

Τοπικά αναισθητικά

ΤΟ ΠΡΩΤΟ ΤΟΠΙΚΟ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΟ ΠΟΥ ΑΝΑΚΑΛΥΦΘΗΚΕ ΉΤΑΝ Η ΚΟΚΑΪΝΗ (1884). ΤΗΝ ΕΝΤΟΠΙΣΑΝ ΙΘΑΓΕΝΕΙΣ ΤΟΥ ΠΕΡΟΥ ΣΤΟ ΦΥΤΟ ΕΡΥΤΗΤΙΧΥΛΟΝ COCA. ΣΤΗ ΣΥΝΕΧΕΙΑ ΑΠΟΜΟΝΩΘΗΚΕ ΚΑΙ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΕ ΚΑΤ' ΑΡΧΗΝ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΟΦΘΑΛΜΟ.

ΤΟ 1905 ΚΑΤΑΣΚΕΥΆΣΤΗΚΕ ΑΠΌ ΤΟΝ ΕΙΝBORN ΤΟ ΠΡΏΤΟ ΤΟΠΙΚΌ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΌ (Τ.Α.) ΠΟΥ ΉΤΑΝ ΈΝΑΣ ΕΣΤΈΡΑΣ: Η ΠΡΟΚΑΙΝΗ



Τοπικά αναισθητικά & Τοπική αναισθησία

- Τα τοπικά αναισθητικά είναι φάρμακα τα οποία προκαλούν αναστρέψιμη και προβλέψιμη αναστολή της νευρικής μεταβίβασης στην περιοχή στην οποία χορηγούνται, χωρίς να επηρεάζουν τη συνείδηση. Αποτελούνται από μια ετερογενή ομάδα μορίων τα οποία δρουν αποκλείοντας τα κανάλια νατρίου.
- Τοπική αναισθησία είναι η κατάσταση κατά την οποία με φαρμακευτικά ή άλλα μέσα προκαλείται:
 - διακοπή της μετάδοσης του ερεθίσματος από την περιφέρεια προς το κέντρο,
 - η κατάσταση είναι αναστρέψιμη
 - διατηρείται η συνείδηση του ασθενούς.

ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

✓ Ένα τυπικό μόριο ΤΑ αποτελείται από τρία τμήματα:

α) Αρωματικό δακτύλιο (λιπόφιλο τμήμα)

β) Ενδιάμεση αλυσίδα

γ) Αμινική ομάδα (υδρόφιλο τμήμα)

✓ Στην ενδιάμεση αλυσίδα, που περιλαμβάνει πάντοτε έναν

- Εστερικό ($-\text{COO}-$) ή

- Αμιδικό δεσμό ($-\text{NHCO}-$), οφείλεται ο διαχωρισμός των Τ.Α. σε δυο κατηγορίες: τους εστέρες και τα αμίδια.

ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

- Τα τοπικά αναισθητικά απαντώνται σε δύο μορφές από άποψη χημείας: τα αμινοαμίδια και τους αμινοεστέρες.

- Οι αμινοεστέρες

είναι εστερικά παράγωγα του παρααμινοβενζοϊκού οξέος και ο μεταβολισμός τους γίνεται στο πλάσμα από τη ψευδοχολινεστεράση.. Παραπροϊόν της μεταβολικής αυτής αντίδρασης είναι το παρααμινοβενζοϊκό οξύ, που είναι γνωστό αλλεργιογόνο. Για το λόγο αυτό, οι αλλεργικές αντιδράσεις δεν είναι σπάνιες στην ομάδα αυτή.

- Τα αμινοαμίδια

Τα αμίδια δεν διασπώνται στο πλάσμα αλλά μεταβολίζονται στο ήπαρ. Σπάνια προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις.

ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

- Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ισχύ, τη διάρκεια, την έναρξη δράσης είναι η λιποδιαλυτότητα, η pK_a και η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

1) Λιποδιαλυτότητα

- Όσο πιο λιποδιαλυτό είναι ένα τοπικό αναισθητικό, τόσο πιο ισχυρό είναι το αναισθητικό αποτέλεσμα.
- Όσο μεγαλύτερος είναι ο συντελεστής λιποδιαλυτότητας τόσο ισχυρότερο είναι το Τ.Α.

ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

2) Σύνδεση με πρωτεΐνες (κυρίως α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη)

- Τα τοπικά αναισθητικά με την υψηλότερη ικανότητα δέσμευσης με τις πρωτεΐνες παραμένουν περισσότερο χρόνο στον υποδοχέα.
- Τα μόρια των τοπικών αναισθητικών, αφού συνδεθούν με τις πρωτεΐνες, είναι ανενεργά από άποψη φαρμακολογική, άρα μειώνεται η δραστικότητα, η τοξικότητα και ο μεταβολισμός τους
- Το pH του πλάσματος παίζει σημαντικό ρόλο. Η μείωση του pH συνεπάγεται μείωση της δέσμευσης με τις πρωτεΐνες/ Έτσι, σε οξεωτικές καταστάσεις το ελεύθερο ενεργό (δραστικό) φάρμακο είναι μεγαλύτερο και επομένως αυξάνεται η τοξικότητα

Η διάρκεια δράσης των Τ.Α. επηρεάζεται εκτός από τη λιποδιαλυτότητα, που ήδη αναφέρθηκε και από τη σύνδεσή τους με τις πρωτεΐνες του πλάσματος

ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

3) Ιονισμός

Στο υγρό των ιστών τα τοπικά αναισθητικά υφίστανται είτε σε:

- μη ιονισμένη λιποδιαλυτή μορφή (B) _η οποία αποτελεί την ενεργή μορφή
- ιονισμένη υδατοδιαλυτή μορφή (BH⁺).

