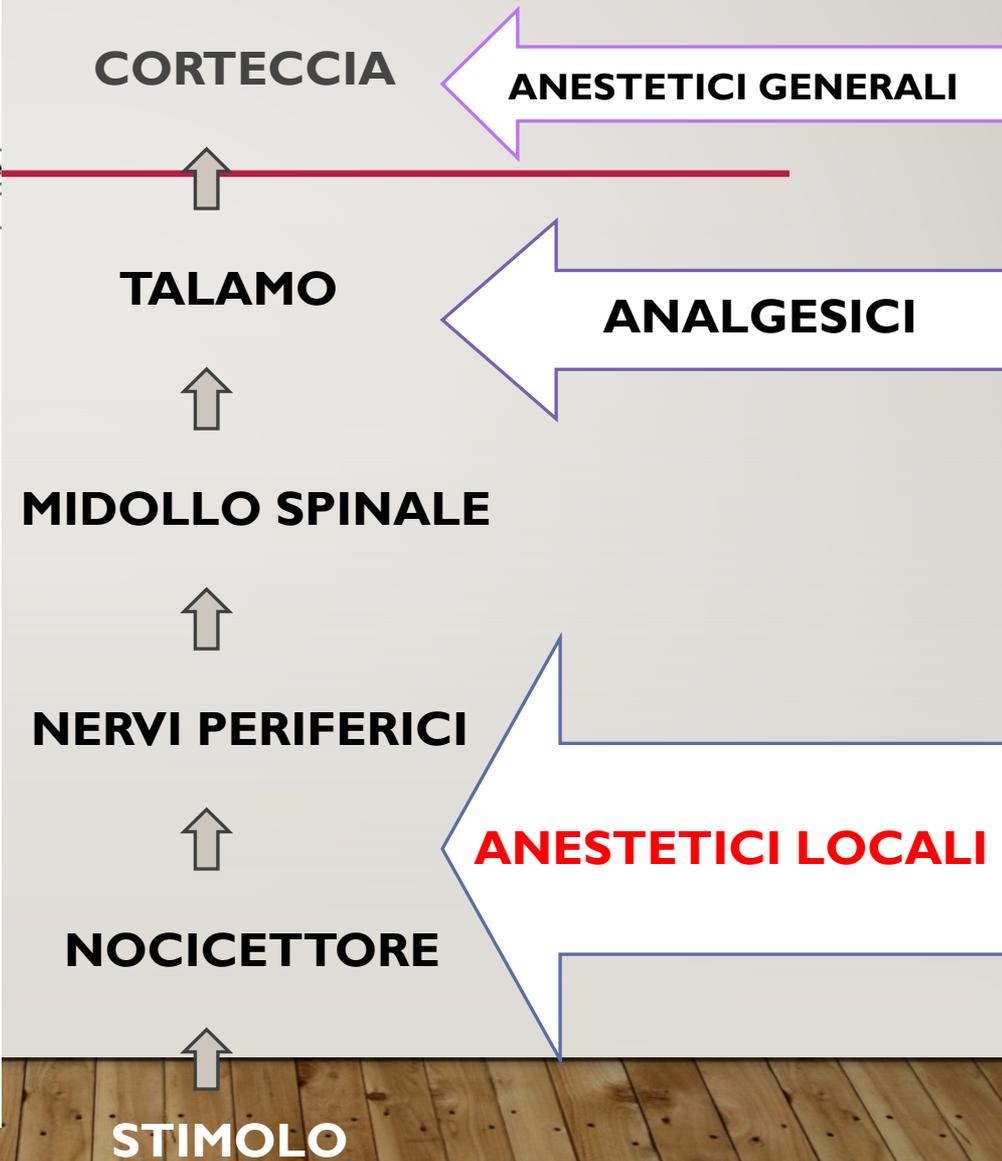
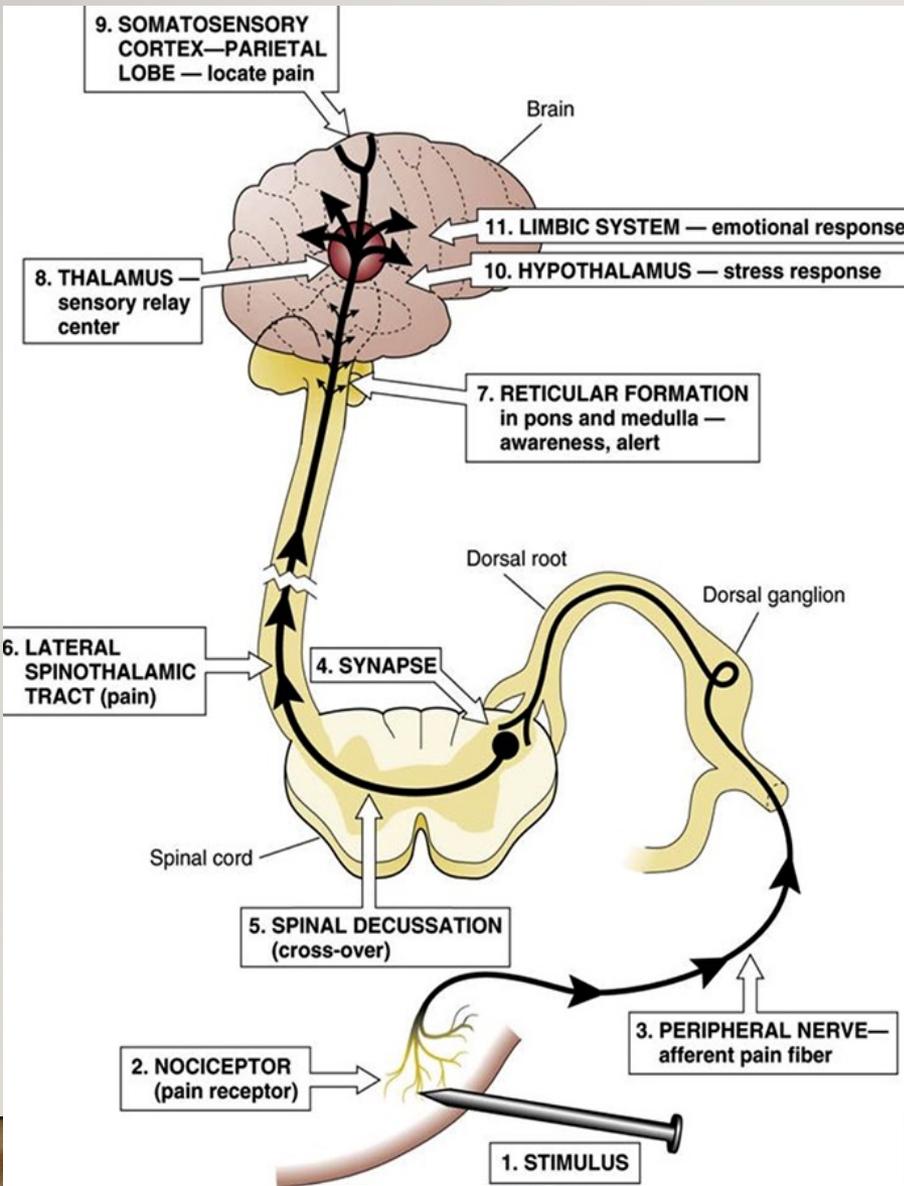


