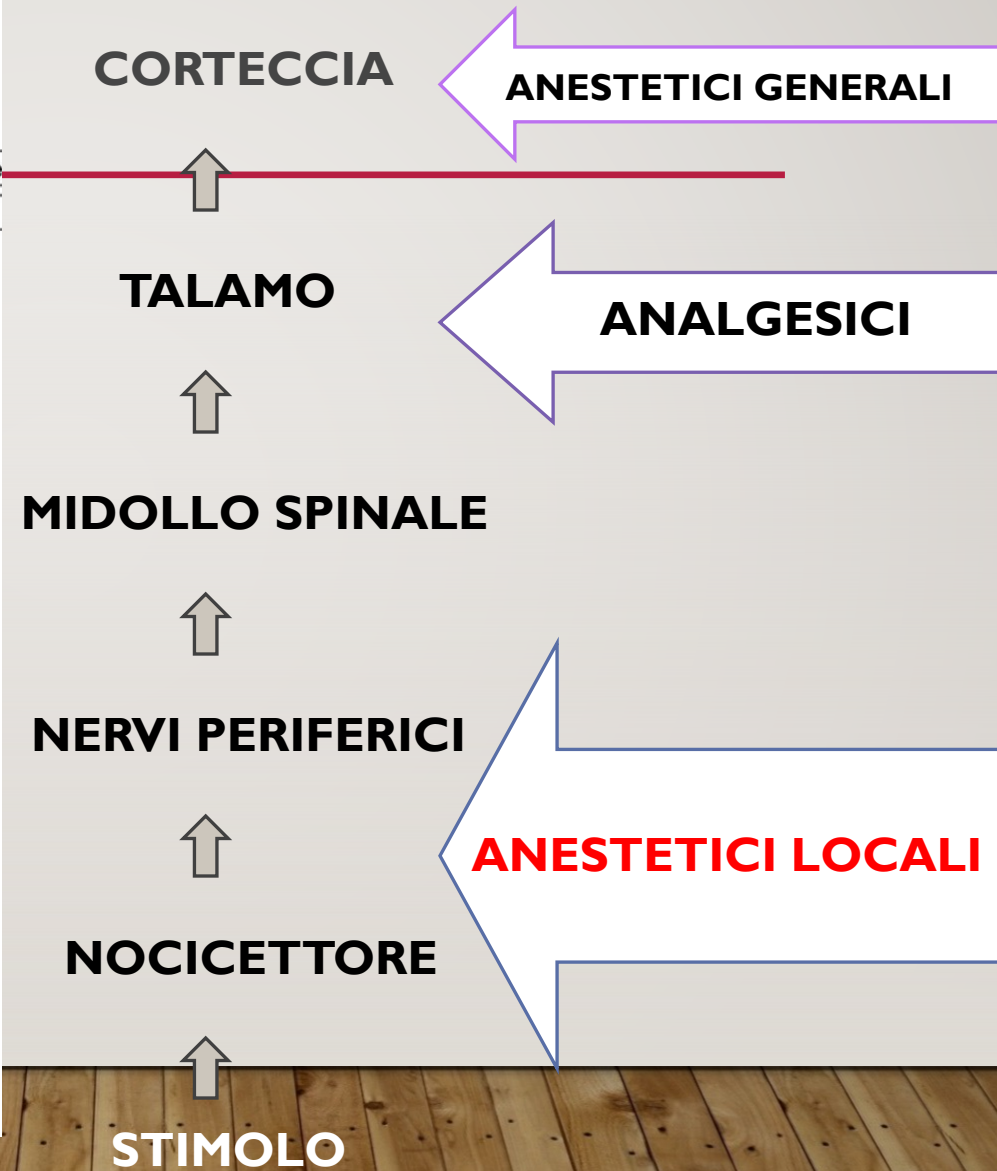