Σταθερά διάστασης pKa ενός Τ.Α. ονομάζεται η ειδική για το συγκεκριμένο Τ.Α. συγκέντρωση ιόντων H⁺ στην οποία η συγκέντρωση της αναισθητικής βάσης του [B] ισούται με τη συγκέντρωση του ιονισμένου κατιόντος του [BH⁺]

Ως pKa ορίζουμε το pH στο οποίο το 50% του τοπικού αναισθητικού θα μείνει στη μη ιονισμένη μορφή (βασική) και το άλλο 50% θα υφίσταται ως ιονισμένη μορφή

- Σύμφωνα με την εξίσωση Henderson-Hasselbach:

$$pKa = pH - \log ([B]/[BH^+])$$

ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

3) Ιονισμός

- Η «κατάσταση» στην οποία βρίσκεται το ΤΑ προσδιορίζει την ταχύτητα με την οποία μπορεί να διαπεράσει τις βιολογικές μεμβράνες.
- Η μη ιονισμένη μορφή είναι περισσότερο λιπόφιλη και διαπερνά ταχύτατα τις μεμβράνες, επιταχύνοντας την έναρξη δράσης του ΤΑ, ενώ η ιονισμένη μορφή είναι η φαρμακολογικά ενεργή μορφή.
- Όσο περισσότερο λιποδιαλυτό είναι ένα ΤΑ τόσο μικρότερη είναι η συγκέντρωση που απαιτείται, για να προκληθεί αναισθησία.
- Η σταθερά διάσπασης (pK_a) του ΤΑ, προσδιορίζει το ποσοστό του φαρμάκου το οποίο βρίσκεται σε μη ιονισμένη μορφή σε δεδομένο pH και επομένως δηλοί την ικανότητα διείσδυσης του ΤΑ στους ιστούς και την ταχύτητα έναρξης δράσης.
- όσο υψηλότερη είναι η τιμή της pK_a ενός ΤΑ, τόσο μικρότερη θα είναι η συγκέντρωση του φαρμάκου που θα βρίσκεται σε μη ιονισμένη μορφή
- όσο χαμηλότερη είναι η pK_a του Τ.Α., τόσο ταχύτερη είναι η έναρξη δράσης του γιατί τόσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό της μη ιονικής μορφής

ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

- Συμπερασματικά:

οι φυσικοχημικές ιδιότητες των τοπικών αναισθητικών που καθορίζουν τη δράση τους είναι:

- η λιποδιαλυτότητα, που σχετίζεται με την αναισθητική ισχύ
- η σταθερά διάσπασης (pK_a), που σχετίζεται με την ταχύτητα της έναρξης δράσης,
- σύνδεση με τις πρωτεΐνες, που σχετίζεται με τη διάρκεια δράσης,
- η πρόκληση αγγειοδιαστολής, που σχετίζεται με τη διάρκεια δράσης και την εμφανή ισχύ
- η διείσδυση στους ιστούς, που σχετίζεται με την ταχύτητα της έναρξης δράσης.

Αναισθητική Ισχύς Τοπικών Αναισθητικών

Η αναισθητική ισχύς αντιπροσωπεύεται από την ελάχιστη συγκέντρωση του τοπικού αναισθητικού (C_m), και σημαίνει την ελάχιστη συγκέντρωση του τοπικού αναισθητικού που χρειάζεται για την αναστολή της νευρικής ώσης

Η C_m επηρεάζεται από:

- Το μέγεθος των νευρικών ινών και την παρουσία ή όχι μυελίνης.

Για τις μεγάλες εμμύελες νευρικές ίνες η C_m του φαρμάκου αυξάνεται.

- Το pH των ιστών.

Σε υψηλό pH η C_m των τοπικών αναισθητικών είναι μικρότερη σε σχέση με το χαμηλό pH των ιστών. Για παράδειγμα, η C_m της λιδοκαΐνης είναι 100 φορές μικρότερη σε pH 7.0 από ό,τι σε pH 5.0.

Το όξινο pH στην περιοχή του νεύρου ανταγωνίζεται τον αποκλεισμό, γεγονός που εξηγεί εν μέρει τη μειωμένη αποτελεσματικότητα της περιοχικής αναισθησίας σε φλεγμαίνοντες (οξεωτικούς) ιστούς.