# ANESTETICI LOCALI



# ANESTETICI

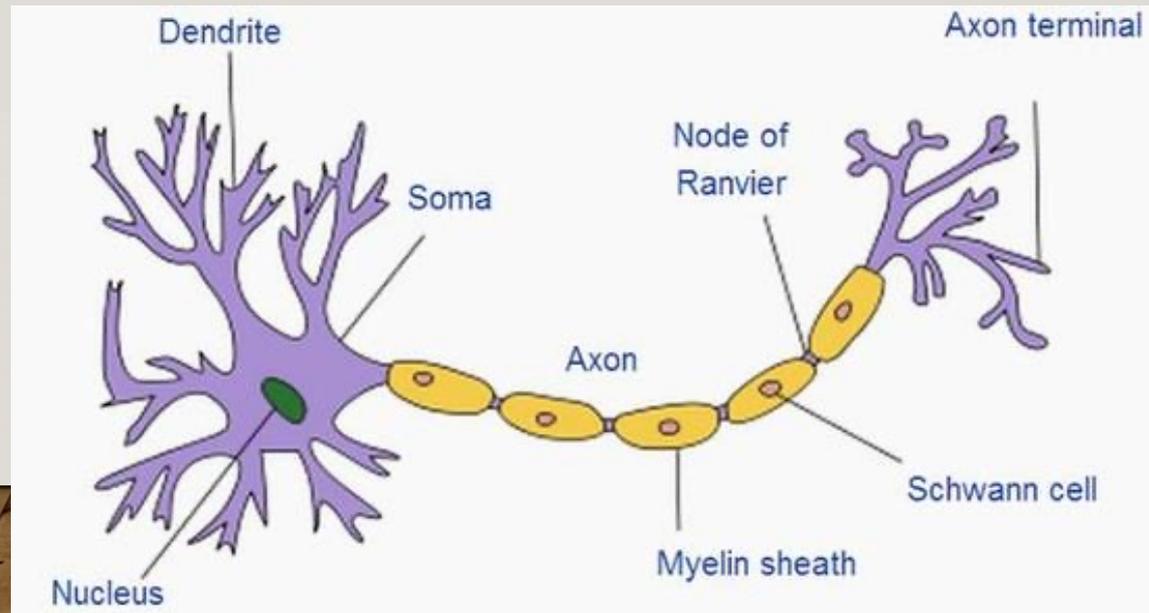


# ANESTETICI LOCALI

Gli anestetici locali bloccano reversibilmente e prevedibilmente la generazione e la propagazione dell'impulso nervoso a livello sia dei neuroni sensori e sia di quelli motori.

Non determinano perdita di coscienza o compromissione delle funzioni vitali centrali.

Volumi e concentrazioni idonee eliminano la sensibilità solo nelle aree corporee innervate dalla fibra bloccate (annullano la percezione degli stimoli nocicettivi senza una significativa compromissione delle funzioni motorie).



# TIPI DI ANESTESIA

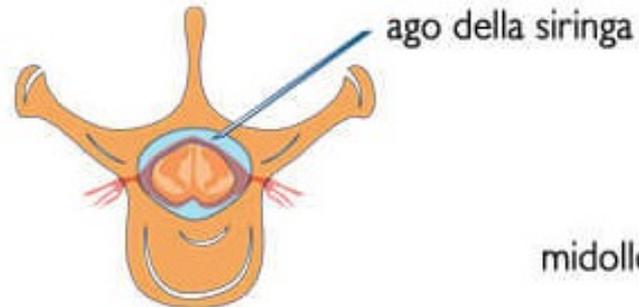
- **Anestesia di superficie:** Il composto diffonde verso i recettori del dolore e verso le ramificazioni fini dei nervi sensitivi. Tale anestesia è limitata a: occhi, mucosa (bocca, bronchi, uretra, ano) e alle superfici della cute danneggiate.
- **Anestesia di infiltrazione:** Si inietta l'anestetico locale in più parti dell'organismo vicine tra loro. Si ottiene una diffusione attraverso i tessuti. Oltre ai terminali dei nervi sensitivi e alle fibre sottili, vengono bloccate anche le fibre nervose più spesse. Tale anestesia è utilizzata in odontoiatria e nelle operazioni chirurgiche di piccola entità.
- **Anestesia di conduzione:** Il preparato viene iniettato nelle vicinanze di un tronco nervoso più grande. Viene reso insensibile al dolore un distretto periferico di dimensioni più grandi. Si utilizza nell'anestesia spinale, epidurale, intercostale.

