

ANESTEZICE LOCALE: ACȚIUNE ȘI TOXICITATE

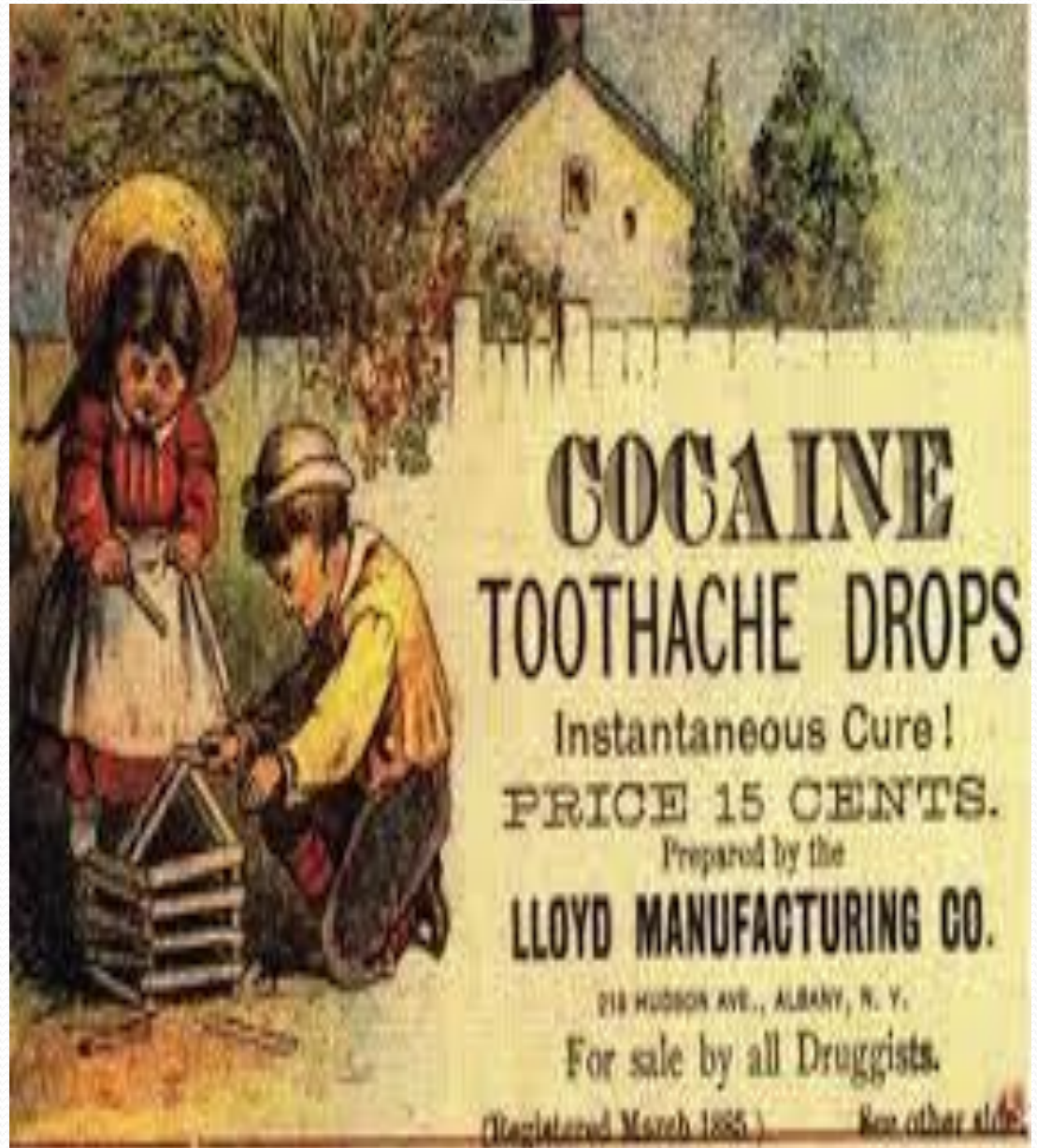
Ileana Mitre

Șef lucrări, Universitatea de Medicină și Farmacie
“Iuliu Hațieganu” Cluj – Napoca,
Facultatea de Medicină Dentară

Primul anestezic local

1884 : Köller și Gartner au efectuat anestezia locală cu cocaină pe cornee

Halsted : injectare de cocaină nerv periferic



Istoric

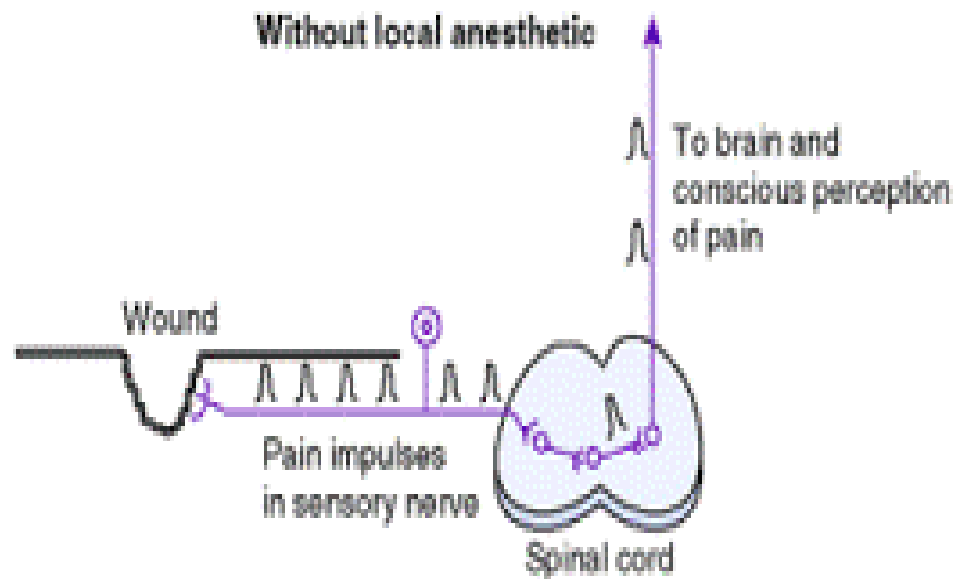
Descoperite și introduse anestezice locale mai bune:

- **Procaina** 1904
- Stovaina 1904
- Amethocaina 1931
- **Lignocaina** 1947
- Cloroprocaina 1952
- **Mepivacaina** 1956
- **Prilocaina** 1959
- **Bupivacaina** 1963
- Etidocaina 1972
- **Ropivacaina** 1997
- **Levobupivacaina** 1999
- **Articaina** : 2006

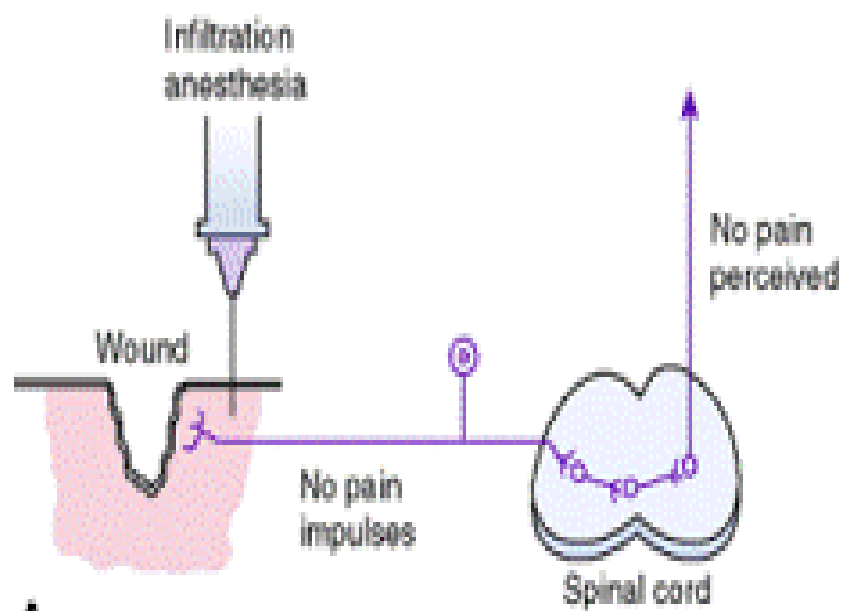
Principiu de acțiune

- Blocarea transmiterii impulsurilor aferente nociceptive **senzitive și simpatice autonome** precum și a eferențelor **motorii** la nivelul axonilor nervilor periferici prin intermediul acțiunii anestezicelor locale
- Bloc anestezic **regional**
- **Conștiența**- rămâne prezentă.

