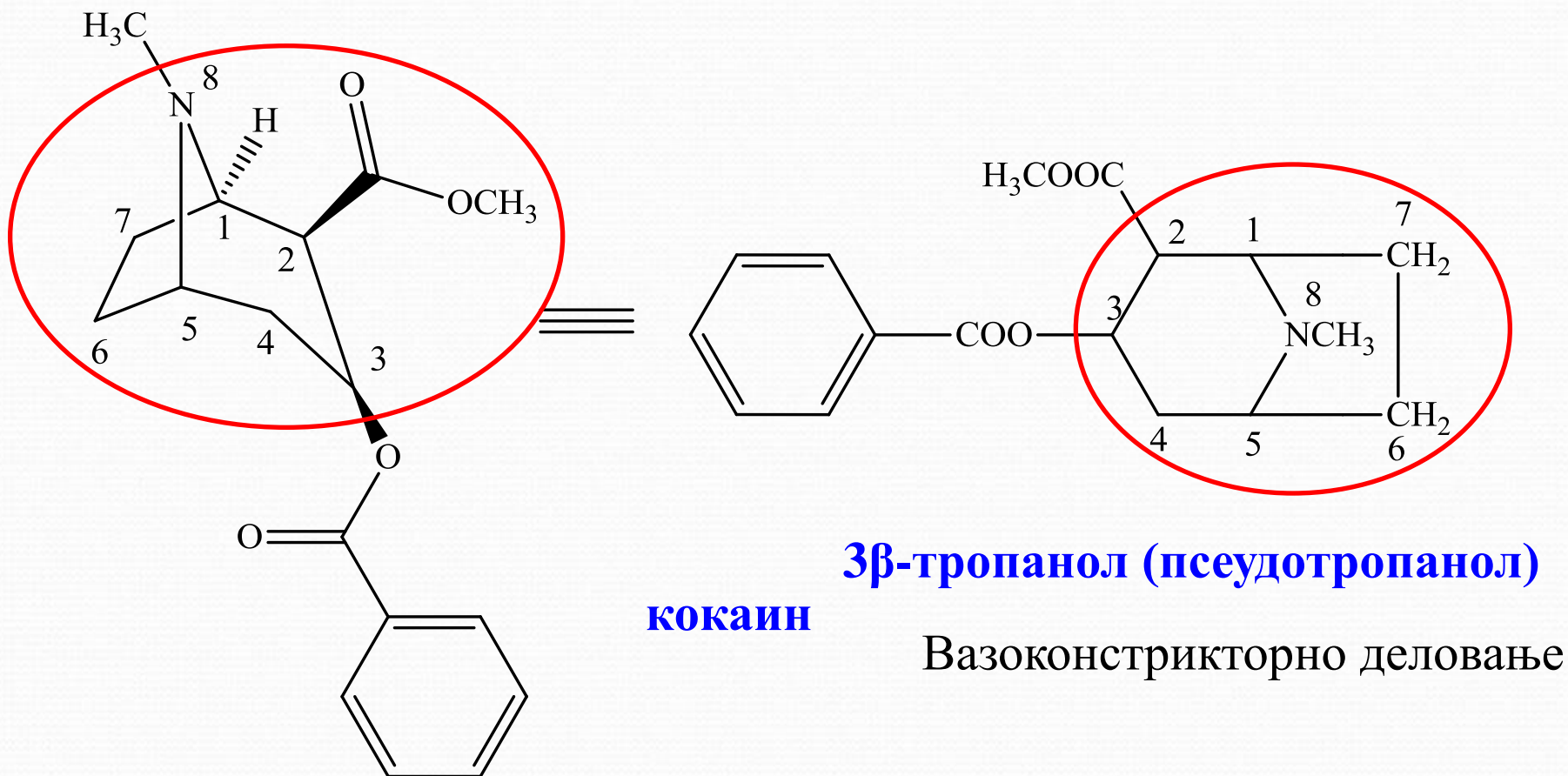
# Локални анестетици

- **Аминоестри:** бензокаин, прокаин, хлорпрокаин, тетракаин, пропоксикаин, бутакаин, тетракаин, меприлкаин
- **Аминоамиди:** лидокаин, мепивакаин, етидокаин, бупивакаин, прилокаин, левобупивакаин, ропивакаин, прокаинамид, дибукаин, артикаин
- површинска анестезија
- инфилтратациона анестезија
- спроводна анестезија
- спинална анестезија
- епидурална анестезија



# Природни локални анестетик

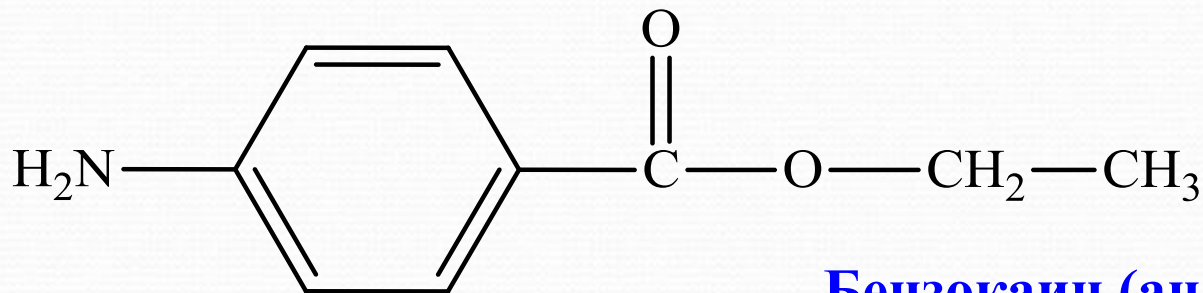
- **Кокаин**,  $pK_a = 8,4$  употребљен у офталмологији 1884. године
- Блокира процес преузимања норадреналина у пресинаптички завршетак („преузимање 1”)
- Блокира  $Na^+$  канале у мембрани неурона



# Локални анестетици

## Аминоестри

- **Бензокаин** – јединствене структуре, не садржи терцијарни амин, слаба база  $pK_a = 3,5$ , на физ. рН присутан у нејонизованом облику.
- Водени раствор реагује **кисело** због хидролизе, болне ињекције, не користи се парентерално.
- Површински локални анестетик