# TIPI DI ANESTESIA

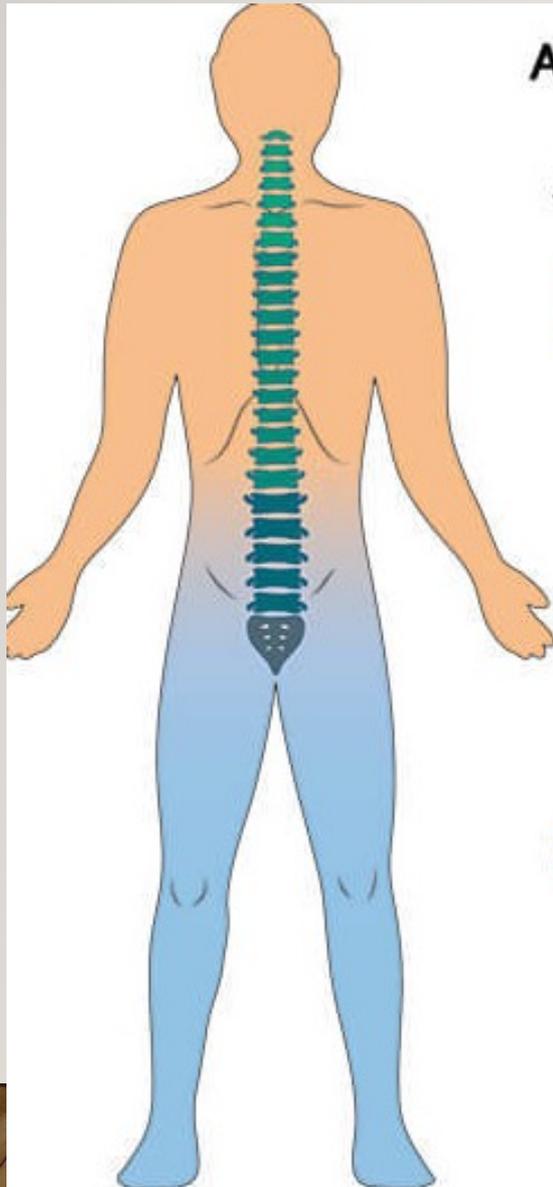
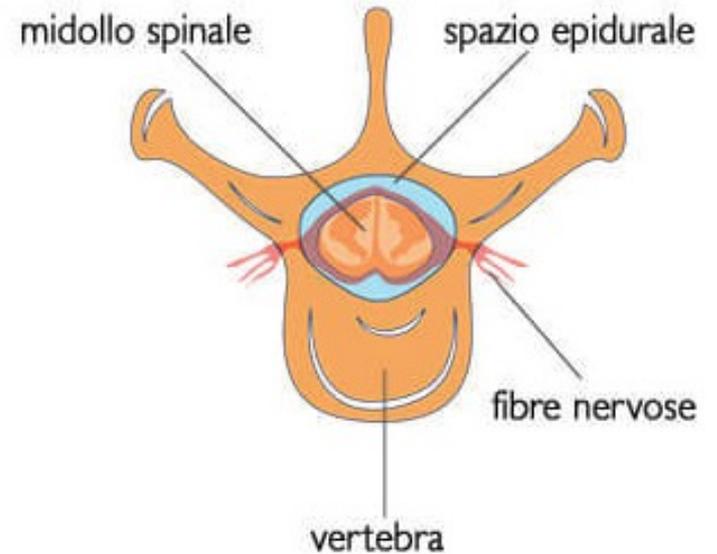
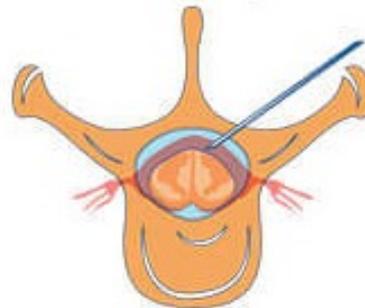
## ANESTESIA EPIDURALE & SPINALE



### Anestesia Epidurale



### Anestesia Spinale



## IL NERVO: DIMENSIONI MIELINIZZAZIONE VELOCITA' DI CONDUZIONE

- **FIBRE MIELINICHE** Alta velocità  
*cute e mucose* Bassa soglia

A $\delta$  2-5 micron  $\longrightarrow$  5-30 m/sec

Sono responsabili della trasmissione del PRIMO DOLORE (dolore rapido) come stimoli MECCANICI e TERMICI INNOCUI

- **FIBRE AMIELINICHE** Bassa velocità  
*distribuzione superficiale e profonda* Alta soglia