Είδος Ινών	Διάμετρος (μ)	τύπος	Λειτουργία
A Εμμέλες	2-22	ίνες	κίνηση
Aα	12-22	σωματικές ίνες	αφή, πίεση
Aβ	5-12	αισθητικές ίνες	τόνος μυϊκος
Aγ	3-6	κινητικές ίνες	πόνος, θερμοκρασία
Aδ	2-5	αισθητικές ίνες	Αγγειοδιαστολή
B Εμμέλες	3	προγαγγλιονικές συμπαθητικές ίνες	παθολογικός πόνος
C Αμύελες	0,3-1,2	αισθητικές ίνες	παθολογικός πόνος

Αναισθητική Ισχύς Τοπικών Αναισθητικών

Οι νευρικές ίνες αποκλείονται με τον ίδιο τρόπο από τα διάφορα ΤΑ, αλλά ανάλογα με τον τύπο και τις φυσιολογικές τους ιδιότητες,. Τη μεγαλύτερη ευαισθησία εμφανίζουν οι μικρότερες ίνες

Η σειρά αποκλεισμού των διαφόρων νευρικών ινών είναι η ακόλουθη :

- Οι συμπαθητικές ίνες (Β εμμύελες ίνες αλλά με μικρή διάμετρο) αποκλείονται πρώτες, με αποτέλεσμα να εμφανίζεται συμπαθητικός αποκλεισμός (αγγειοδιαστολή και υπόταση) πριν επηρεαστεί η αισθητική και η κινητική λειτουργία.
- Οι αισθητικές ίνες αποκλείονται στη συνέχεια με την εξής σειρά:
 - 1) ίνες για το ψυχρό-θερμό,
 - 2) ίνες για τον πόνο (Αδ, C ίνες),
 - 3) ίνες για την αφή,
 - 4) ίνες για την εν τω βάθει αισθητικότητα (πίεση).
- Ο αποκλεισμός των κινητικών ινών (Αα εμμύελες με μεγάλη διάμετρο) επιτυγχάνεται πιο δύσκολα και εμφανίζεται τελευταίος

Κλινική πράξη και τοπικά αναισθητικά

Η ανάνηψη της λειτουργίας των νευρικών ινών συμβαίνει κατά αντίστροφο τρόπο, έτσι ώστε ο συμπαθητικός αποκλεισμός να είναι ο τελευταίος που επανέρχεται

Στην κλινική πράξη ο διαφορικός νευρικός αποκλεισμός σημαίνει ότι ο ασθενής ενώ δεν πονάει (αποκλεισμός Αδ και C ινών), μπορεί να διατηρεί την αίσθηση της αφής (Αβ) και της θέσης του σώματος (Αα) και της τάσης των μυών του. Η διαφορετική αυτή ευαισθησία οφείλεται στα ετερόμορφα χαρακτηριστικά των νευρικών ινών όπως π.χ.:

- ✓ **ο βαθμός μυελινοποίησης:**

οι μεγαλύτερες κινητικές ίνες Αα απαιτούν μεγαλύτερη συγκέντρωση ΤΑ, για να αποκλειστούν,

- ✓ **η διάμετρος του νευράξονα:**

όσο μεγαλύτερη είναι η διάμετρος της νευρικής ίνας, τόσο πιο ανθεκτική είναι στα ΤΑ,

- ✓ **η απόσταση μεταξύ των κόμβων του Ranvier**, όπου τα ΤΑ αποκτούν πρόσβαση στον νευράξονα των εμμύελων ινών: η απόσταση είναι μεγαλύτερη στις Αα σε σύγκριση με τις Αδ ίνες.

Απομάκρυνση των Τοπικών Αναισθητικών από τον Οργανισμό

Μεταβολισμός αμινοεστέρων

- Οι αμινοεστέρες (με την εξαίρεση της κοκαΐνης) μεταβολίζονται ταχύτατα από τις εστεράσες του πλάσματος και συνεπώς έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής. Ο μεταβολισμός τους οδηγεί στην παραγωγή παρα-άμινο-βενζοϊκού οξέος, το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Μεταβολισμός αμινοαμιδίων

- Τα αμινοαμίδια μεταβολίζονται στο ήπαρ από ένζυμα του κυτοχρώματος P450.
- Η διαδικασία αυτή είναι βραδύτερη και μπορεί να εμφανιστούν φαινόμενα συσσώρευσης. Ο τελικός χρόνος ημιζωής των αμιδίων κυμαίνεται από 100 min για τη λιδοκαΐνη έως 160 min για τη μπουπιβακαΐνη.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Αποκλεισμός καναλιών Νατρίου

Τα τοπικά αναισθητικά δρουν αποκλείοντας τα εξαρτώμενα από το δυναμικό κανάλια νατρίου

δηλαδή τις ειδικές πρωτεΐνες που εντοπίζονται εντός της κυτταρικής μεμβράνης του άξονα.