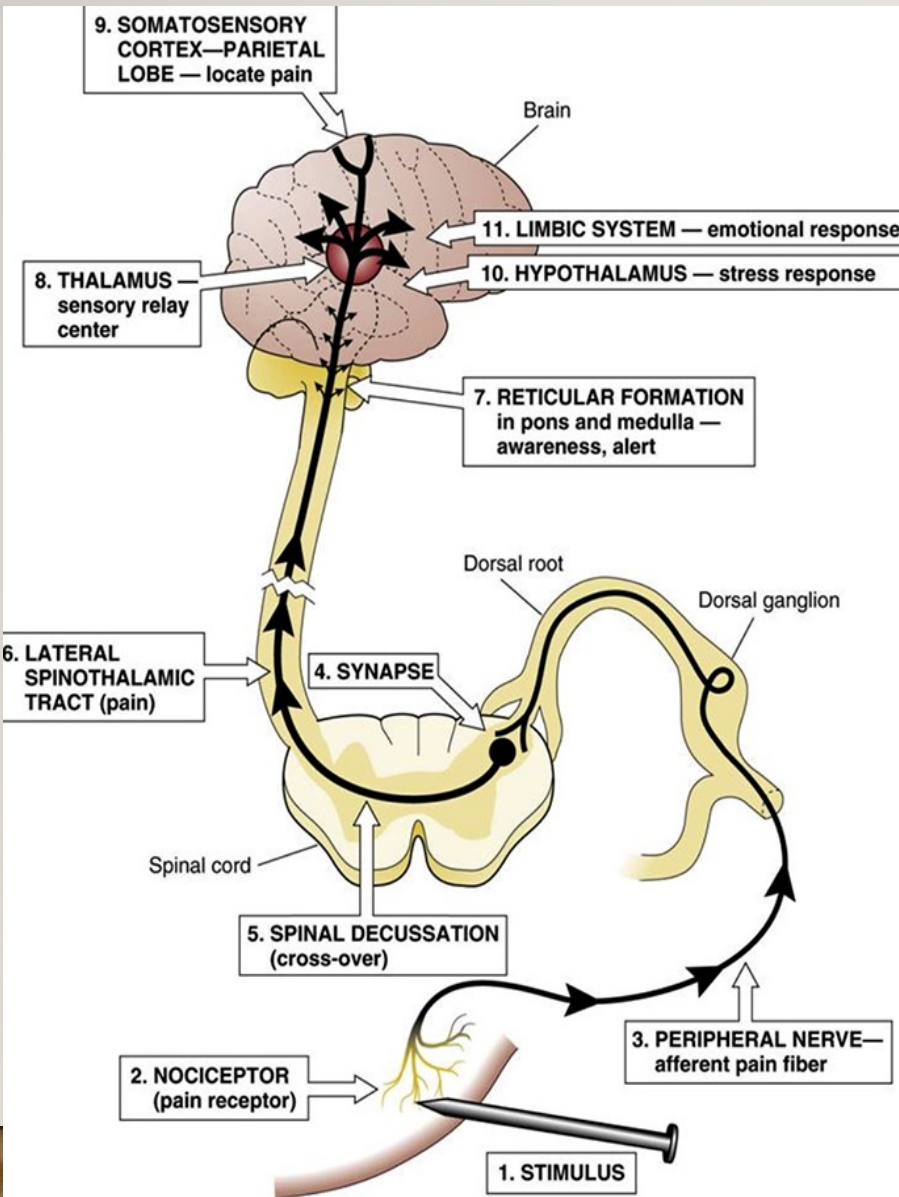