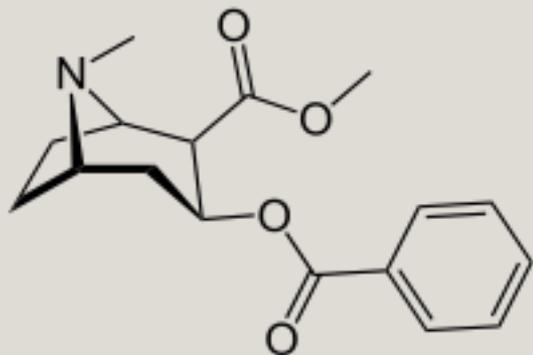
C 0.5-1 micron  $\longrightarrow$  0.5-2 m/sec

Sono responsabili della trasmissione del SECONDO DOLORE (dolore lento e sensibilità termica)

## SENSIBILITÀ DELLE FIBRE NERVOSE AL BLOCCO ANESTETICO IN FUNZIONE DEL CALIBRO

Tipo di fibra	Funzione	Diametro ( $\mu\text{M}$ )	Mielinizzazione	Velocità di conduzione (m/sec)	Sensibilità al blocco
<b>Tipo A</b>					
$\alpha$	propriocettiva, motoria	12-20	notevole	70-120	+
$\beta$	tattile pressoria	5-12	notevole	30-70	++
$\gamma$	fusi muscolari	3-6	notevole	15-30	++
$\delta$	dolorifica, termica	2-5	notevole	12-30	+++
<b>Tipo B</b>	autonoma pregangliare	< 3	scarsa	3-15	++++
<b>Tipo C</b>					
radice dorsale	dolorifica	0.4-1.2	assente	0.5-2.3	++++
simpatica	postgangliare	0.2-1.3	assente	0.7-2.3	++++

# COCAINA

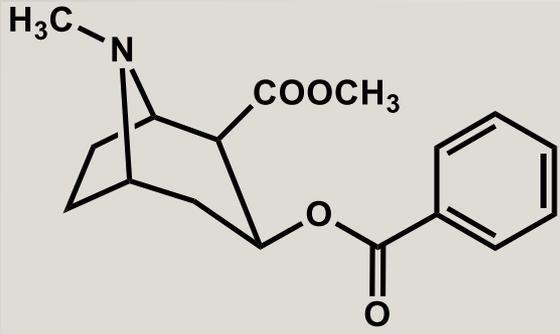


**(-)-Cocaina: (1R, 2R, 3S, 5S)**

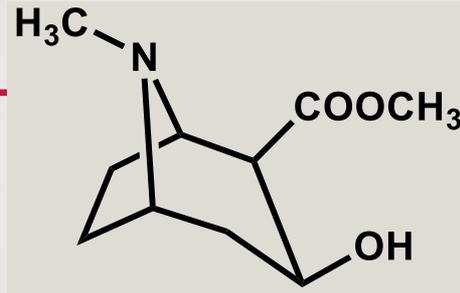


*Erythroxylon coca*

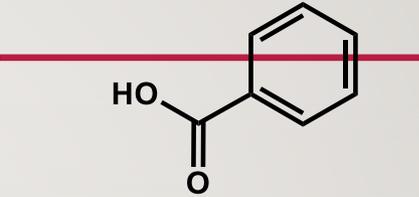
- Purificazione: 1860 da Albert Niemann
- Struttura: determinata esattamente solo nel 1924
- Attività: accanto alla azione di stimolazione SNC ha attività anestetica Locale
- Attiva per ogni via di somministrazione



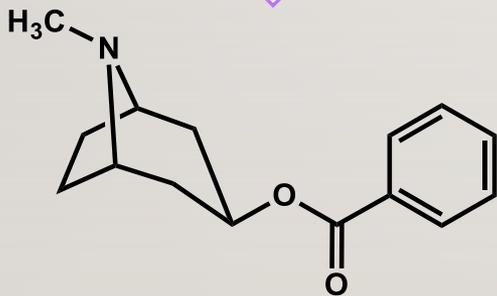
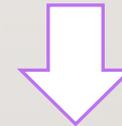
Cocaina



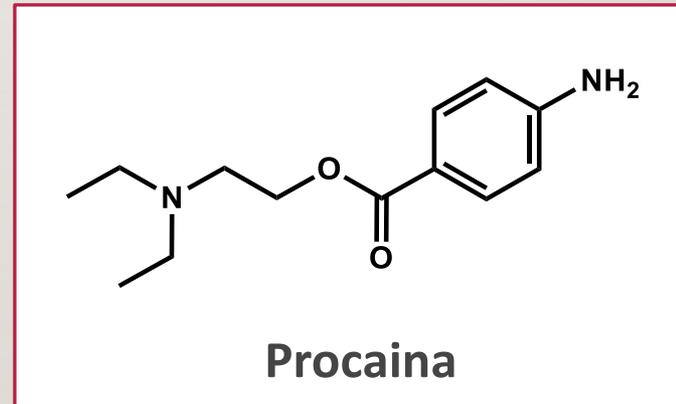
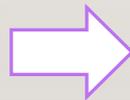
Ecgonina  
inattiva



Esteri benzoici di ammino alcoli  
**attivi**



Benzoiltropina  
**attiva**



Procaina

- Capostipite degli a. locali di sintesi (ora abbandonata)
- Potenza moderata e durata d'azione limitata