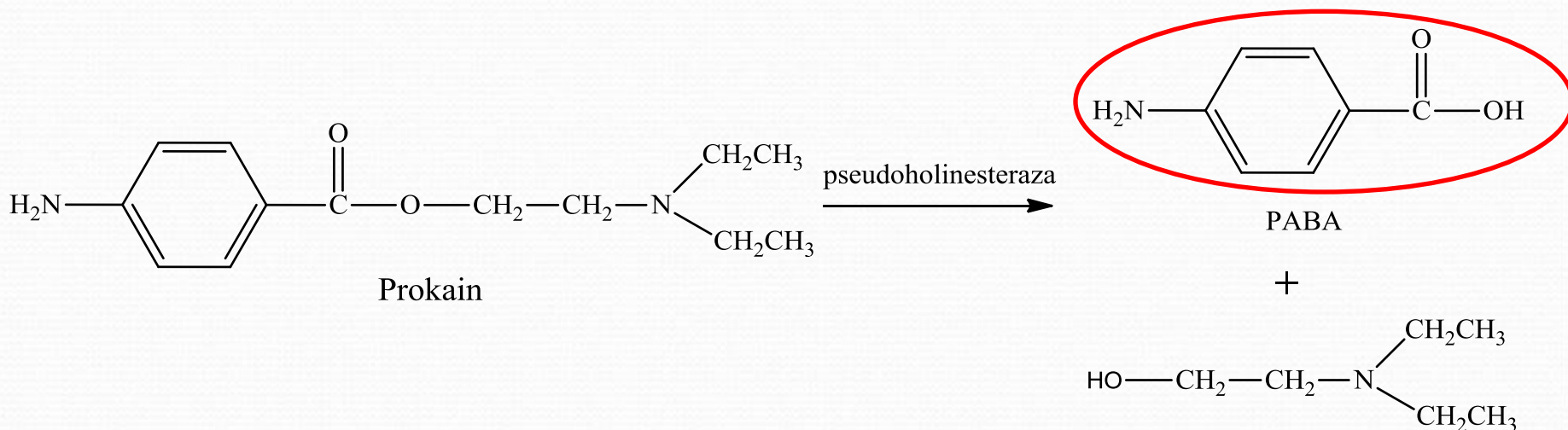


**Бензокаин (анестезин)**

# Локални анестетици

## Аминоестри

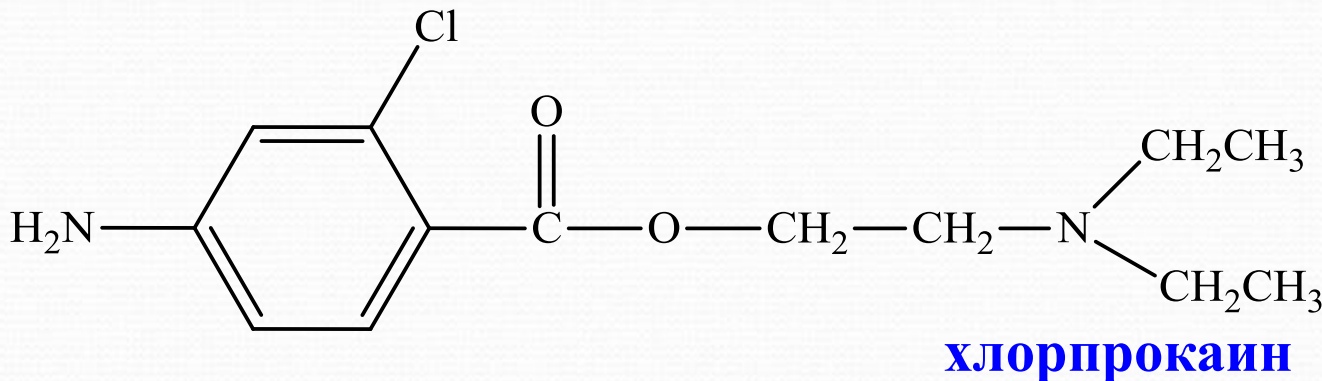
- Естерификацијом 4-аминобензоеве киселине диетиламиноетанолом настаје прокаин
- Јача база,  $pK_a = 8,8$ , може да гради растворљиве соли хидрохлориде које реагују неутрално, парентерална примена
- Не користи се топикално, не пролази кроз липидне мембране
- Инфилтративни агенс за анестезију мукокутаних мембрана
- Алергијске реакције због присуства ПАВА



# Локални анестетици

## Аминоестри

- 2-хлоросупституцијом прокаина добијен је **хлорпрокаин**.
- Због - I ефекта хлора помера се електронска густина са карбонилног C атома у прстен, па лакше долази до хидролизе естра – бржи метаболизам,  $T_{1/2} = 25$  секунди
- анестезија мукокутаних мембрана и епидурална анестезија

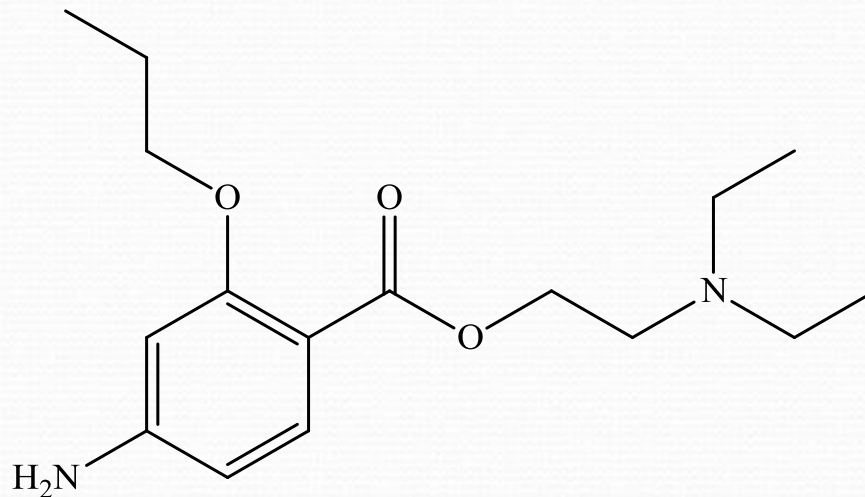




# Локални анестетици

## Аминоестри

- Аналог прокаина који у *o*-положају садржи пропилокси радикал, електрон-донорску групу која повећава липофилност, смањује електрофилност карбонилног угљеника и стабилизује естарску везу.
- Има дуже дејство од прокаина.