ANESTETICI LOCALI



ANESTETICI

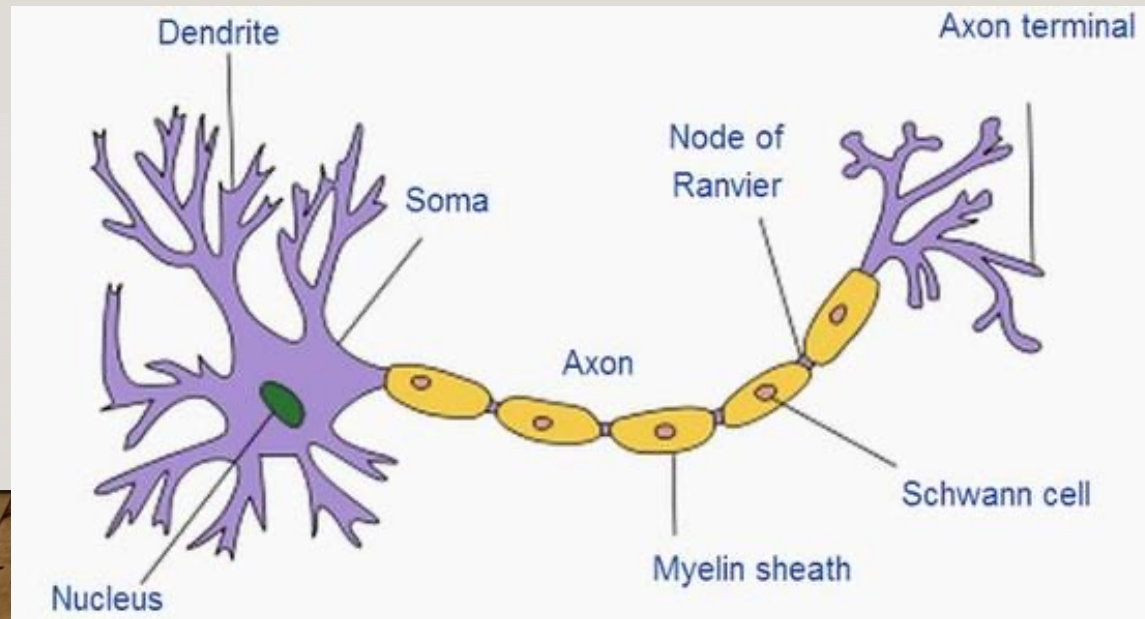


ANESTETICI LOCALI

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

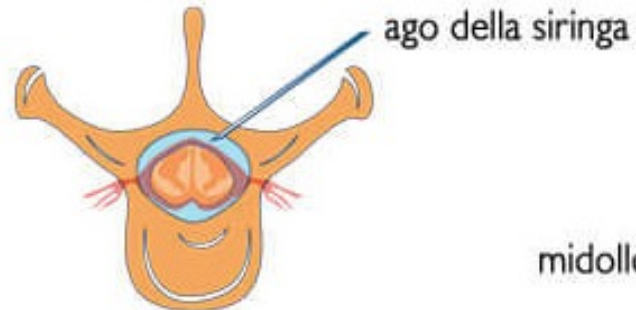
- **Anestesia di superficie:** Il composto diffonde verso i recettori del dolore e verso le ramificazioni fini dei nervi sensitivi. Tale anestesia è limitata a: occhi, mucosa (bocca, bronchi, uretra, ano) e alle superfici della cute danneggiate.
- **Anestesia di infiltrazione:** Si inietta l'anestetico 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

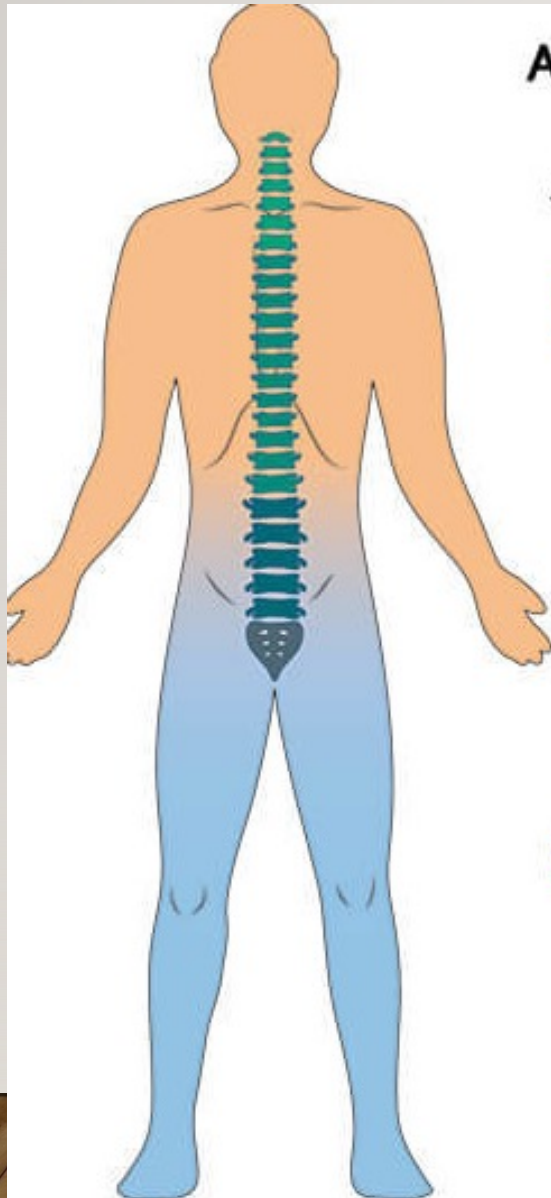
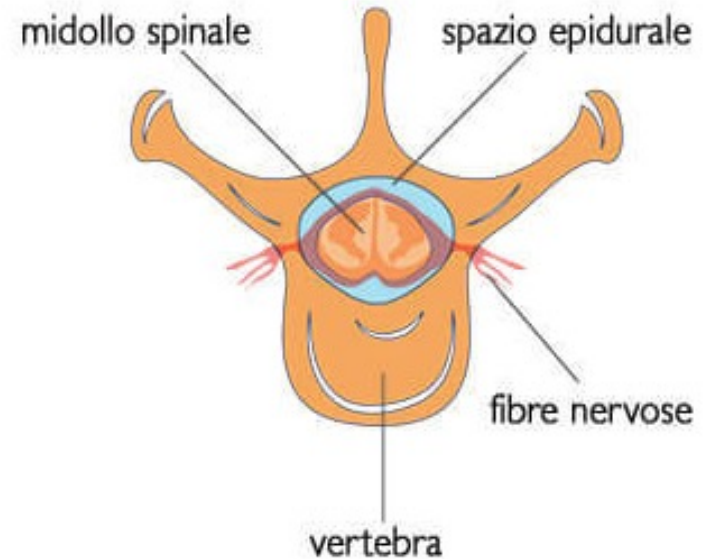
ANESTESIA EPIDURALE & SPINALE