# MECCANISMO D'AZIONE

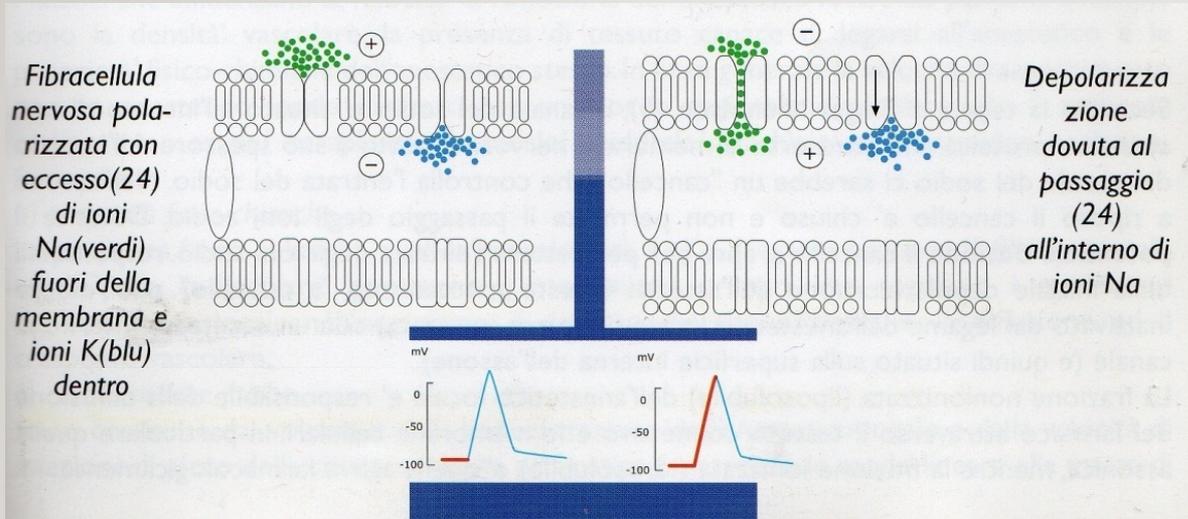
---

Sono ipotizzati diversi meccanismi:

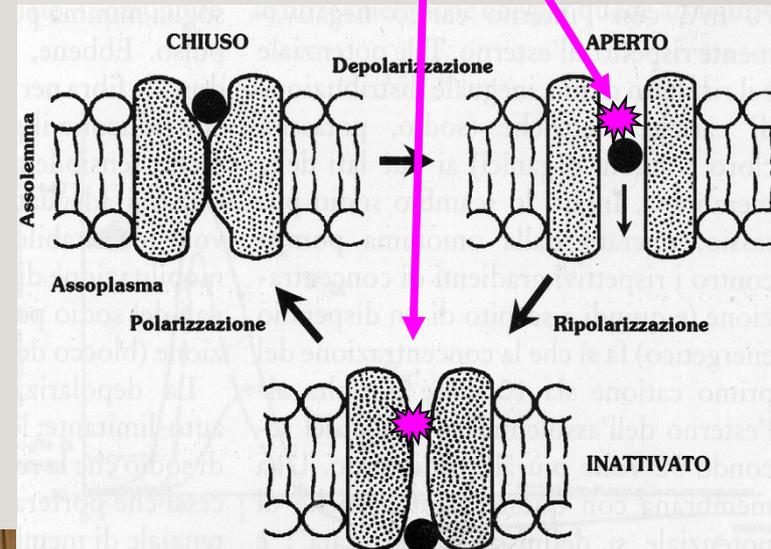
- Azione diretta sui canali ionici
- Competizione con l'acetilcolina per i recettori colinergici
- Azione specifica sulla struttura della membrana

# MECCANISMO D' AZIONE

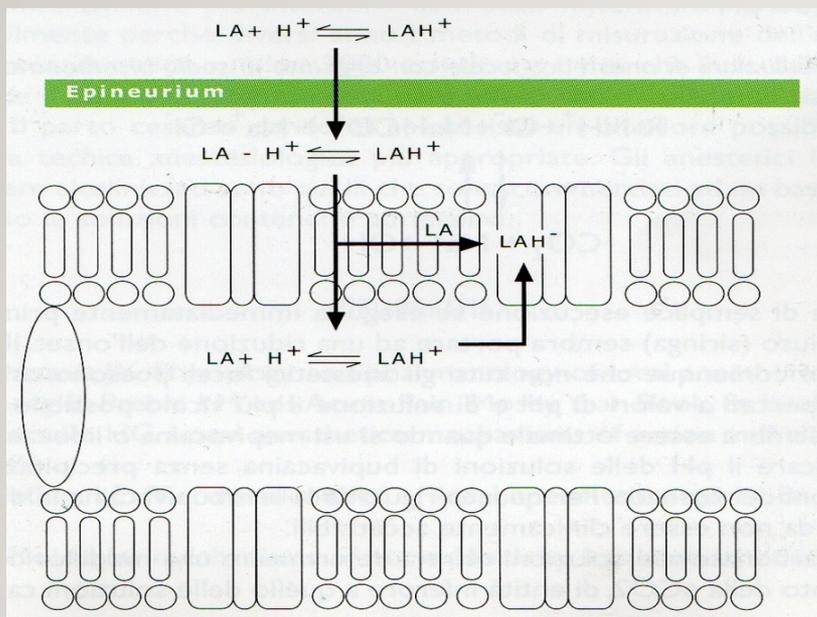
## Disattivazione dei canali del sodio dell'assolemma per ancoraggio all'interno del canale ed impedimento al transito del Na<sup>+</sup>