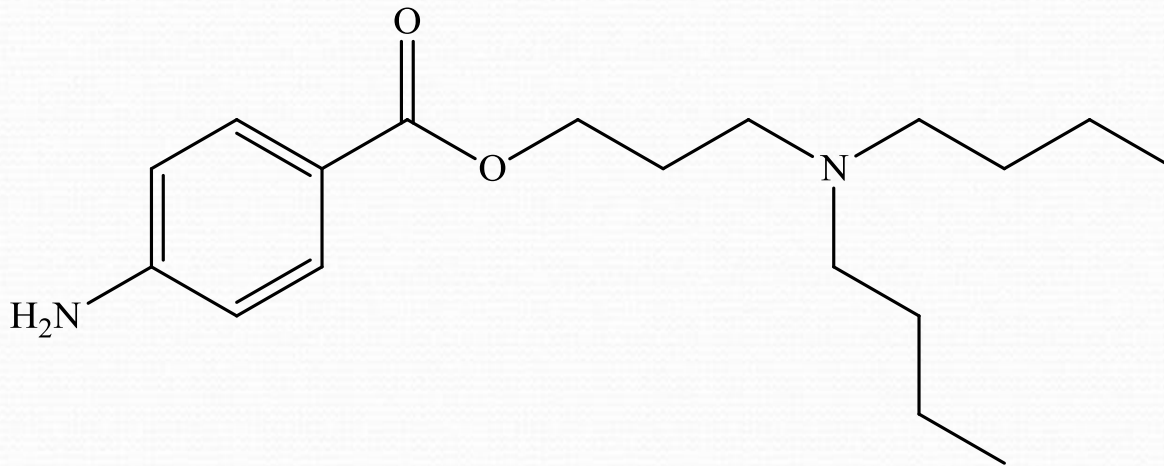


**пропоксикаин**

# Локални анестетици

## Аминоестри

- **Бутакаин** је естар дибутиламино пропанола и 4-аминобензоеве киселине.
- Радикал од 3 С атома у средишњем низу и дибутил радикал терцијарног амина повећавају липофилност једињења.

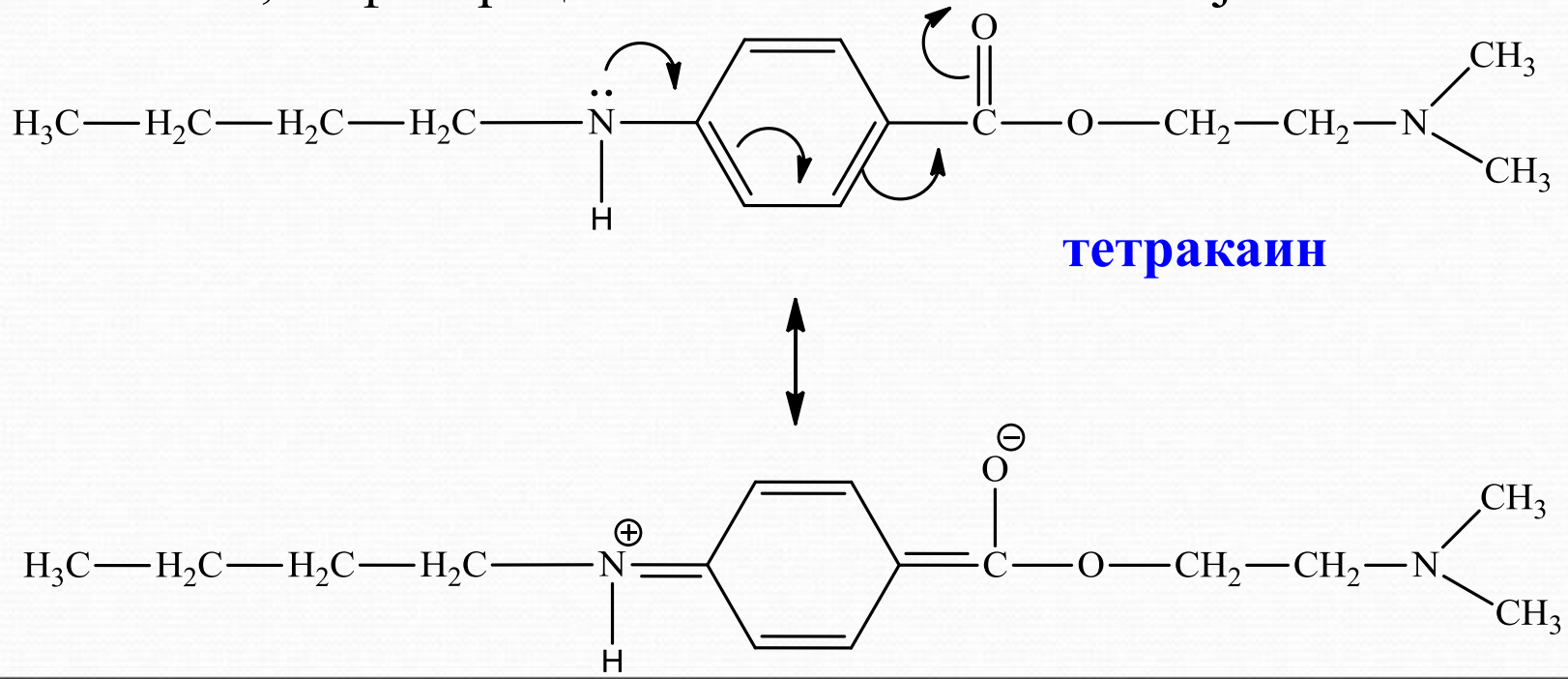


**бутакаин**

# Локални анестетици

## Аминоестри

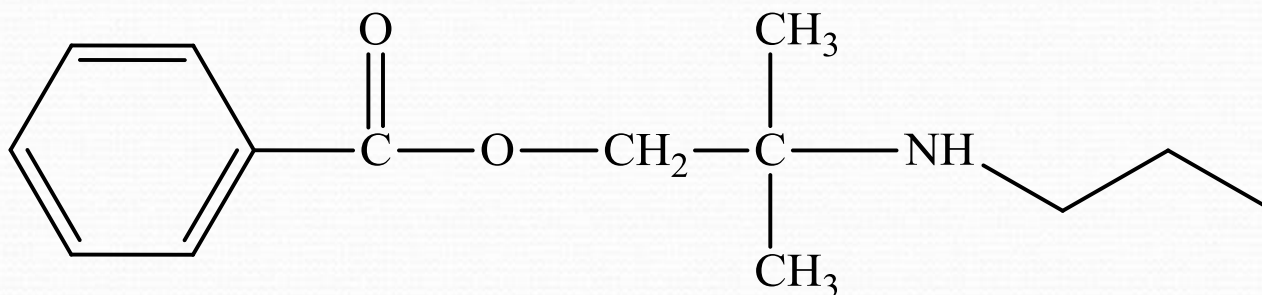
- Тетракаин активнији од прокаина
- Додатком **бутил** остатка на азоту у *p*- положају повећава се липофилност молекула, овај радикал својим + I ефектом омогућава настанак резонантних структура које се могу везати за рецептор
- Топикална, инфилтрациона и спинална анестезија



# Локални анестетици

## Аминоестри

- Меприлкаин је локални анестетик естарског типа који садржи разгранат средишњи низ.
- Присутне метил групе повећавају стабилност естра према ензимима.