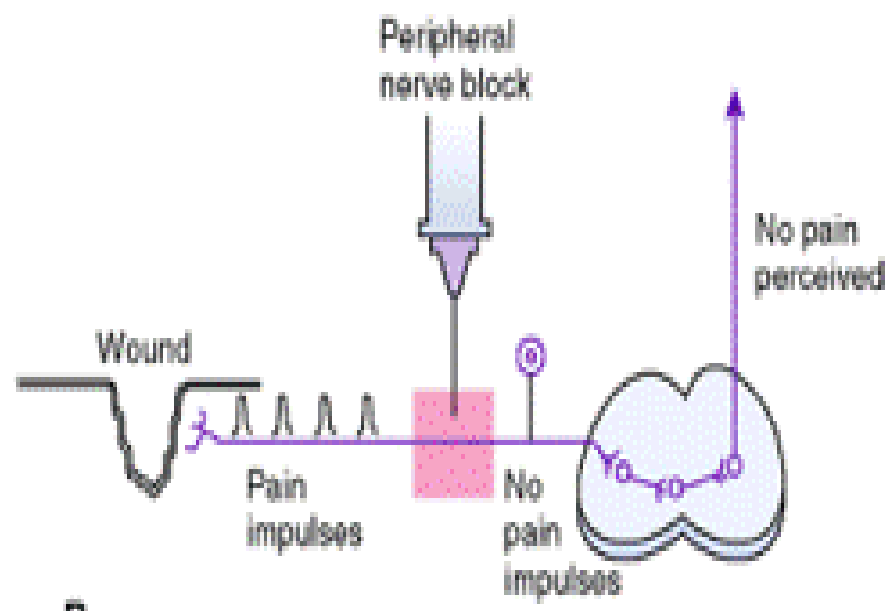
Without local anesthetic



With local anesthetic



A



B

Anatomie

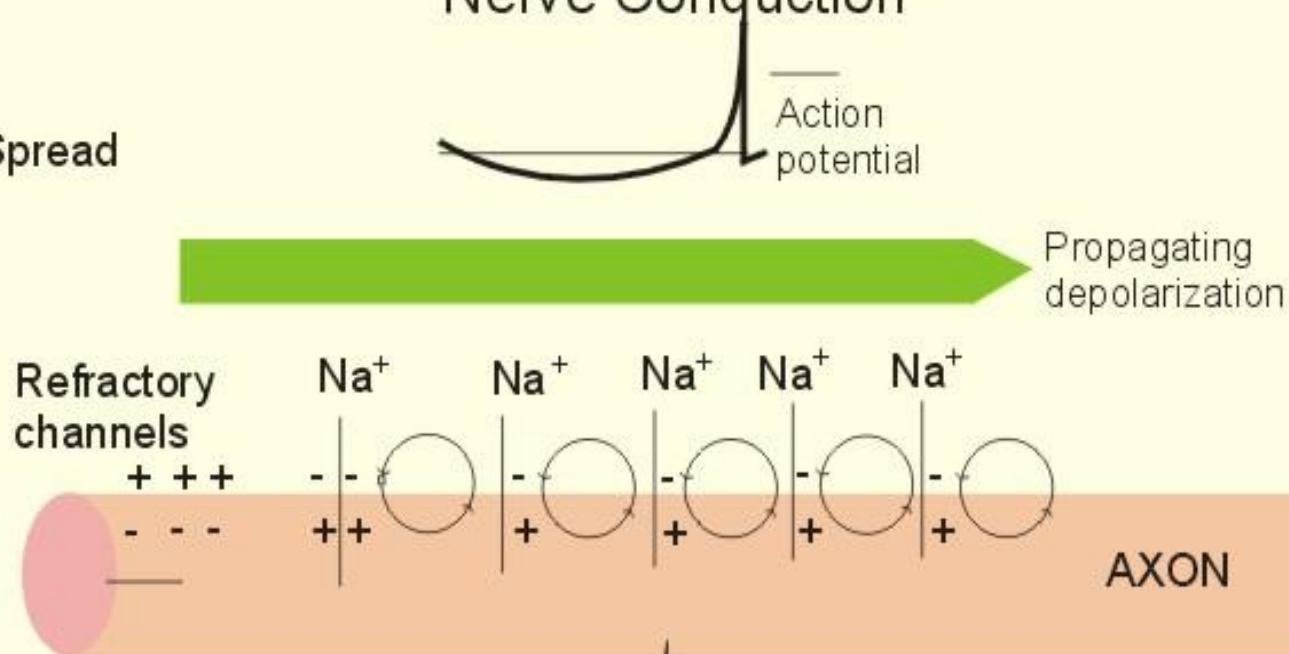
- **Nervul periferic mixt** este format din fibre groase mielinizate și aproape un număr dublu de fibre subțiri nemielinizate.
- **Fibra nervoasă mielinizată** este formată din **axon** învelit de o membrană conductoare fosfolipidică, care prezintă incluziuni proteice (canale ionice)cu rol efectiv în conducerea impulsului nervos.
- **Celulele Schwann** formează în jurul axonului o **membrană** bogată în sfingomielină, care descrește fluxul ionic transmembranic de peste 5000 de ori.

Modul de transmitere

- **Nodurile Ranvier**- la acest nivel sunt concentrate majoritatea canalelor ionice - rol în transmiterea PA
- Fibrele **mielinizate** - transmitere *saltatorie*
- Fibrele nervoase **amielinice** transmitere *continuă* prin membrana celulară.
- Viteza de transmitere în fibrele nervoase:
 - 0,5m/s în fibrele amielinice
 - 100m/s în fibrele mielinice groase.