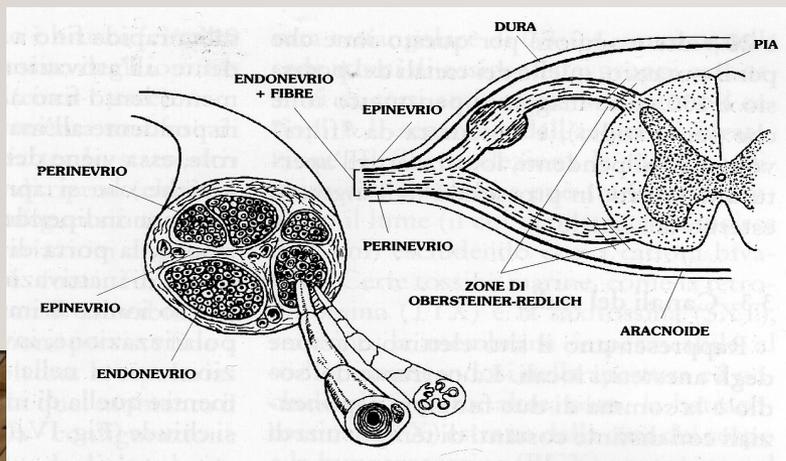
*In condizioni di riposo la porta d'ingresso del Na<sup>+</sup> è chiusa; con la depolarizzazione si apre e permette il transito di Na<sup>+</sup> all'interno della cellula. Contemporaneamente ed in maniera molto lenta il canale raggiunge una configurazione inattivata (porta esterna aperta, porta interna chiusa), che resta tale fintanto che la membrana non si è completamente ripolarizzata. Il canale in questo stato è completamente refrattario alle variazioni di potenziale (Singer-Nicholson).*



# MECCANISMO D' AZIONE

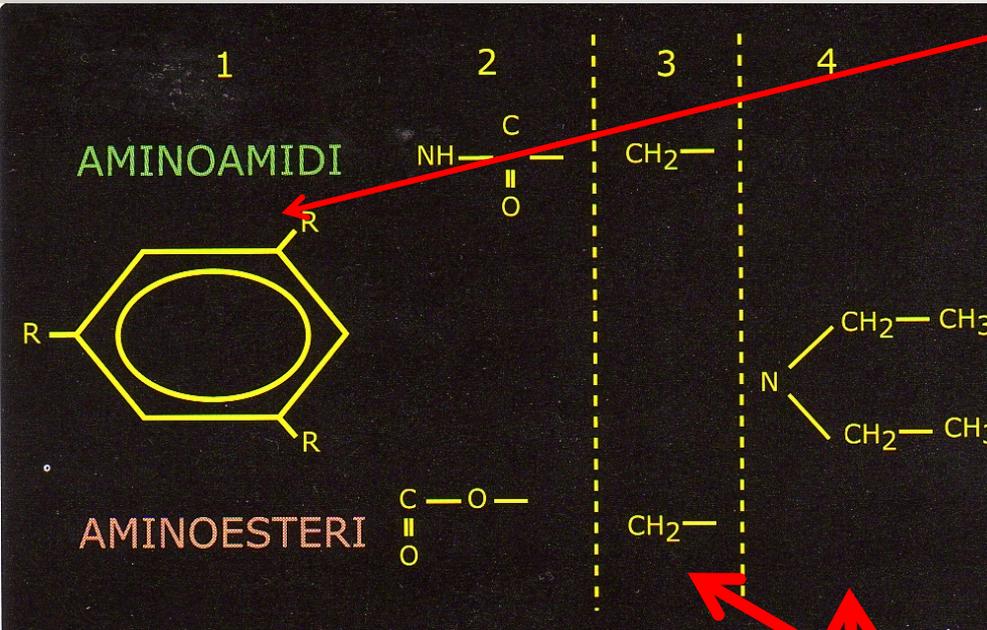


**Per agire (legarsi al sito all'interno del canale ionico) l'anestetico locale deve essere in forma dissociata = idrofilica, ma per oltrepassare la membrana delle strutture adiacenti al nervo (epinevrio, perinevrio, endonevrio) deve essere in forma neutra = lipofilica**



# PROPRIETA' FISICO-CHIMICHE

Gli anestetici locali sono amine terziarie debolmente basiche



1. Porzione aromatica della molecola (anello benzene): **LIPOFILIA**

2. Legame

- AMIDICO

metabolismo epatico  
(dealchilazione ossidativa)

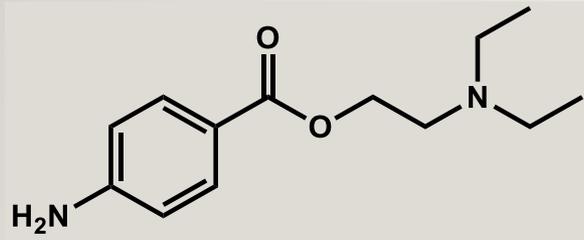
- ESTERICO

pseudocolinesterasi  
plasmatiche.

3. Catena di idrocarburi: l'allungamento della catena contribuisce ad aumentare la **lipofilicità**

4. Amina terziaria. **IDROFILIA**

# ANESTETICI LOCALI A STRUTTURA ESTEREA

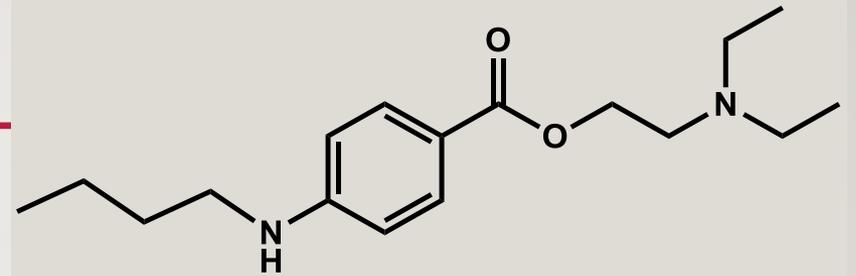


**Procaina** *Novocain*

pKa 8.9, logP 2.5

Bassa potenza, durata (30'), latenza (10-20')