- ως αποτέλεσμα δεν αυξάνεται το δυναμικό της μεμβράνης δεν αναπτύσσεται δυναμικό ενέργειας και δεν προκαλείται εκπόλωση της νευρικής ίνας,
- η νευρική ίνα παραμένει σε κατάσταση ηρεμίας (αυξάνεται η ανερέθιστη περίοδος

Αποκλεισμός άλλων καναλιών ιόντων και υποδοχέων

1) Αποκλεισμός καναλιών καλίου

(γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την ισχυροποίηση του νευρικού αποκλεισμού. Ο μηχανισμός αυτός εξηγεί και τα διεγερτικά φαινόμενα από το κεντρικό νευρικό σύστημα, όπως οι εμβοές ώτων και οι σπασμοί, που οφείλονται σε εκπόλωση θαλαμοφλοιϊκών νευρώνων)

2) Αποκλεισμός καναλιών ασβεστίου

3) Αποκλεισμός νικοτινικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης

Τα ΤΑ αποκλείουν τους νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλοχολίνης ενισχύοντας το νευρομυϊκό αποκλεισμό

4) Αποκλεισμός υποδοχέων συζευγμένων με G πρωτεΐνες

Τα ΤΑ μέσω αυτού του μηχανισμού αποκλείουν τους υποδοχείς NK-1 της ουσίας P (substance P), οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του πόνου

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

5) Αποκλεισμός των υποδοχέων NMDA

Ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η αναλγησία που παρέχεται κατά τη ραχιαία ή την επισκληρίδιο χορήγηση ΤΑ οφείλεται σε κάποιο βαθμό και στην αναστολή των NMDA υποδοχέων, ενώ παράλληλα αποτρέπεται η ανάπτυξη χρόνιου πόνου

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Αντιφλεγμονώδης δράση

- ✓ Αναστολή της συγκόλλησης των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο των αγγείων και στην περαιτέρω μετανάστευσή τους στα σημεία φλεγμονής,
- ✓ Αναστολή στην βιοσύνθεση των προσταγλανδινών,

μηχανισμός που ενδέχεται να ευθύνεται για την ισχυρή αναλγητική δράση της λιδοκαΐνης σε ασθενείς με εγκαύματα, δεδομένου ότι οι προσταγλανδίνες ενέχονται στην παθοφυσιολογία του φλεγμονώδους πόνου

- ✓ Αναστολή της απελευθέρωσης ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα.
- ✓ Αναστολή της απελευθέρωσης κυτταροκινών

(ιντερλευκίνης 1α, 1β, 8 και παράγοντα νέκρωσης του όγκου (tumor necrosis factor, TNF) από τα μονοκύτταρα

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Αντικαρκινικές ιδιότητες

- Η περιεγχειρητική περίοδος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις για την αφαίρεση νεοπλασμάτων θεωρείται σημαντική με την έννοια ότι μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη του καρκίνου και την εμφάνιση μεταστάσεων.
- Αναδρομικές μελέτες, με μικρό όμως αριθμό ασθενών, υποστηρίζουν ότι η εφαρμογή περιοχικών τεχνικών μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση των ασθενών και να αυξήσει το διάστημα που ο ασθενής είναι ελεύθερος νόσου
- Οι αντικαρκινικές δράσεις των ΤΑ πιθανολογείται ότι οφείλονται σε:
 - 1) αλληλεπίδραση με την απελευθέρωση μορίων που επάγουν την αύξηση του όγκου
 - 2) μείωση της μεθυλίωσης του DNA των καρκινικών κυττάρων
 - 3) άμεσες τοξικές επιδράσεις, όταν χορηγούνται με τοπική διήθηση
 - 4) μείωση του περιεγχειρητικού stress,
 - 5) διατήρηση της ανοσολογικής απάντησης του ασθενούς

Τοπικά Αναισθητικά

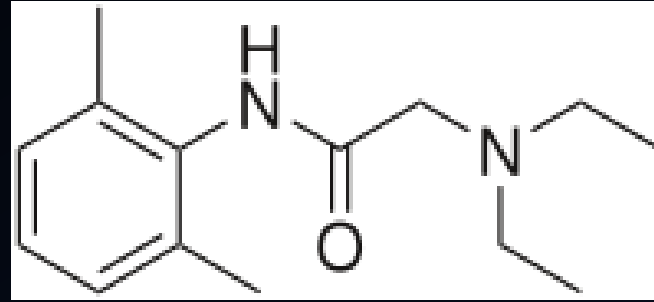
Αμινοεστέρες (Εστέρες)

- Προκαΐνη (Novocaine)
- Χλωροπροκαΐνη,
- Τετρακαΐνη,
- Κοκαΐνη,
- Βενζοκαΐνη

Αμινοαμίδια (Αμίδια)

- Λιδοκαΐνη (Lignocaine)
- Ετιδοκαΐνη (Duranest)
- Πριλοκαΐνη (Citanest)
- Μεπιβακαΐνη (Carbocaine)
- Μπουπιβακαΐνη (Marcaine)
- Λεβομπουπιβακαΐνη (Chirocaine)
- Ροπιβακαΐνη (Naropeine)