Nerve Conduction

A: Slow Spread



B: Saltatory Spread

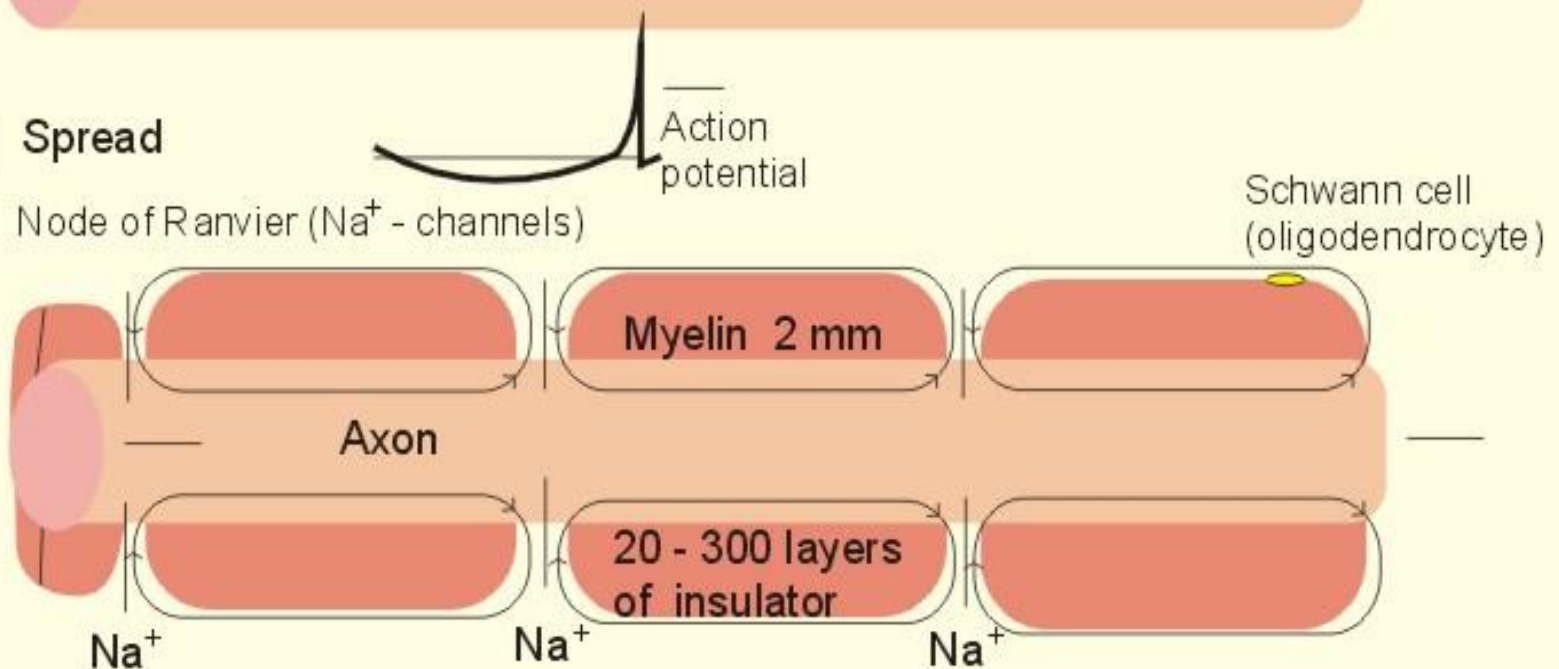
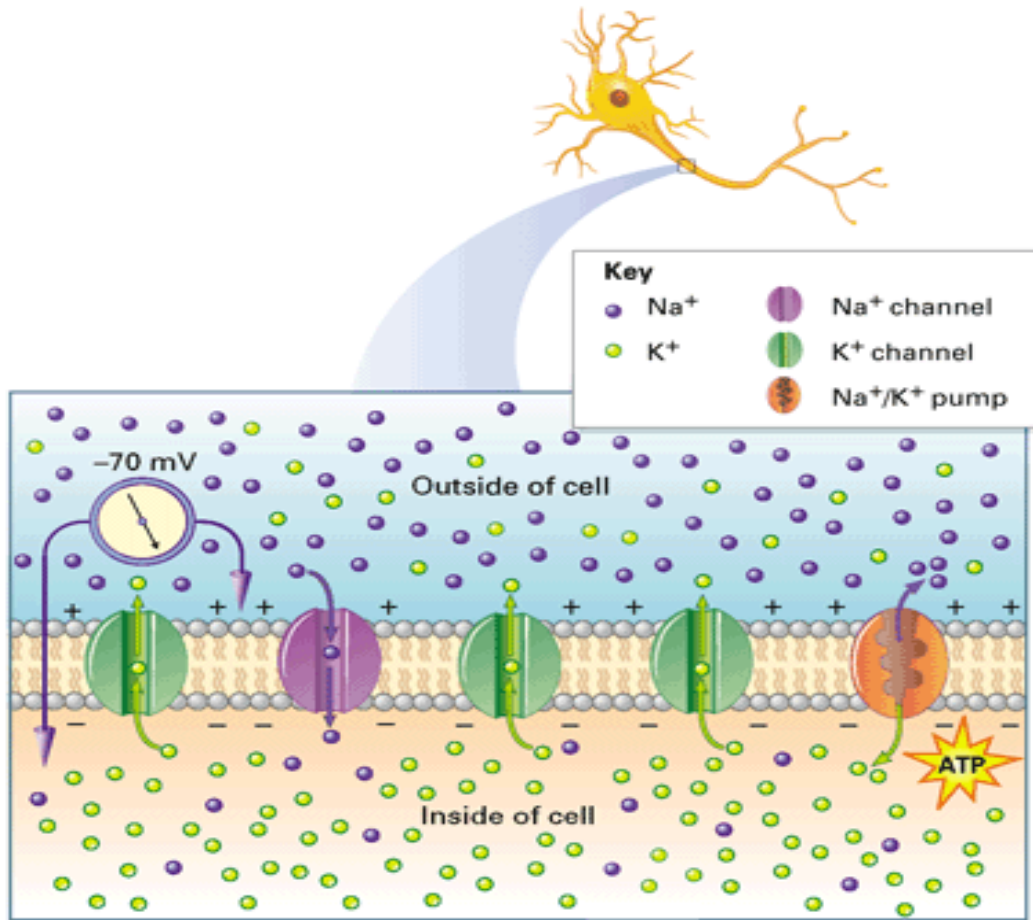