Non più in uso

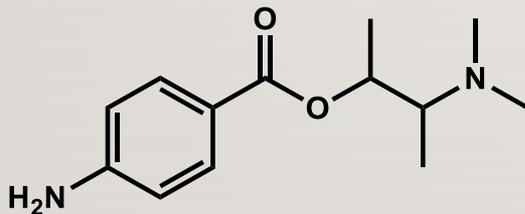


**Tetracaina** *Pontocaine*

pKa 8.6, , logP 4.32

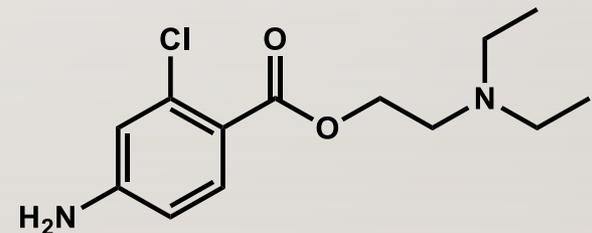
Buona potenza, durata (3-6h), latenza (30')

Usata soprattutto in anestesia topica



**Tutocaina**

La presenza dei metili aumenta la resistenza alle esterasi



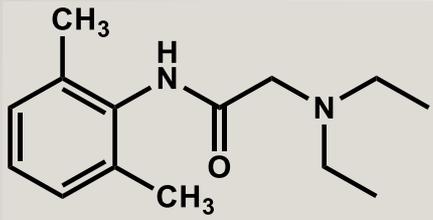
**Cloroprocaina** *Nesacaine*

pKa 9.1, logP 3.0

Si può usare una dose molto alta: rapido inizio

Usata in chirurgia ed ostetricia

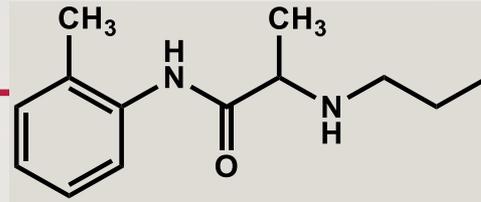
# ANESTETICI LOCALI A STRUTTURA AMMIDICA



**Lidocaina** *Xylocaine*

pKa 7.8, logP 3.4

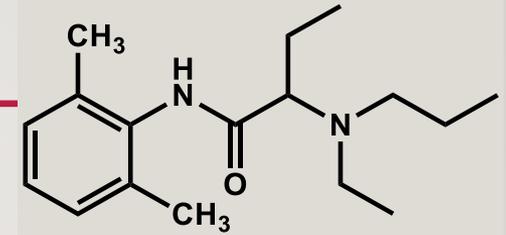
buona potenza, durata (30'), latenza (10-20')



**Prilocaina**

pKa 7.9, logP 2.7

discreta potenza,  
Può dare metaemoglobinemia



**Etidocaina**

pKa 7.8, logP 4.19

Usata in chirurgia ed ostetricia

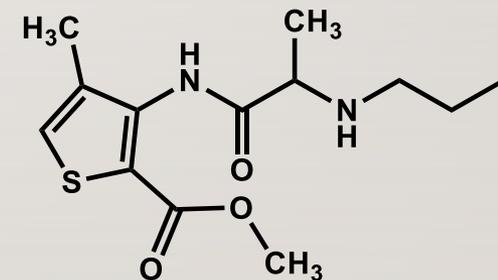


**Mepivacaina** *Carbocaine*, *Polocaine*

pKa 7.6, logP 2.69

Usata in chirurgia ed ostetricia

Eutomero (S) Rapida insorgenza d'azione ed effetto prolungato



**Articaina**

pKa 7.8, logP 2.26

Usata soprattutto in odontoiatria

# PROPRIETA' FISICO-CHIMICHE

I fattori che influenzano l'attività farmacologica  
(POTENZA, LATENZA, DURATA DEL BLOCCO):

- LIPOSOLUBILITA'
  - COSTANTE DI DISSOCIAZIONE  $pK_a$
- } **POTENZA**  
**ONSET**
- BINDING PROTEICO → **DURATA**

# PROPRIETA' FISICO-CHIMICHE CHE CONDIZIONANO LA CINETICA E DINAMICA

## LIPOSOLUBILITA'

I composti più liposolubili sono i più potenti, per la maggior diffusibilità tra le membrane biologiche.

*Possono essere sequestrati da tessuto adiposo peridurale*

## pKa

È il grado di dissociazione a pH fisiologico.

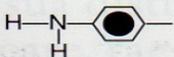
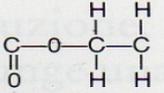
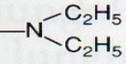
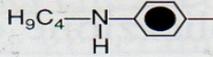
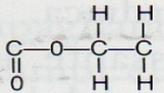
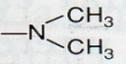
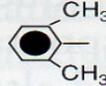
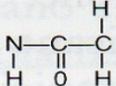
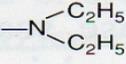
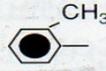
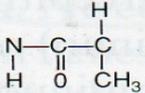
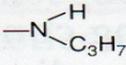
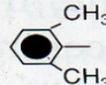
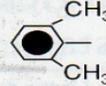
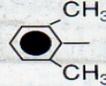
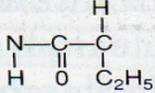
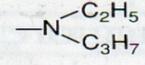
*Tanto più il pH è lontano dal pKa, tanto minore il farmaco è in forma neutra, quindi tanto maggiore sarà la latenza*

## BINDING PROTEICO

È direttamente proporzionale alla durata d'azione dell'anestetico.