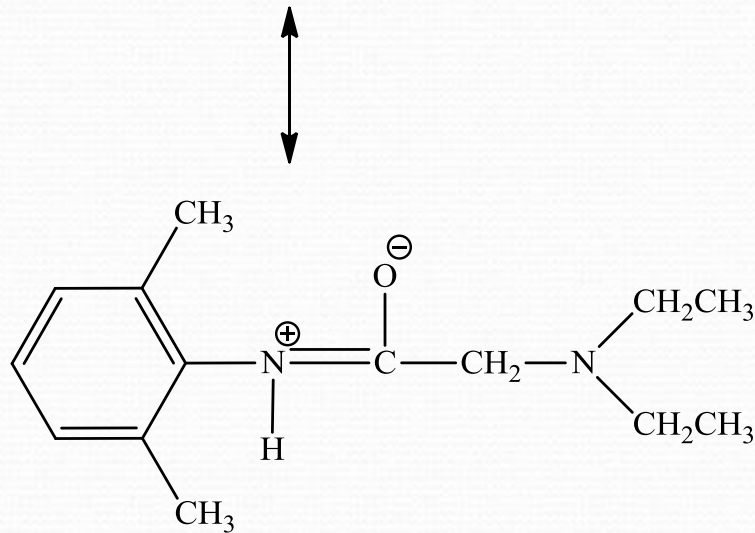
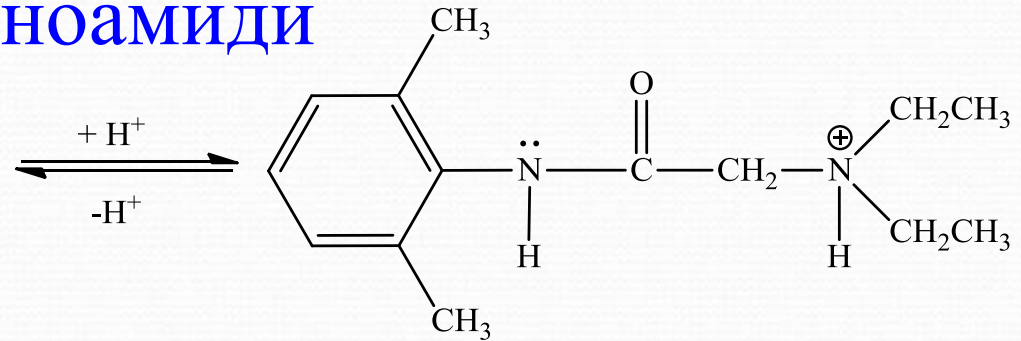
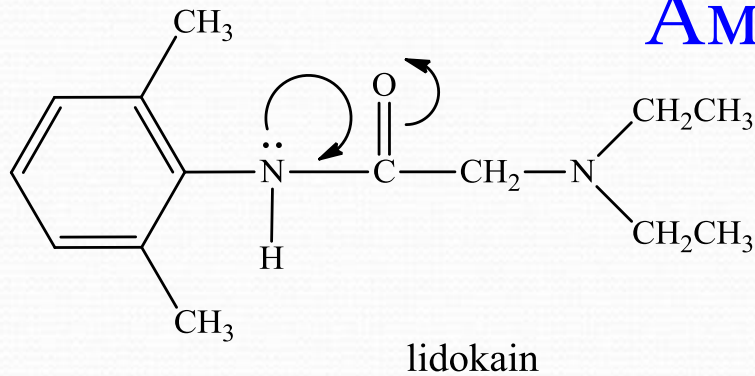