Fig. 1-8

Clasificarea fibrelor nervoase

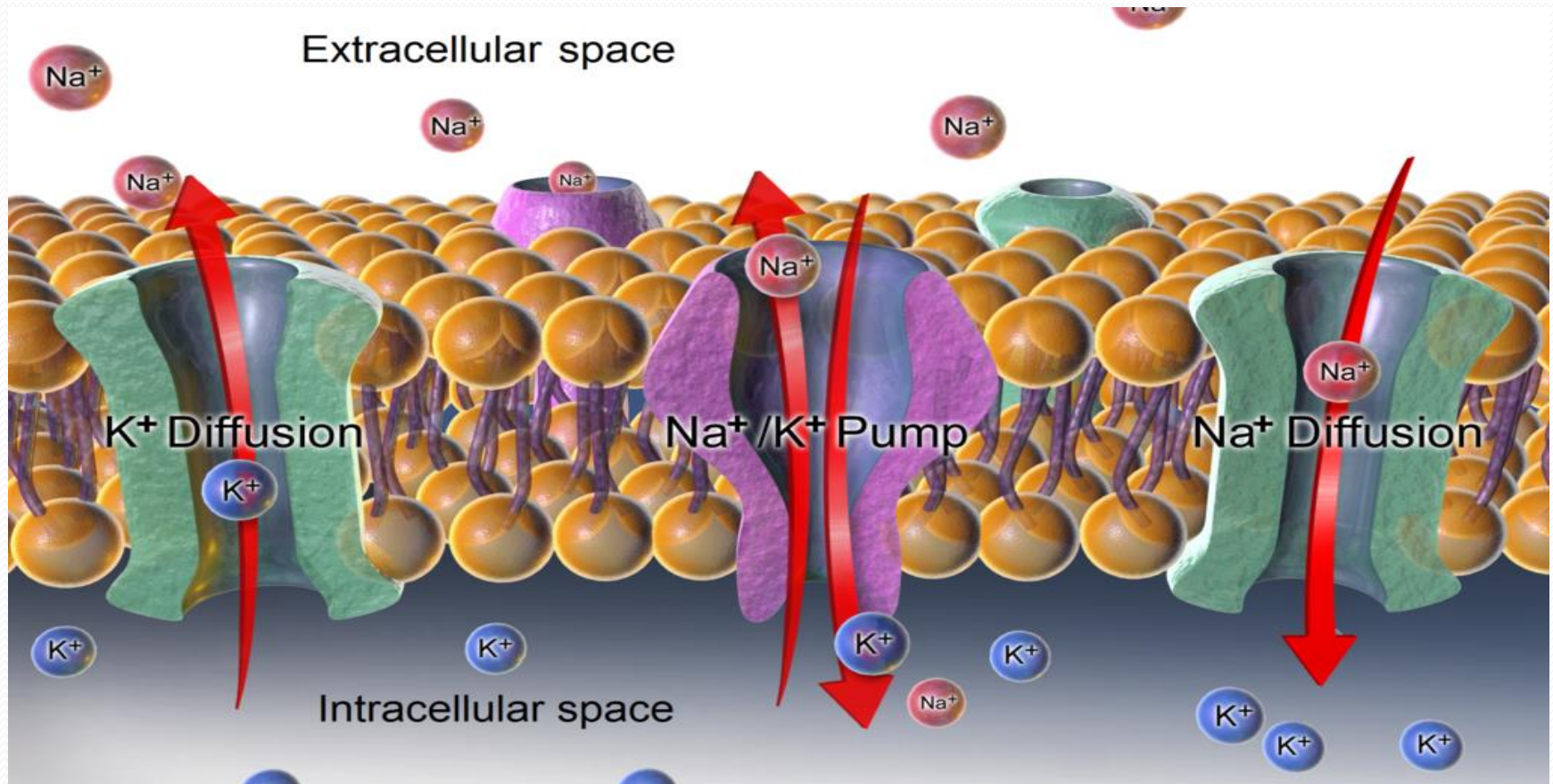
- ***Fibre A(mielinizate).***
 - *fibrele A alfa* - 12-20mm. 70-120 m/s;
 - *fibrele A beta* - 5-12 mm. 30-70 m/s ;
 - *fibrele A gamma* - 3-6mm. 15-30 m/s;
 - *fibrele A delta* 2-5mm. 12-30 m/s.
- ***Fibre B (mielinizate)*** - 3mm. 3-15m/s
- ***Fibre C (nemielinizate)*** - 0,4- 1,2 mm. 0,5 - 2,0m/s.