Λιδοκαΐνη



- Η λιδοκαΐνη (Xylocaine) ανήκει στα αμινοαμίδια με ευρεία εφαρμογή για πολλές δεκαετίες λόγω της ταχείας έναρξης δράσης και της προβλέψιμης διάρκειας της δράσης της.
- Η κλινική χρήση της χρονολογείται από το 1944. Έχει ταχεία έναρξη και μέση διάρκεια δράσης.
- Από την εισαγωγή της στην κλινική πράξη κατά τη δεκαετία του 1940 η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση καθορίστηκε στα 200 mg απλού διαλύματος (plain) και στα 500 mg διαλύματος λιδοκαΐνης που περιέχει αδρεναλίνη.

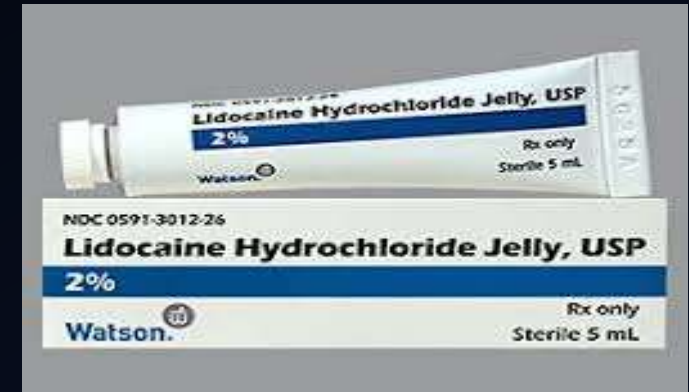
Λιδοκαΐνη

- Η λιδοκαΐνη μεταβολίζεται στο ήπαρ από μικτής λειτουργίας οξειδάσες και αμιδάσες των μικροσωμάτων. Η οξειδωτική οδός απαιτεί τη δράση του κυτοχρώματος P-450 που υπάρχει ακόμη και στο ήπαρ των νεογνών.
- Ο μεταβολισμός της εξαρτάται από την ηπατική αιματική ροή αφού το ήπαρ, Ο ενεργός μεταβολίτης μονοεθυλκενεξυλιδίδη είναι δυνατόν να δράσει αθροιστικά και να προκαλέσει τοξικότητα
- Η κλινική σημασία έχει η ιδιότητα της να προκαλεί αποκλεισμό των διαύλων ιόντων Na^+ της καρδιάς (αντιστροφής των αρρυθμιών)
- Στο σημείο έγχυσης προκαλεί αγγειοδιαστολή, που οδηγεί σε αυξημένη απορρόφησή της.
- Για τη διήθηση των ιστών χρησιμοποιείται σε συγκέντρωση 1-4%, συνήθως 2%. Στους περιφερικούς αποκλεισμούς χρησιμοποιείται σε συγκέντρωση 1-1,5% με διάρκεια έως 3 ώρες.

Λιδοκαΐνη

Κλινικές χρήσεις λιδοκαΐνης:

- 1_ επισκληρίδιος αναισθησία,
- 2_ συνεχής επισκληρίδιος αναλγησία,
- 3_ ενδοφλέβια περιοχική αναισθησία,
- 4_ επιφανειακή χρήση σε βλενογόνους σε μορφή κρέμας,
- 5_ ως μίγμα 2.5 % λιδοκαΐνης με 2.5 % πριλοκαΐνη (EMLA™) σε αναλογία 1:1, για επιφανειακή εφαρμογή στο δέρμα με κάλυψη της περιοχής τουλάχιστον μια ώρα πριν την επώδυνη διεργασία,
- 6_ ως spray για εφαρμογή στον βλεννογόνο της μύτης, του στόματος, του λάρυγγα και της τραχείας κατά την ινδοοπτική διασωλήνωση σε ασθενή εν εγρηγόρσει,
- 7_ ως αντιαρρυθμικό φάρμακο,



Τοπικά αναισθητικά υπό μορφή τοπικής εφαρμογής EMLA

Πολλές προσπάθειες που έγιναν για την Παρασκευή ενός ασφαλούς τοπικού αναλγητικού ναυάγησαν λόγω της χαμηλής διαπερατότητας της κεράτινης στιβάδας του δέρματος ή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τα προβλήματα όμως αυτά, ξεπεράστηκαν με την παρασκευή της κρέμας EMLA

Η EMLA περιέχει δύο τοπικά αναισθητικά της ομάδας των αμιδίων: τη λιδοκαΐνη και την πριλοκαΐνη

Έχει αποδειχθεί ότι για επαρκή δερματική αναλγησία είναι απαραίτητη περίοδος κάλυψης 1 ώρας

Σε πάσχον δέρμα (π.χ. με ατοπική δερματίτιδα) τα δύο αναισθητικά απορροφώνται πιο γρήγορα και σε μεγαλύτερο ποσοστό από ότι σε υγιές δέρμα γι' αυτό η διάρκεια κάλυψης πρέπει να είναι βραχύτερη

Η EMLA πρέπει να αποφεύγεται κατά την διάρκεια εγκυμοσύνης ή γαλουχίας γιατί περνά τον μητροπλακούντιο φραγμό και γιατί απεκρίνεται στο μητρικό γάλα.