меприлкаин



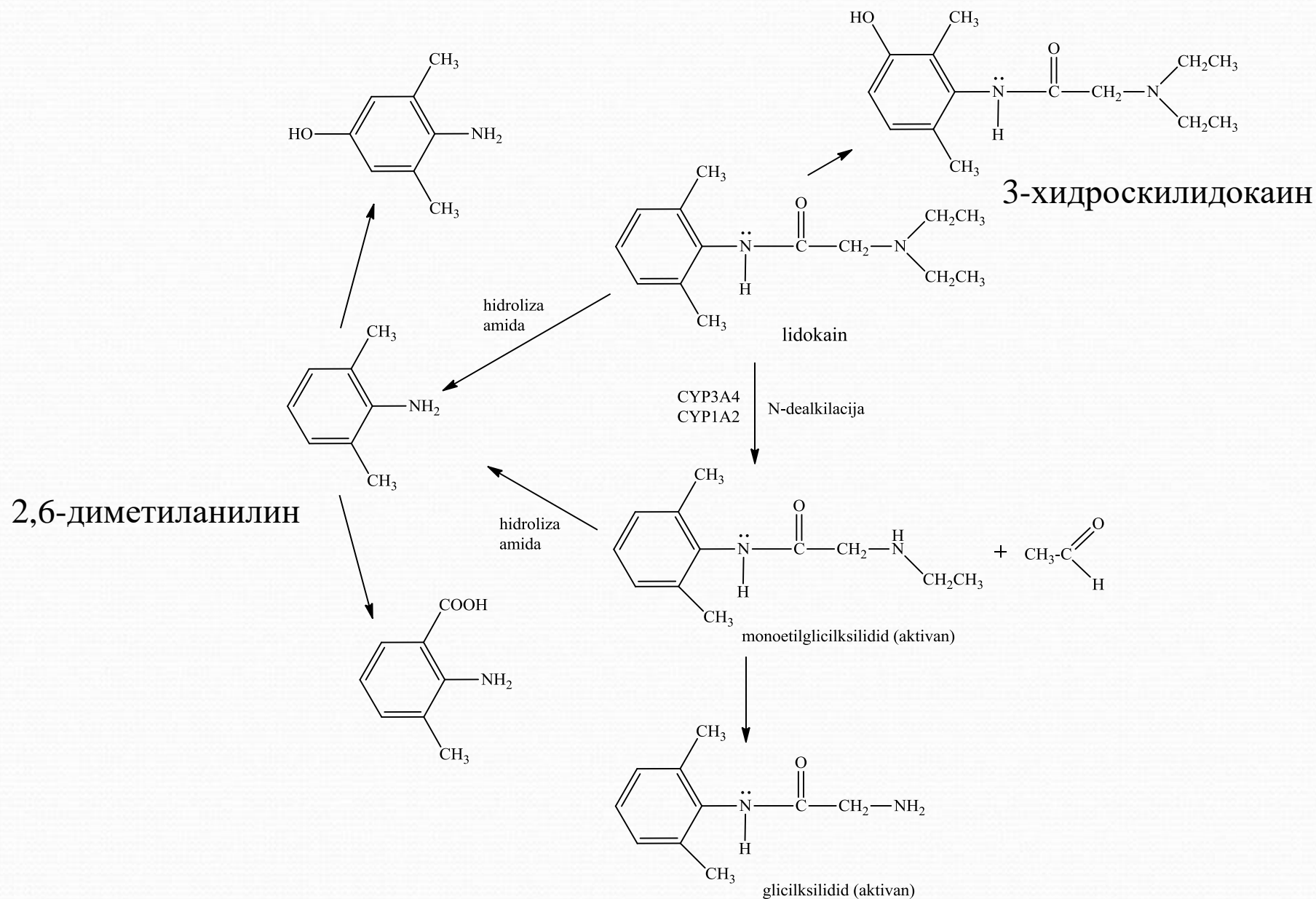
# Локални анестетици

## Аминоамиди



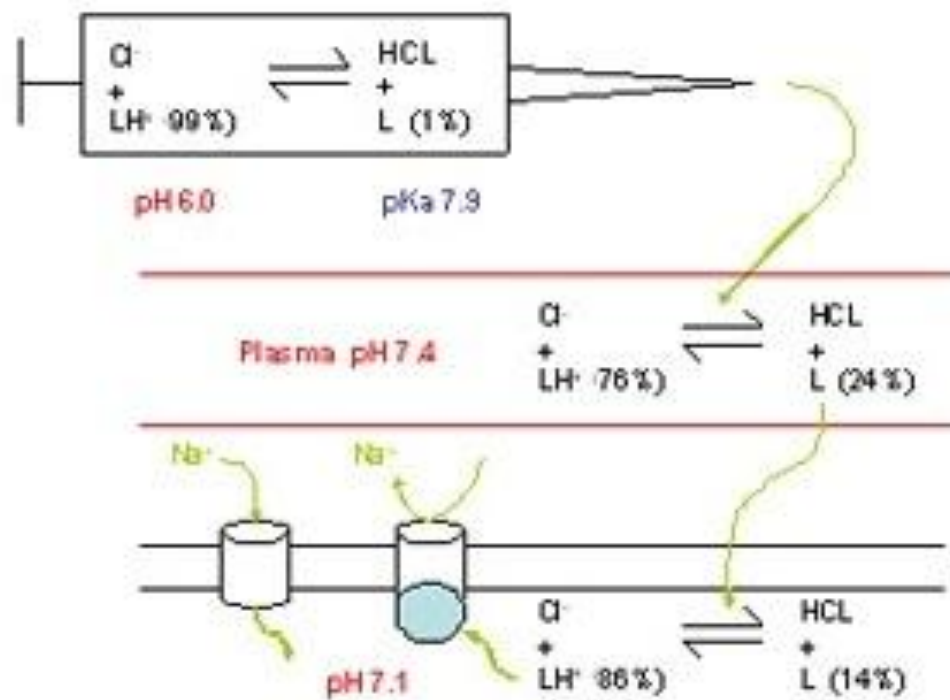
- Прототип локалног анестетика амидске структуре, терцијарни амин  $pK_a=7,8$
- Присутна амидска група омогућава резонанту стабилизацију
- 2 метил групе у *o*- положајима сметају ензимима и успоравају хидролизу
- *i.v.* или инфузија, често и у стоматологији
- Делује депресивно на КВС

# Метаболизам лидокаина



# Локални анестетици

## Аминоамиди



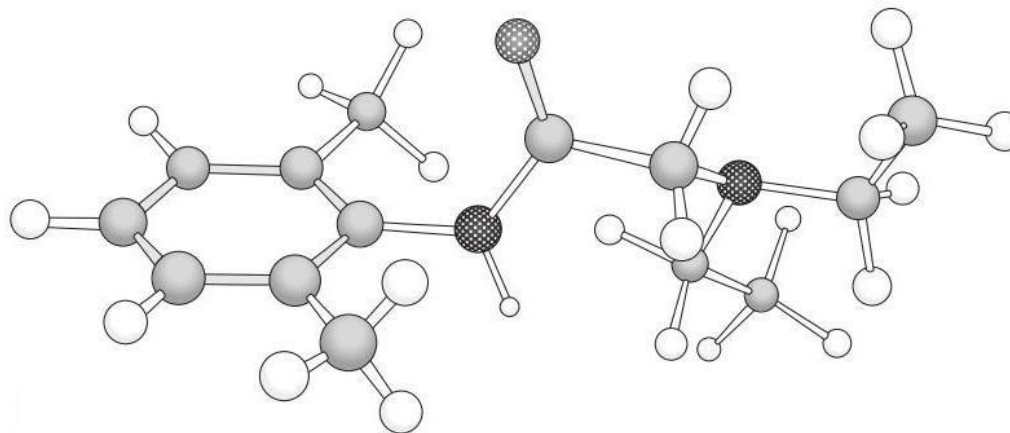
$$(\%) = \frac{100}{1 + \text{antilog}(\text{pH} - \text{pK}_a)} = 99\%$$

$$(\%) = \frac{100}{1 + \text{antilog}(\text{pH} - \text{pK}_a)} = 76\%$$

$$(\%) = \frac{100}{1 + \text{antilog}(\text{pH} - \text{pK}_a)} = 86\%$$

# Локални анестетици

- флексибилност молекула

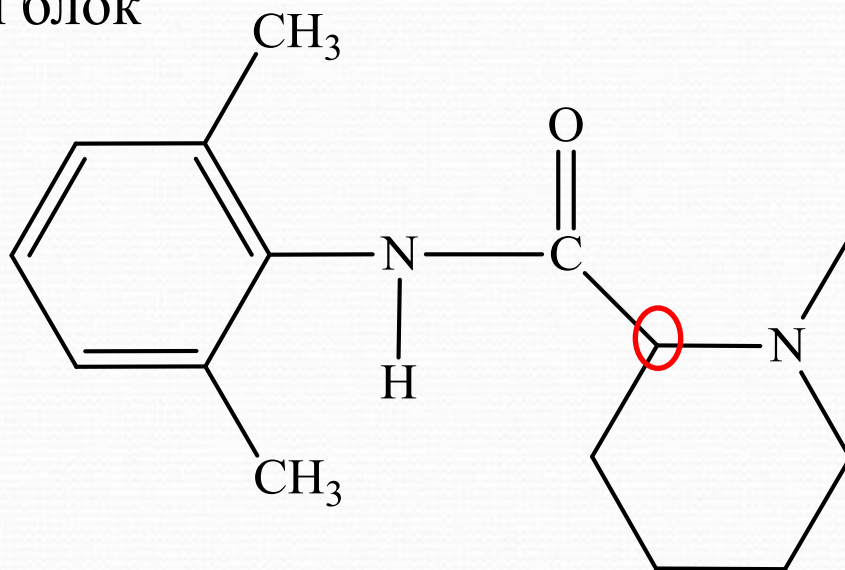




# Локални анестетици

## Аминоамиди

- Мепивакаин аналог лидокаина, терцијарни амин део пиперидинског циклуса, активан (*S*) изомер
- Стоматологија, инфилтратациона анестезија, блок нерава и епидурални блок