Mecanismul transmiterii impulsului nervos

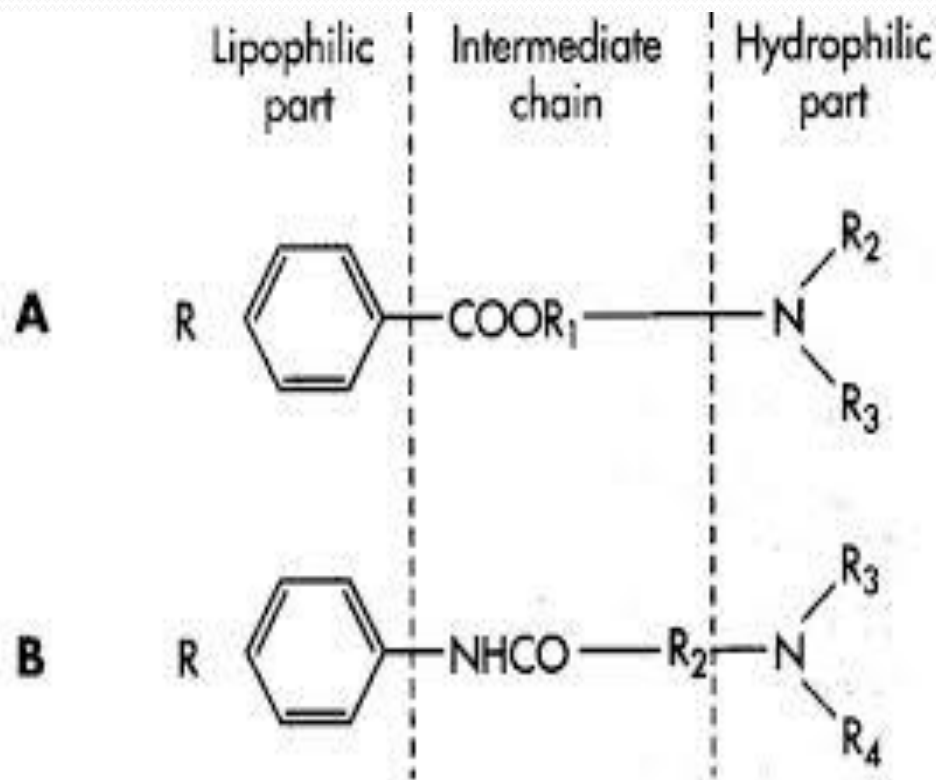


- **Potențial de repaus -70mV-**
repartiția ioni Na și K
- **Faza de depolarizare + 20mV -**
se deschid canalele de sodiu
- **Faza de repolarizare - pompa**
sodiu/potasiu

Pompa sodiu-potasiu



Anestezicele locale- structură chimică



- Inel benzenic lipofil;
- Lanț intermediar de **ester** sau **amidă**;
- Grupare quaternară aminică (hidrofilă)



Aminoesteri



Aminoamide

Clasificare anestezice locale

Aminoesteri

- Cocaina
- Procaina (Novocain)
- Cloroprocaïne (Nesacaine)
- Tetracaina (Pontocaine)
- Benzocaina (Americaine, Lanocaine) - anestezic topic

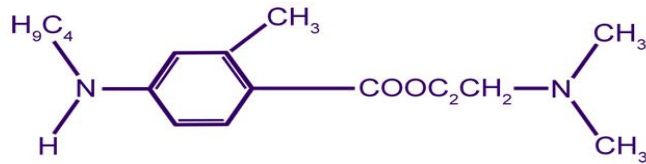
Aminoamide

- Lidocaina (Xylocaine)
- Mepivacaina (Mepivastezin, Carbocaine)
- Bupivacaina (Marcaine)
- Prilocaina (Citanest)
- Etidocaina (Duranest)
- **Articaina** (Septocaine, Zorcaine)
- Ropivacaine (Naropin)
- Levobupivacaine

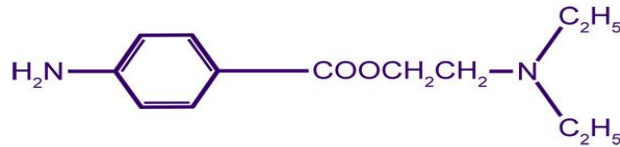
Chemical structure of local anesthetics

Amino esters

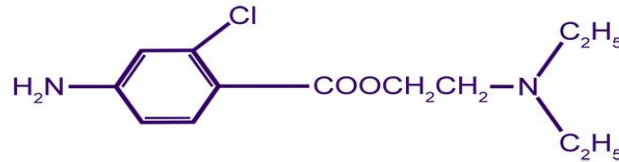
Tetracaine
(Pontocaine)



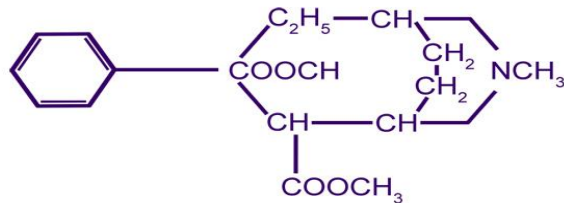
Procaine
(Novocaine)



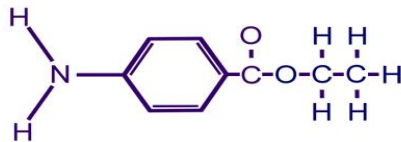
Chloroprocaine
(Nesacaine)



Cocaine

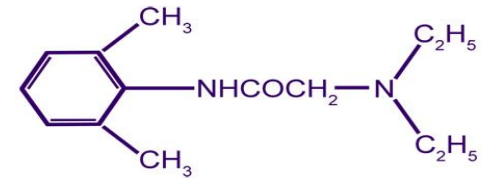


Benzocaine

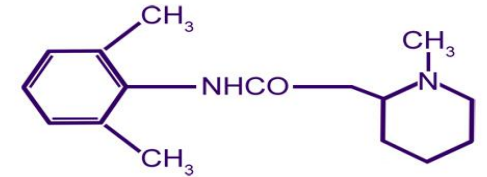


Amino amides

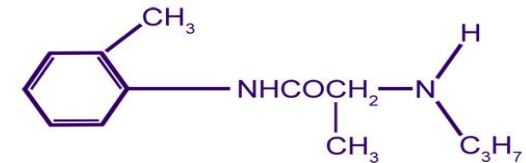
Lidocaine
(Xylocaine)



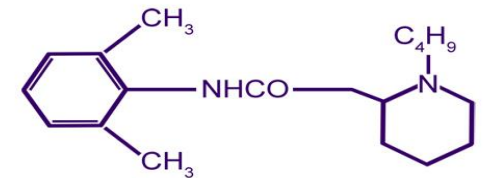
Mepivacaine
(Carbocaine)