Μπουπιβακαΐνη ή Βουπιβακαΐνη

Η μπουπιβακαΐνη (Marcain®) είναι ένα μακράς διάρκειας τοπικό αναισθητικό με 4 φορές μεγαλύτερη δραστηριότητα σε σύγκριση με τη λιδοκαΐνη και με υψηλή λιποδιαλυτότητα

Ανήκει στην οικογένεια της μεπιβακαΐνης. Παρασκευάστηκε το 1963 και καθιερώθηκε κυρίως λόγω της παρατεταμένης αναλγησίας που προκαλεί. Έχει βραδεία έναρξη και μακρά δράση

παρουσιάζει αυξημένο δείκτη αισθητικού/κινητικό αποκλεισμό με αποτέλεσμα να προτιμάται η χρήση της στη μαιευτική αναισθησία και σε όποιο είδος επέμβασης απαιτείται γρήγορη μετεγχειρητική κινητοποίηση του ασθενούς

Η χρήση της αντιμετώπισε σοβαρά προβλήματα το 1979 όταν ο Albright δημοσίευσε στο περιοδικό *Anesthesiology* μια μελέτη στην οποία συγκέντρωνε κλινικές αναφορές ξαφνικών καρδιακών ανακοπών μετά από επισκληρίδια αναισθησία για καισαρική τομή

οι πειραματικές έρευνες αποκάλυψαν ότι η εστία της καρδιοτοξικότητας της είναι το ερεθισματαγωγό σύστημα της καρδιάς_ Η μπουπιβακαΐνη θεωρείται ως το πλέον καρδιοτοξικό ΤΑ, γιατί επηρεάζει τόσο τους διαύλους Na^+ όσο και τους διαύλους Ca^{2+} και K^+ .

Η μπουπιβακαΐνη προδιαθέτει σε αρρυθμίες επανεισόδου, που ευωδόνονται από την παρουσία υποξίας, οξέωσης, υπερκαλιαιμίας, έτσι ώστε η καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση να καθίσταται εξαιρετικά δύσκολη μετά από τοξική δόση μπουπιβακαΐνης

Η μέγιστη δόση ασφάλειας της μπουπιβακαΐνης είναι 2 mg.kg^{-1} .

Μπουπιβακαΐνη

Κλινικές χρήσεις μπουπιβακαΐνης:

- 1_επισκληρίδιος αναισθησία,
- 2_ραχιαία αναισθησία,
- 3_συνεχής επισκληρίδιος αναλγησία,
- 4_μαιευτική αναλγησία,
- 5_αποκλεισμοί περιφερικών νεύρων,
- 6_τοπική διήθηση.



Διαλύματα μπουπιβακαΐνης για κλινική χρήση: Η μπουπιβακαΐνη χορηγείται στις ακόλουθες μορφές:

- A) ισοβαρή ενέσιμα διαλύματα: σε συγκέντρωση 0.125-0.25 % για επισκληρίδιο μαιευτική αναλγησία και για μετεγχειρητική επισκληρίδιο αναλγησία (γιαπροκειμένου να αποφεύγεται ο κινητικός αποκλεισμός), σε συγκέντρωση 0.5 % για επισκληρίδιο αναισθησία,
- B) υπερβαρές ή ισοβαρές διάλυμα 5 % για ραχιαία αναισθησία.

Λεβομπουπιβακαΐνη ή λεβοβουπιβακαΐνη

Η λεβομπουπιβακαΐνη (Chirocaine) είναι το αριστερόστροφο εναντιομερές της μπουπιβακαΐνης.

είναι ένα μακράς διάρκειας δράσης τοπικό αναισθητικό, αλλά με μικρότερη καρδιοτοξικότητα και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στο ΚΝΣ σε σύγκριση με τη μπουπιβακαΐνη

Σε εργασία που σύγκρινε την επίδραση των δύο αυτών Τ.Α. (S- και ρακεμικής βουπιβακαΐνης) στο καρδιαγγειακό σύστημα η λεβοβουπιβακαΐνη φάνηκε να προκαλεί

α. μικρότερη καταστολή της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου,

β. μικρότερη μεταβολή στην καρδιαγγειακή λειτουργία,

γ. μη αξιοσημείωτες μεταβολές στο ΗΚΓ

- Η μειωμένη καρδιοτοξικότητα της **Λεβομπουπιβακαΐνη** είναι κατά πάσα πιθανότητα αποτέλεσμα της μικρότερης άμεσης επίδρασής της στην καρδιά. Διότι συνδέεται κατά 50% περισσότερο από την R-**μπουπιβακαΐνη** με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (εκλεκτική δέσμευση των ισομερών της **Λεβομπουπιβακαΐνη**)

Λεβομπουπιβακαΐνη ή λεβοβουπιβακαΐνη

- Κλινικές χρήσεις λεβομπουπιβακαΐνης:

A) Αποκλεισμός περιφερικών νεύρων

οφθαλμικά,
λαγονοβουβωνικό
λαγονοϋπογάστριο
βραχιόνιο πλέγμα.