Anestesia Epidurale



Anestesia Spinale



IL NERVO: DIMENSIONI MIELINIZZAZIONE VELOCITA' DI CONDUZIONE

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

A δ 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

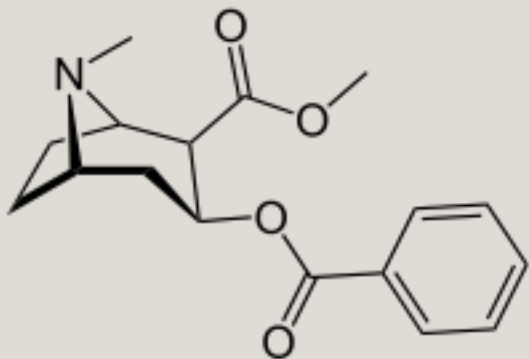
C 0.5-1 micron \longrightarrow 0.5-2 m/sec

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 (μM)	Mielinizzazione	Velocità di conduzione (m/sec)	Sensibilità al blocco
Tipo A					
α	propriocettiva, motoria	12-20	notevole	70-120	+
β	tattile pressoria	5-12	notevole	30-70	++
γ	fusi muscolari	3-6	notevole	15-30	++
δ	dolorifica, termica	2-5	notevole	12-30	+++
Tipo B	autonoma pregangliare	< 3	scarsa	3-15	++++
Tipo C					
radice dorsale	dolorifica	0.4-1.2	assente	0.5-2.3	++++
simpatica	postgangliare	0.2-1.3	assente	0.7-2.3	++++

COCAINA

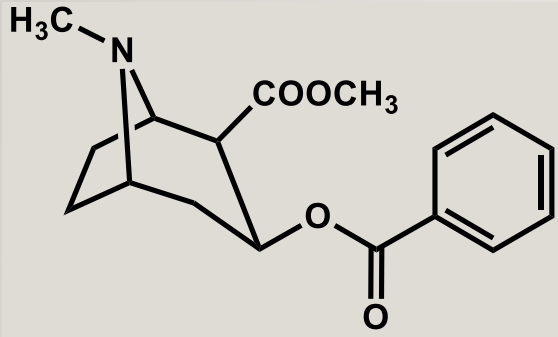


(-)-Cocaina: (1R, 2R, 3S, 5S)

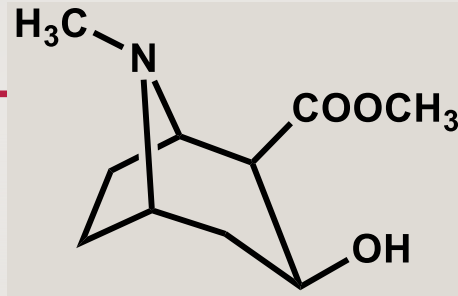


Erythroxylon coca

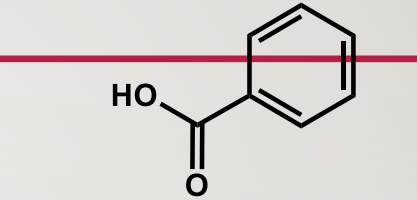
- Purificazione: 1860 da Albert Niemann
- Struttura: determinata esattamente solo nel 1924
- Attività: accanto alla azione di stimolazione SNC ha attività anestetica Locale
- Attiva per ogni via di somministrazione