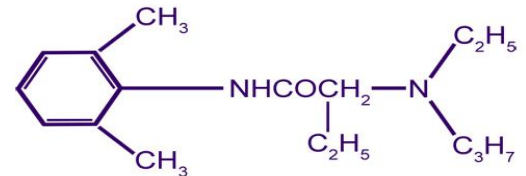
Prilocaine
(Citanest)



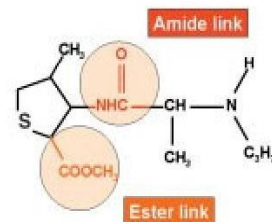
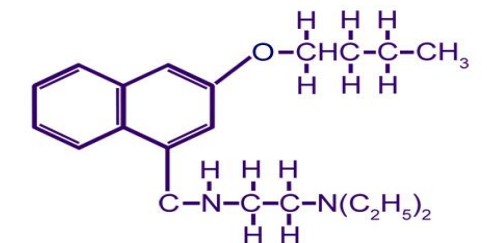
Bupivacaine
(Marcaine)



Etidocaine
(Duranest)



Dibucaine
(Nupercainal)

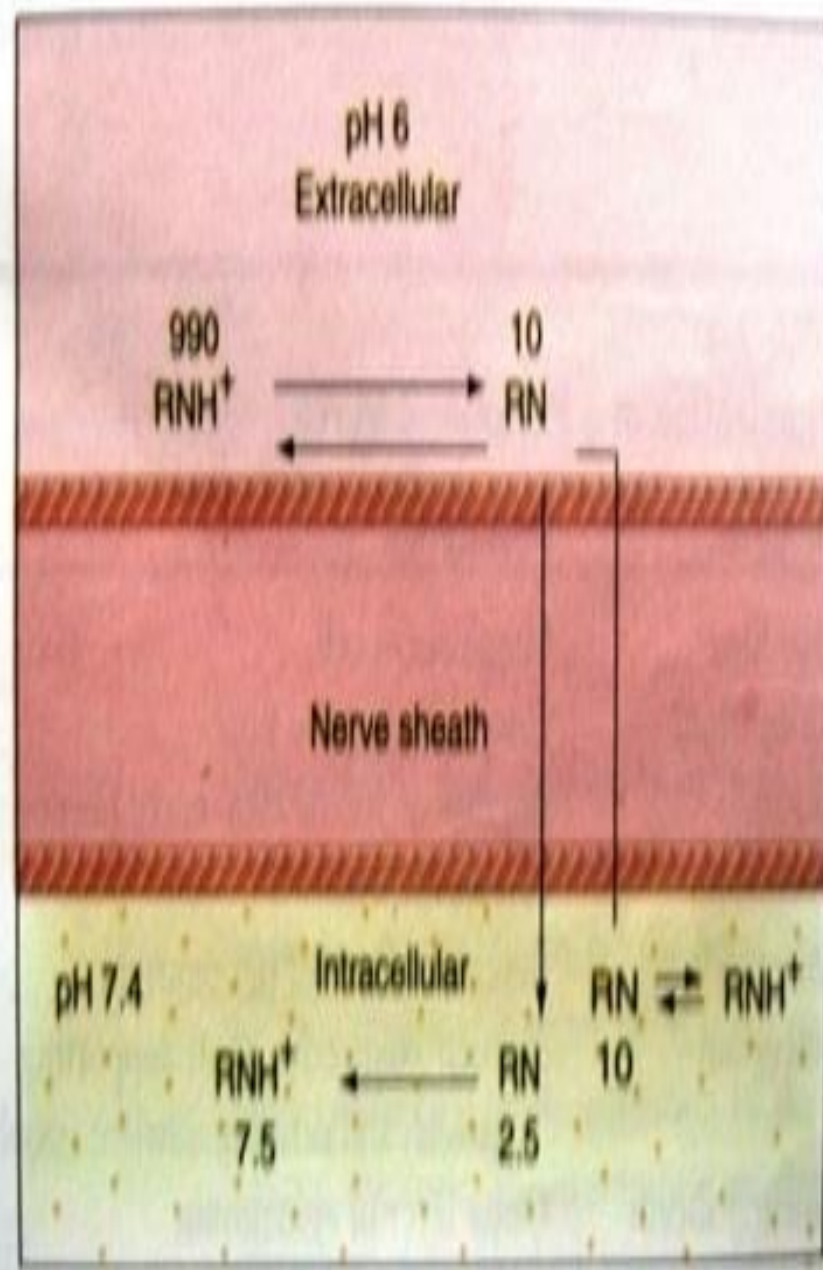
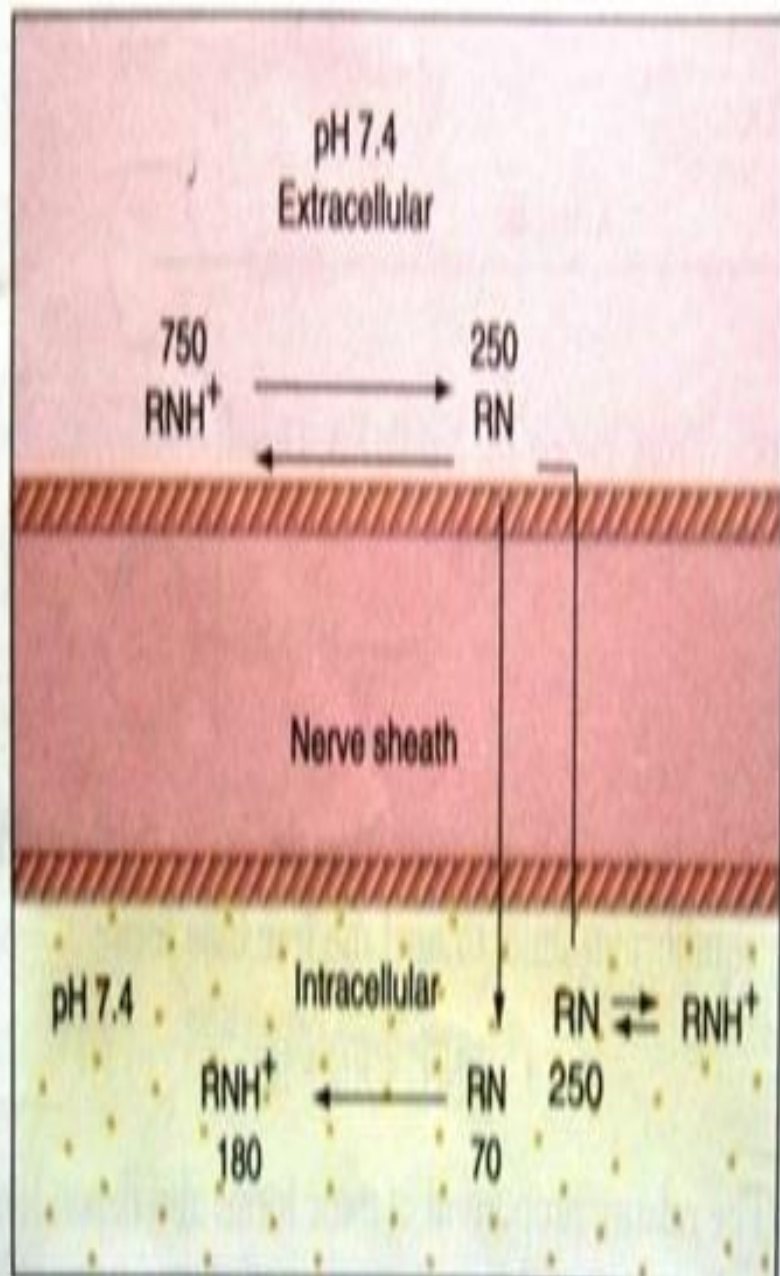