B) Επισκληρίδιος αναισθησία/ αναλγησία

Γ) Ραχιαία αναισθησία



Ροπιβακαΐνη



Η ροπιβακαΐνη (Naropin®) είναι το νεότερο αμινοαμίδιο τοπικό αναισθητικό. Παρασκευάσθηκε στην προσπάθεια να δημιουργηθεί ένα τοπικό αναισθητικό με την ίδια μακρά διάρκεια δράσης με αυτήν της μπουπιβακαΐνης αλλά χωρίς την καρδιοτοξικότητά της.

Οι φυσικοχημικές και φαρμακολογικές της ιδιότητες μοιάζουν με αυτές της μπουπιβακαΐνης. Η σταθερά διάστασή της (pK_a) είναι 8, 1 και επομένως το αλκαλικό περιβάλλον αυξάνει την ταχύτητα έναρξης δράσης της. Η λιποδιαλυτότητά της είναι μικρότερη από αυτής της μπουπιβακαΐνης όπως και η ισχύς της

Ροπιβακαΐνη

Η ροπιβακαΐνη είναι λιγότερο δραστική σε σχέση με τη μπουπιβακαΐνη και κατά 4 φορές δραστικότερη από τη λιδοκαΐνη. Ο προκαλούμενος κινητικός αποκλεισμός έχει βραδύτερη έναρξη από ισοδύναμη δόση μπουπιβακαΐνης, λιγότερη ένταση και μικρότερη διάρκεια με χαμηλότερη όμως τοξικότητα.

Η απορρόφηση της μετά από επισκληρίδια ένεση είναι διφασική: μια αρχική γρήγορη φάση που διαρκεί περίπου 14 λεπτά και μια πιο αργή που διαρκεί 4,2 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της μετά από I.V. χορήγηση είναι 1,8 ώρες. Ο μεταβολισμός της, είναι παρόμοιος με της βουπιβακαΐνης. Υφίσταται οξειδωτική απαλκυλίωση στο ήπαρ από το κυτόχρωμα P450.

Ροπιβακαΐνη

Το αναισθητικό αποτέλεσμα της μετά από χορήγησή της στον επισκληρίδιο χώρο είναι δόσοεξαρτώμενο κι αυτό σημαίνει ότι ο βαθμός του αισθητικού και κινητικού αποκλεισμού μπορεί να προβλεφθεί. Ακόμη, η δόση μπορεί να αυξηθεί για την επίτευξη ισχυρής και μακράς διάρκειας αναισθησία χωρίς τον κίνδυνο τοξικότητας

παρουσιάζει υψηλού βαθμού διαχωρισμό μεταξύ αισθητικού και κινητικού αποκλεισμού σε χαμηλές συγκεντρώσεις και σε υψηλές δόσεις αποτελεί ένα δραστικό αναισθητικό, ενώ σε χαμηλές δόσεις όπως και σε επισκληρίδια συνεχή έγχυση προσφέρει αναλγησία που συνδυάζεται με ελάχιστο κινητικό αποκλεισμό

Οι ιδιότητές της την καθιστούν ιδιαίτερα χρήσιμη στη μαιευτική αναισθησία και στη μετεγχειρητική αναλγησία όπου η χαμηλή καρδιοτοξικότητα και ο ελάχιστος κινητικός αποκλεισμός είναι ιδιαίτερα επιθυμητά

Η ταχεία απέκκρισή της την καθιστά ιδανική για παρατεταμένη έγχυση. Η τοπική διήθηση με αξιοποιεί την αγγειοσυσπαστική της δράση

Ροπιβακαΐνη

- Κλινικές χρήσεις ροπιβακαΐνης:

1) Αποκλεισμός περιφερικών νεύρων (οφθαλμικά, λαγονοβουβωνικό, λαγονοϋπογάστριο σε παιδιά, βραχιόνιο πλέγμα κλπ).

2) Επισκληρίδιος αναισθησία/ αναλγησία

Διαλύματα για κλινική χρήση:

Η ροπιβακαΐνη χορηγείται στις ακόλουθες μορφές:

- σε συγκέντρωση 0.75 % για διεγχειρητική επισκληρίδιο αναισθησία,
- σε συγκέντρωση 0.2 % για συνεχή επισκληρίδιο αναλγησία, παρέχοντας ικανοποιητική αναλγησία και περιορισμένο κινητικό αποκλεισμό



ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Τα τοπικά αναισθητικά αποκλείουν τα κανάλια νατρίου όχι μόνον στις νευρικές ίνες αλλά σε όλα τα κύτταρα που εμφανίζουν διεγερσιμότητα, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν συστηματικές τοξικές επιδράσεις από την εκσεσημασμένη δράση του φαρμάκου στον εγκέφαλο και στο σύστημα αγωγιμότητας της καρδιάς

Επίδραση στο ΚΝΣ

A) Αρχική διεγερτική δράση

- Τα ΤΑ διαπερνούν εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό
- Καταστολή των ανασταλτικών νευρώνων του εγκεφαλικού φλοιού
- με αποτέλεσμα αύξηση της διεγερτικής δραστηριότητας και σπασμούς.