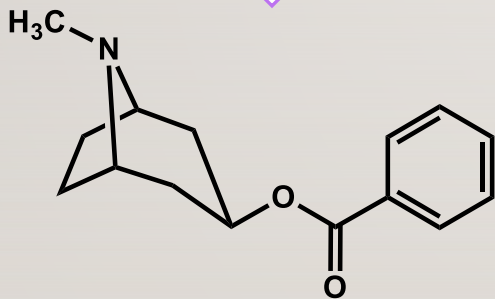
Cocaina



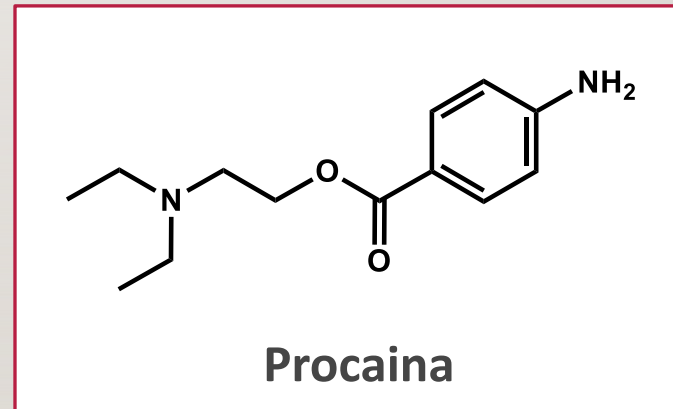
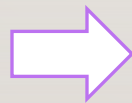
Ecgonina
inattiva



Esteri benzoici di ammino alcoli
attivi



Benzoiltropina
attiva



Procaina

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

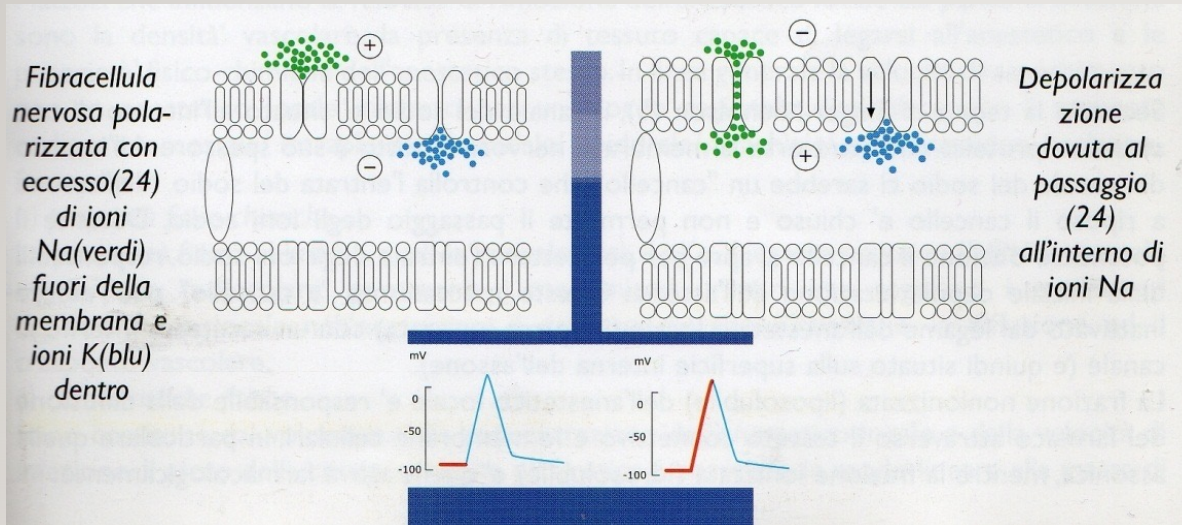
MECCANISMO D'AZIONE

Sono ipotizzati diversi meccanismi:

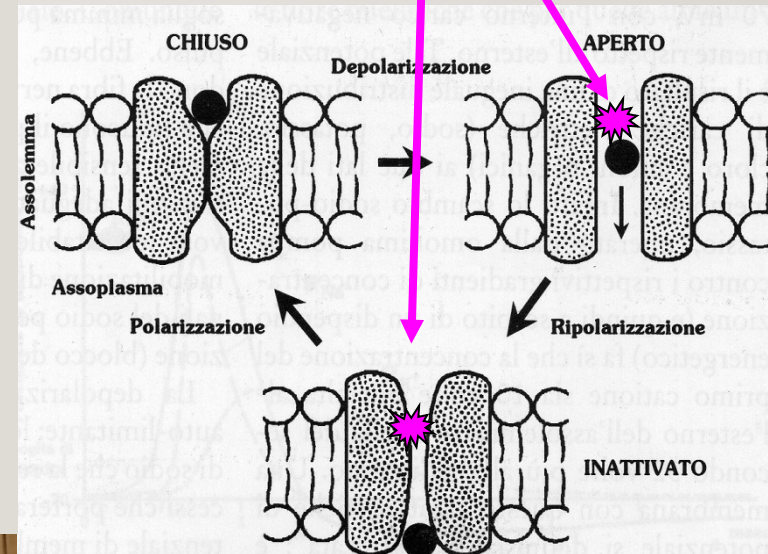
- Azione diretta sui canali ionici
- Competizione con l'acetilcolina per i recettori colinergici
- Azione specifica sulla struttura della membrana

MECCANISMO D' AZIONE

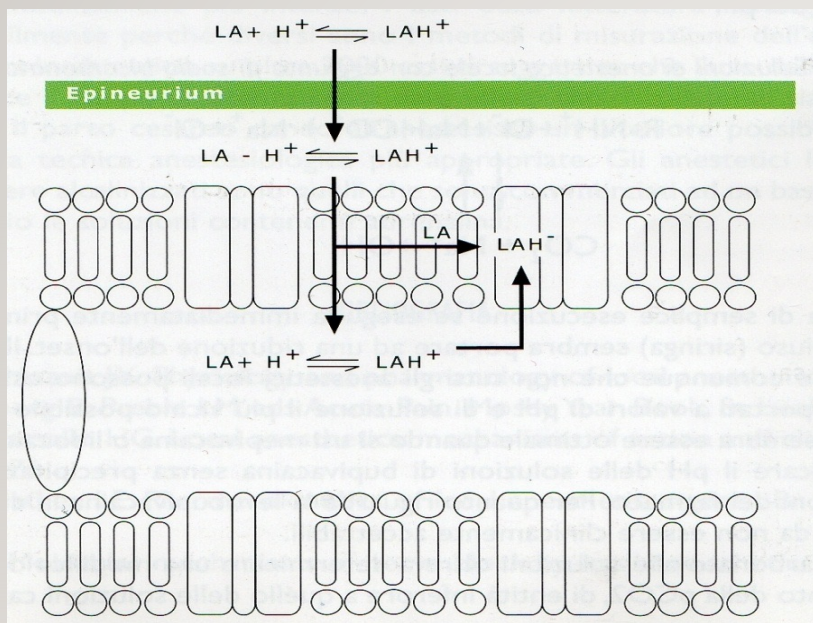
Disattivazione dei canali del sodio dell'assolemma per ancoraggio all'interno del canale ed impedimento al transito del Na^+



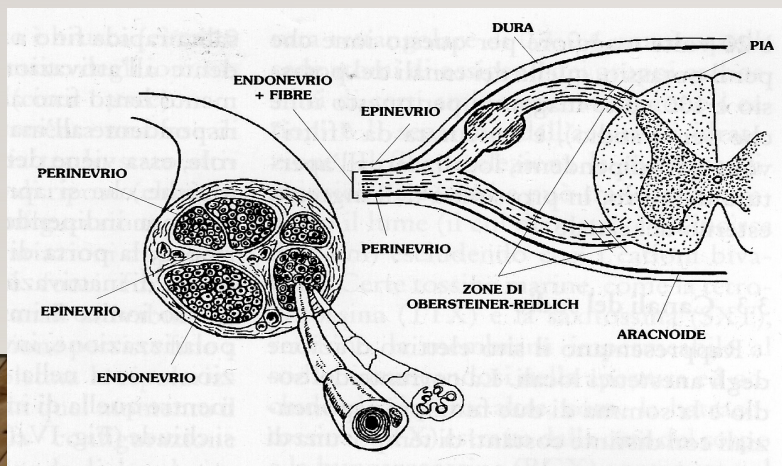
In condizioni di riposo la porta d'ingresso del Na^+ è chiusa; con la depolarizzazione si apre e permette il transito di Na^+ all'interno della cellula. Contemporaneamente ed in maniera molto lenta il canale raggiunge una configurazione inattivata (porta esterna aperta, porta interna chiusa), che resta 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