*Definisce l'affinità di legame del farmaco con la proteina di membrana dove risiede il sito d'azione del farmaco*

Tab. IV.2 - Struttura chimica e proprietà biofisica e farmacologiche degli anestetici locali attualmente in uso

Agenti	Caratteristiche strutturali			Proprietà Biofisiche			Proprietà Farmacologiche		
	Anello aromatico	Catena alchilica	Amina terziaria	pKa	$\lambda$	% binding proteico	Potenza relativa	Onset	Durata
<b>ESTERI:</b>									
Procaina				8.9	0.02	6	1	Lento	Breve
Tetracaina				8.5	4.1	76	8	Lento	Lunga
<b>AMIDI:</b>									
Lidocaina				7.7	2.9	64	2	Rapido	Media
Prilocaina				7.9	0.9	55	2	Rapido	Media
Mepivacaina				7.6	0.8	78	2	Rapido	Media
Bupivacaina				8.1	27.5	96	8	Medio	Lunga
Etidocaina				7.9	141	94	6	Rapido	Lunga

# FATTORI CHE INFLUENZANO IL BLOCCO

- **Volume e concentrazione**
- Influenza l'onset, l'intensità e la durata del blocco
- Aumentando la concentrazione a parità di volume aumenta l'intensità e si riduce la latenza
- Aumentando il volume a parità di concentrazione aumenta l'estensione del blocco
- **Sito di iniezione**
- Influenza l'onset e la durata in base alle caratteristiche anatomiche ed alle varie tecniche di anestesia locoregionale utilizzate
- Da tenere presente che: il blocco subarcnoideo insorge prima di quello peridurale, e questo prima di quello del plesso brachiale

# CARBONAZIONE

- Alcalinizzando la soluzione si ottiene una quota maggiore di farmaco in forma neutra e quindi maggiormente in grado di attraversare le membrane fosfolipidiche.
- Da ciò ne deriva una diminuzione dell'onset e un aumento della durata e della potenza.
- La quantità di bicarbonato da aggiungere dipende dalla pKa del farmaco
  - LIDOCAINA pKa 7.9
  - 1 ml bicarbonato 8.4% ogni 10 ml di soluzione
  - BUPIVACAINA pKa 8.1
  - 0.1 ml bicarbonato 8.4% ogni 10 ml di soluzione

# MIX DI ANESTETICI LOCALI

Il razionale è quello di sfruttare la rapidità di onset di uno e la lunga durata d'azione di un altro:

1. MEPIVACAINA + BUPIVACAINA
2. LIDOCAINA + BUPIVACAINA
3. MEPIVACAINA + ROPIVACAINA
4. MEPIVACAINA + L-BUPIVACAINA

# AGGIUNTA DI UN VASOCOSTRITTORE

## ATTIVITA' VASODILATRICE INTRINSECA

*Gli AL hanno una loro intrinseca attitudine a modificare la perfusione del sito di inoculo: tutti, ad eccezione della cocaina, aumentano il flusso distrettuale al sito di inoculo al dosaggio di utilizzo.*

*Ciò comporta un maggior assorbimento da parte del circolo con sottrazione di molecole che potrebbero essere altrimenti attive (< **POTENZA**) ed aumento potenziale degli effetti collaterali da maggior assorbimento (> **TOSSICITA'**)*

L'impiego di soluzioni di anestetico contenenti epinefrina 1: 200.000 (5 µg/ml) realizza un miglioramento di intensità e durata del blocco, e un contenimento dei rischi di tossicità sistemica

# FARMACOCINETICA

- Dal momento che AL viene iniettato nelle adiacenze del sito d'azione, i fattori che determinano la sua funzione clinica sono quelli legati alle proprietà fisico-chimiche più che quelli legati alla farmacocinetica, che riguarda essenzialmente la quota di anestetico che viene assorbito in circolo
- Gli AL di maggior utilizzo sono le AMINO-AMIDI che hanno un metabolismo epatico (notevoli differenze specie specifiche per le esterasi ematiche).
- La bupivacaina è l'anestetico che maggiormente si lega alle proteine, pertanto in caso di marcata riduzione di queste ultime ne incrementa in maniera importante la tossicità.

# PREVENZIONE

- Utilizzare la dose minima efficace
  - Punto di inoculo il più vicino possibile al nervo da bloccare
  - Iniezione lenta
  - **ASPIRARE**
  - Monitoraggio del paziente
  - Cardiovascolare

# TOSSICITA' CARDIOVASCOLARE

Tutte le disionie (alterazioni dell'equilibrio ionico - sangue), in particolare variazioni del K, e l'ipercapnia abbassano la soglia aritmogena degli anestetici locali

## CONDUZIONE ELETTRICA

Prolungano la refrattarietà e rallentano la conduzione predisponendo alle aritmie da rientro per interazione con i canali del Na (la durata e il tipo di arresto cardiaco che potrebbero determinare dipendono dallo stato in cui si trova il recettore quando si legano)

## CONTRATTILITA'

Effetto inotropo negativo dose e potenza dipendenti. Gli AL con elevata lipofilia influenzano la funzionalità dei canali del Ca determinando effetto inotropo negativo

Il legame degli AL con il sito d'azione è STEREOSPECIFICO, tanto che l'enantiomero destrogiro della bupivacaina è 7 volte più aritmogeno di quello levogiro.

Tutti gli AL sono miscele racemiche tranne la LEVOBUPIVACAINA e la ROPIVACAINA