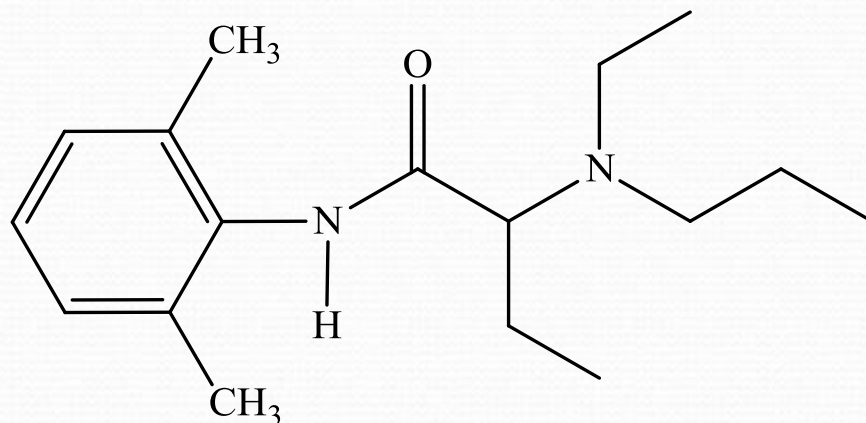


мепивакаин

# Локални анестетици

## Аминоамиди

- **Етидокаин** најактивнији анестетик амидског типа.
- Структурне промене у односу на лидокаин: дужина угљоводоника у средишњем низу и дужина радикала на терцијарном амину.
- Повећава се липофилност, брзина почетка дејства и активност.
- Користи се у епидуралној анестезији.

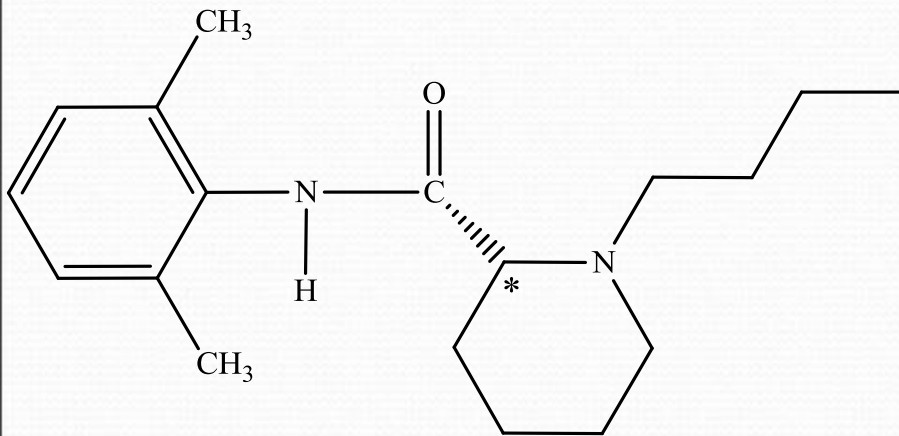


**етидокаин**

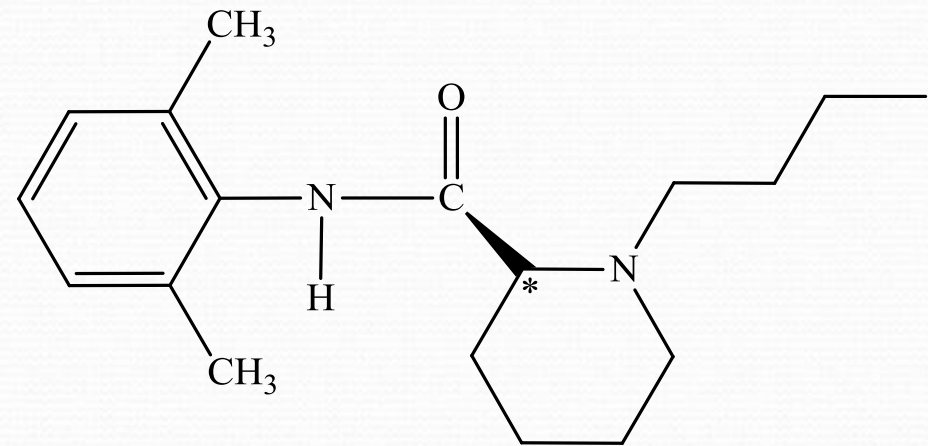
# Локални анестетици

## Аминоамиди

- Бупивакаин — увођењем бутил радикала повећава се липофилност али и кардиотоксичност
- ЦНС токсичност и кардиотоксичност — коморске аритмије - (*R*)-изомер знатно токсичнији