B) Μεταγενέστερη καταστολή (σε υψηλές δόσεις ΤΑ)

- Οφείλεται σε αναστολή της αγωγής τόσο στις ανασταλτικές όσο και στις ευοδωτικές οδούς

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Επίδραση στο ΚΝΣ

Αρχικά σε χαμηλές συγκεντρώσεις του ΤΑ στο πλάσμα εμφανίζονται:

- Αιμωδία της γλώσσας και της περιστοματικής περιοχής
(που είναι το πρωιμότερο σύμπτωμα συστημικής τοξικότητας)
- Εμβοές ώτων
- Ζάλη,
- Αίσθημα ναυτίας
- Θάμβος όρασης και δυσκολία εστίασης
- Διαταραχές προσανατολισμού

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Επίδραση στο ΚΝΣ

Σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις του ΤΑ στο πλάσμα εμφανίζονται :

- **Ρίγος**
- **Μυϊκές συσπάσεις**
(που αρχικά αφορούν τους μυς του προσώπου και των άκρων)
- **Τρόμος**
- **Ανησυχία και ασυνάρτητος λόγος**
- **Γενικευμένοι τονικοκλονικοί σπασμοί**
- **Κώμα και άπνοια**

Σε περίπτωση εκ λάθους ενδοαγγειακής έγχυσης του ΤΑ στις σπονδυλικές αρτηρίες ή τις καρωτίδες (κατά τον αποκλεισμό του αυχενικού πλέγματος) **τα πρώτα σημεία είναι γενικευμένοι σπασμοί.**

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Επίδραση στο καρδιαγγειακό

- Οι υψηλές δόσεις ΤΑ μπορεί να προκαλέσουν σημαντική καρδιοτοξικότητα, που οφείλεται κυρίως στην άμεση επίδραση στους διαύλους Na^+ στο μυοκάρδιο (η μπουπιβακαΐνη επηρεάζει επιπρόσθετα και τους διαύλους Ca^{2+} και K^+).
- Αυτό προκαλεί αποκλεισμό των νευρώνων της καρδιάς
- η μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, του ρυθμού αγωγής των καρδιακών ώσεων
- Η καρδιακή τοξικότητα ενισχύεται από τη συνύπαρξη υποξίας, οξέωσης, υπερκαλιαιμίας και από την κύηση.
- Η βασική δράση των τοπικών αναισθητικών στο μυοκάρδιο είναι *αντιαρρυθμική*, λόγω «σταθεροποίησης» των μεμβρανών του συστήματος αγωγιμότητας

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Αντιμετώπιση της τοξικότητας

1) Η περαιτέρω χορήγηση διακόπτεται άμεσα.

2) Αποφεύγεται η υποξυγοναιμία και η αναπνευστική οξέωση.
Έτσι, χορηγείται άμεσα οξυγόνο.

3) Αν δεν επαρκεί ο αυτόματος αερισμός, γίνεται ενδοτραχειακή διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός.

4) Χορηγείται καταστολή για την αντιμετώπιση των σπασμών

A) βενζοδιαζεπίνες, (μιδαζολάμη ή διαζεπάμη)

B) θειοπεντάλη, προποφόλη εφόσον βενζοδιαζεπίνες δεν είναι διαθέσιμες

Γ) χορήγηση μικρής δόσης σουκινυλοχολίνης ή άλλου νευρομυϊκού αποκλειστή ώστε να περιοριστεί η υποξία και η οξέωση, εφόσον οι σπασμοί επιμένουν παρά τη χορήγηση βενζοδιαζεπινών

Αντιμετώπιση της τοξικότητας

5) Αντιμετώπιση καρδιακής ανακοπής

Σε περίπτωση καρδιακής ανακοπής ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τα πρωτόκολλα Εξειδικευμένης Υποστήριξης της Ζωής αλλά με τις εξής τροποποιήσεις:

A) να χορηγείται η αδρεναλίνη σε χαμηλότερη δόση (10-100 mcg στον ενήλικα), ενώ δεν συνιστάται η χορήγηση βασοπρεσσίνης,

B) να αποφεύγονται οι αναστολείς των καναλιών ασβεστίου και οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές,

Γ) να αντιμετωπίζονται οι κοιλιακές αρρυθμίες με αμιωδαρόνη, ενώ δεν συνιστάται η χορήγηση τοπικών αναισθητικών (λιδοκαΐνης ή προκαΐναμίδης).

6) Χορήγηση γαλακτώματος λιπιδίων