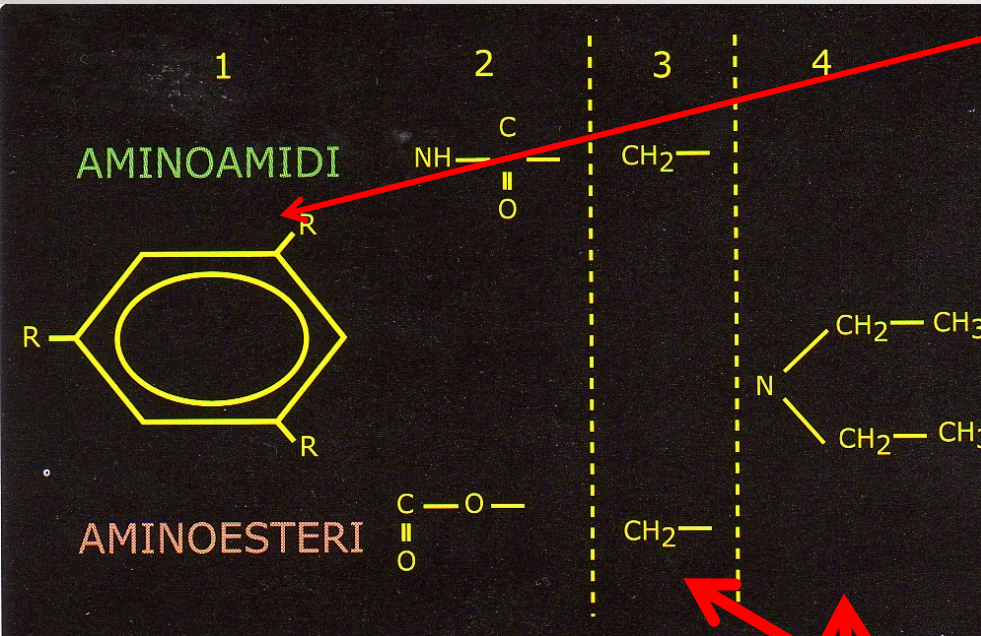


Per agire (legarsi al sito all'interno del canale ionico) l'anestetico locale deve essere in forma dissociata = idrofilica, ma per oltrepassare la membrana delle strutture adiacenti al nervo (epinevrio, perinevrio, endonevrio) deve essere in forma neutra = lipofilica



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)

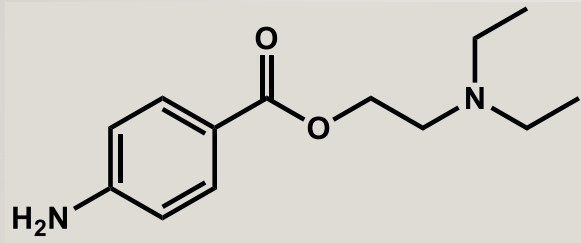
- ESTERICO

pseudocolinesterasi
plasmatiche.

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

4. Amina terziaria. **IDROFILIA**

ANESTETICI LOCALI A STRUTTURA ESTEREA

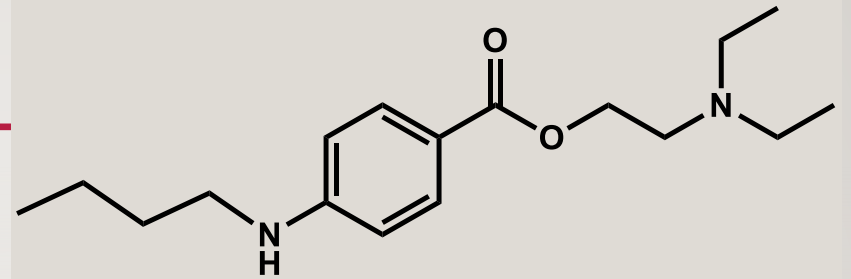


Procaina *Novocain*

pKa 8.9, logP 2.5

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

Non più in uso

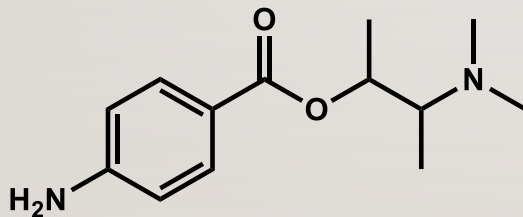


Tetracaina *Pontocaine*

pKa 8.6, , logP 4.32

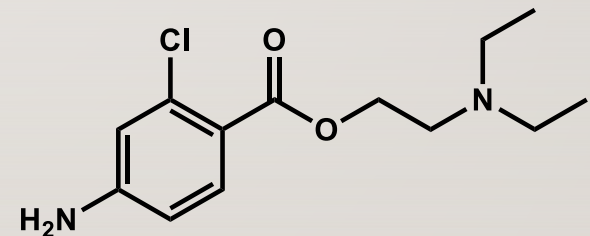
Buona potenza, durata (3-6h), latenza (30')