левобупивакаин



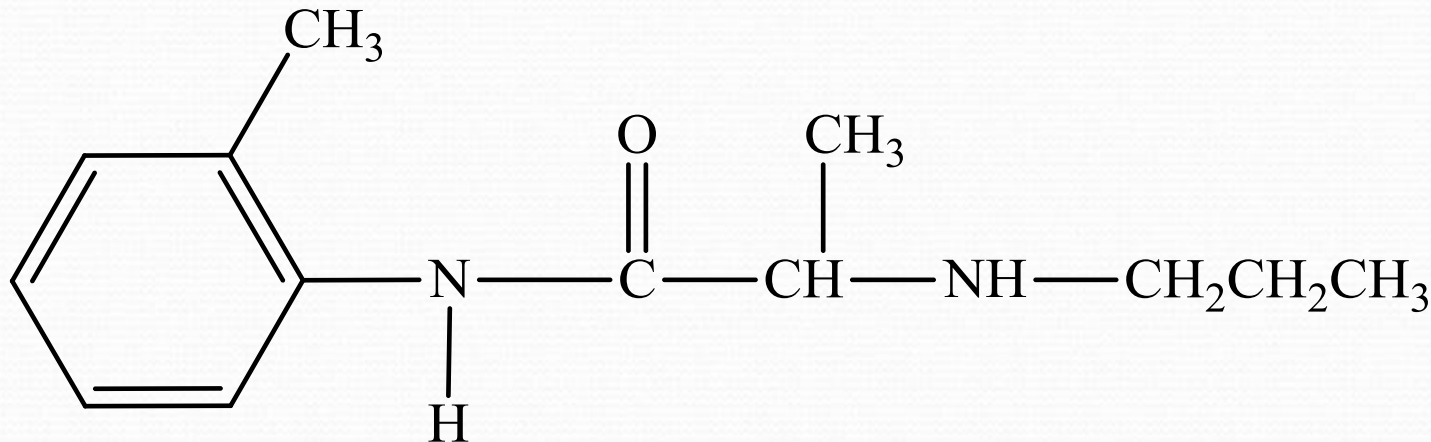
бупивакаин

- (*S*)-изомер бупивакаина — левобупивакаин, метаболички се не претвара у *R* изомер
- Мањи потенцијал за ЦНС и кардиотоксичност

# Локални анестетици

## Аминоамиди

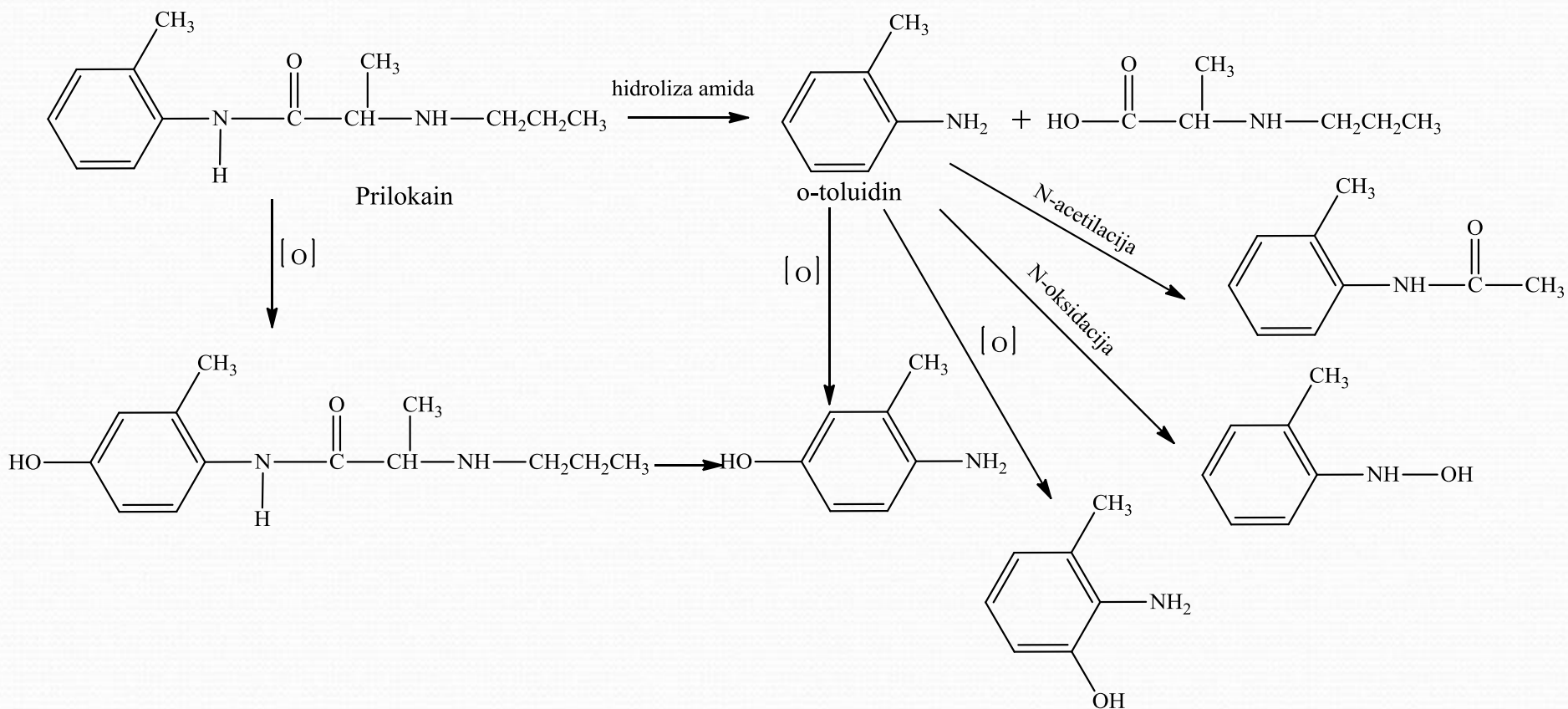
- **Прилокаин** *o*- моносупституисани амидски дериват брзо подлеже метаболизму
- Краће дејство од лидокаина
- Користи се за интравенску регионалну анестезију
- Ниска ЦНС токсичност због брзог метаболизма



**прилокаин**



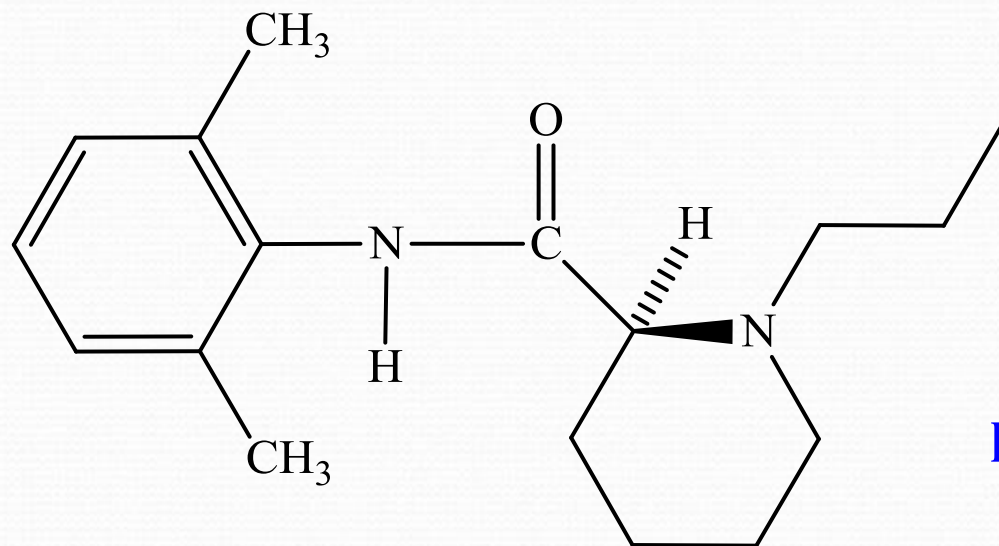
# Метаболизам прилокаина



# Локални анестетици

## Аминоамиди

- Ропивакаин - пропил аналог бупивакаина и мепивакаина
- Дугоделујући локални анестетик
- Вазоконстрикторно дејство
- Активнији (*S*)-изомер
- Мање испољава кардиотоксичност и неуротоксичност
- Епидурална интратекална и инфилтрацијска анестезија