Usata soprattutto in anestesia topica



Tutocaina

La presenza dei metili aumenta la resistenza alle esterasi



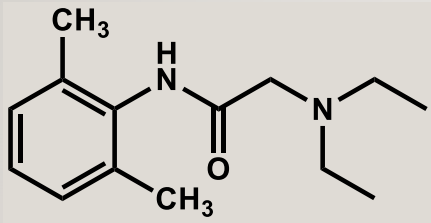
Cloroprocaina *Nesacaine*

pKa 9.1, logP 3.0

Si può usare una dose molto alta: rapido inizio

Usata in chirurgia ed ostetricia

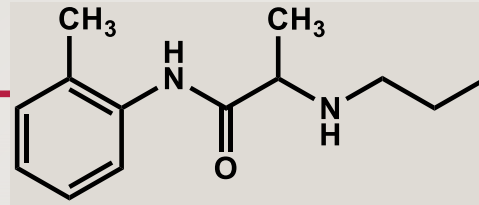
ANESTETICI LOCALI A STRUTTURA AMMIDICA



Lidocaina *Xylocaine*

pKa 7.8, logP 3.4

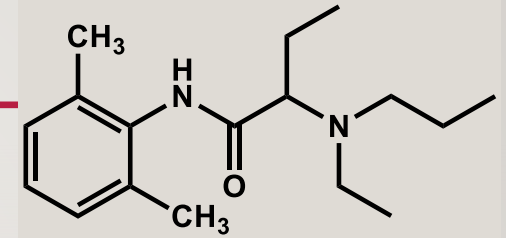
buona potenza, durata (30'), latenza (10-20')



Prilocaina

pKa 7.9, logP 2.7

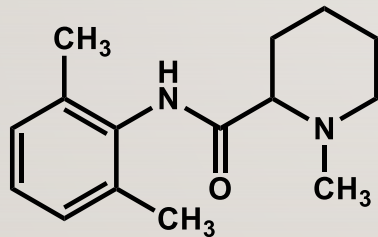
discreta potenza,
Può dare metaemoglobinemia



Etidocaina

pKa 7.8, logP 4.19

Usata in chirurgia ed ostetricia

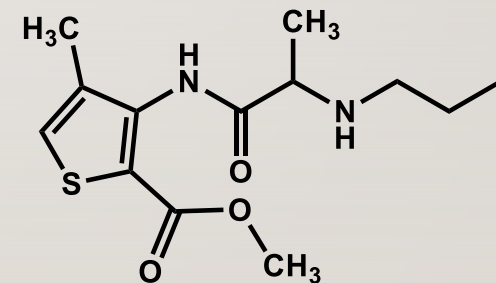


Mepivacaina *Carbocaine*, *Polocaine*

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.

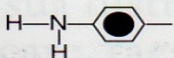
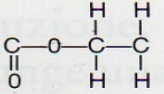
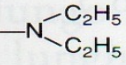
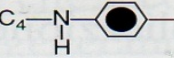
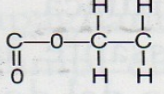
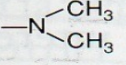
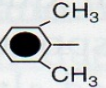
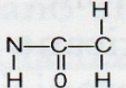
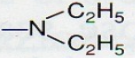
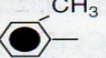
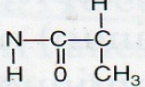
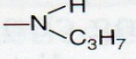
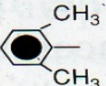


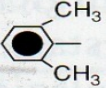


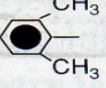
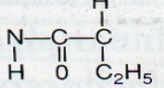
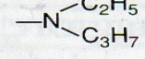
Tanto più il pH è lontano dal pKa, tanto minore il farmaco è in forma neutra, quindi tanto maggiore sarà la latenza

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	λ	% binding proteico	Potenza relativa	Onset	Durata
ESTERI:									
Procaina				8.9	0.02	6	1	Lento	Breve
Tetracaina				8.5	4.1	76	8	Lento	Lunga
AMIDI:									
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