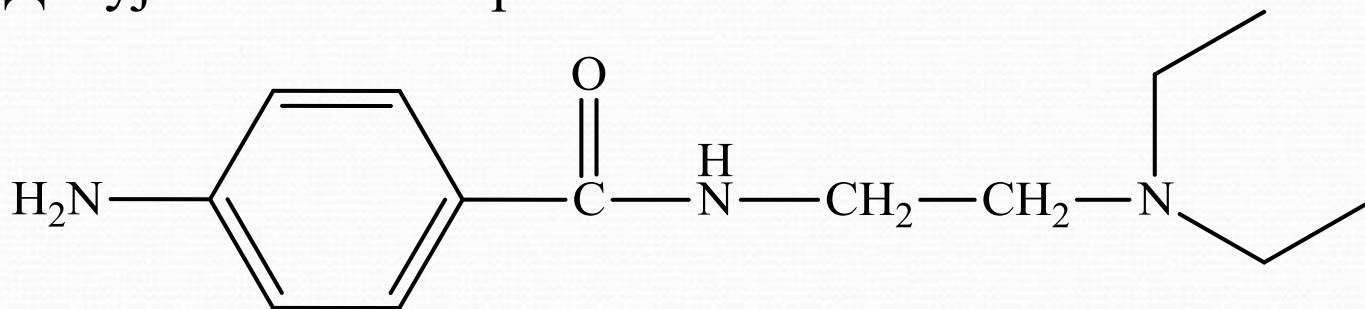


ропивакаин

# Локални анестетици

## Аминоамиди

- Прокаинамид настаје изостерном заменом О са -NH- у молекулу прокаина
- Слабији је анестетик од прокаина
- Делује и као антиаритмик



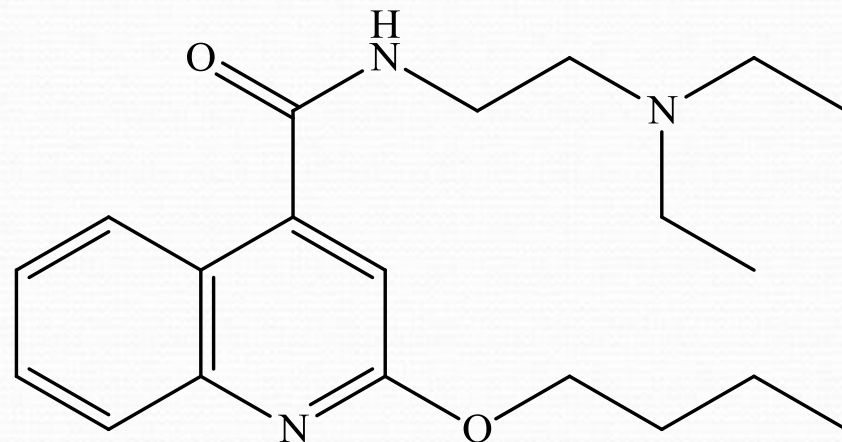
Прокаинамид

# Локални анестетици

## Аминоамиди

- Дибукаин - површински анестетик
- Користи се код мањих болова
- Крем и маст
- Изразито токсичан ако се унесе *per os*

Дибукаин

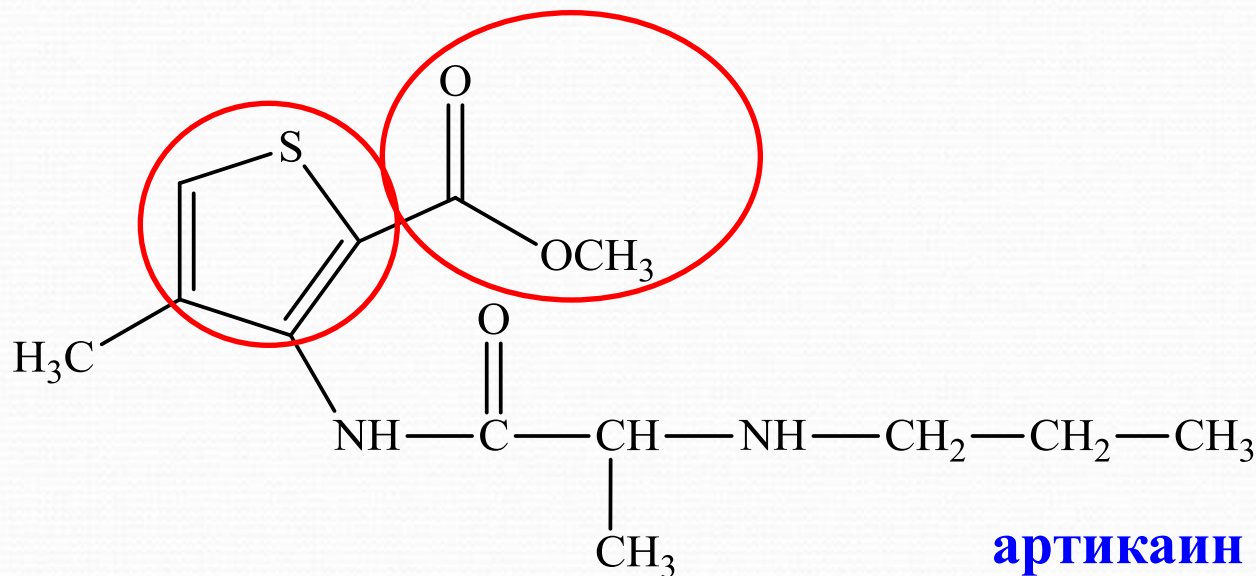




# Локални анестетици

## Аминоамиди

- **Артикаин**
- Брзо се метаболише па мање испољава токсичне ефекте на ЦНС-у и у срцу, **безбеднији од осталих**
- Користи се у стоматологији, код старих и деце, и код особа са инсуфицијенцијом јетре и бубрега.



# Локални анестетици

## Бензидамин

- Бензидамин
- локални анестетик
- анестезија слузокоже усне дупље
- антиинфламаторно дејство
- хидрохлорид