Mecanism de acțiune-I

- Baze slabe, insolubile
- formulate ca și săruri puternic acide (pH 3–6).
- Ecuatia Henderson Hasselbach
$$\text{pH} = \text{pK}_a + \text{Log } B/B^+$$
- In soluție există forme ionizate și forme neionizate în proporții diferite
- Forma predominantă - de pKa-ul lor și de pH-ul mediului înconjurător.
- Toate anestezicele locale au pKa mai mare decât pH-ul fiziologic,
- pKa aminoesteri: 7.8 - 8.9
- pKa aminoamide: 7.6 - 8.1
- majoritatea formelor injectate sunt ionizate(slab liposolubile).

Mecanism de acțiune II

- Porțiuni hidrofilică- amina terțiară
- Porțiuni **lipofilică**- grup aromatic
- Difuzează în axon- mai eficient dacă este injectat mai aproape de nerv
- Traversează membrana axonală în forma neionizată
- Disociază în axon la forma ionizată
 - acidoza crește gradul de ionizare/forma hidrosolubilă
- Țesuturile infectate- acțiune redusă



Anestezicele locale

- Potență mică, relativ neselective
- Inhibă și alte canale: potasiu, calciu,
- Inhibă enzime: kinaze, fosforilaze, adenilciclaza
- Inhibă receptori: nicotinici, β adrenergici, bradikinină
- Efecte pe coagulare, inflamație, microcirculație, imunitate
- Scad durerea neuropatică, reduc necesarul de analgezice

Caracteristici bloc anestezic

- Caracteristici individuale pacient
- Tipul anestezicului local
- Concentrație și doza utilizată
- Locul injectării
- Prezența aditivilor

Instalare acțiune

- pH tisular, pKa anestezic
 - timpul până când anestezicul ajunge la nerv
 - Morfolgie fibră nervoasă
 - **Concentrația** soluției
 - Liposolubilitatea anestezicului
 - Îndepărtarea anestezicului de la locul de acțiune
-
- Anestezicele cu pKa mic (lidocaina, mepivacaina) au o proporție mare de formă neionizată odată injectate, de aceea instalarea acțiunii se va face rapid
 - Totuși, în cazul acțiunii clinice, un rol important îl are și cantitatea de anestezic injectată.

Vasoconstrictoarele - I

- Prelungirea duratei de acțiune datorită scăderii absorbției sanguine
- Crește intensitatea și debutul acțiunii
- Scade toxicitatea sistemică
- **Adrenalina** 1:50.000; 1:100.000; 1:200.000
- **Levonordefin** 1:20.000

Vasoconstrictoarele II

- 1/100.000: 10 µg/ml
- 1/200.000: 5 µg/ml
- *Injectarea intravasculară* - aspirația !
- Efecte secundare – agitație, neliniște, frică, transpirații reci, tahicardie, aritmie, fibrilație atrială, ischemie miocardică.

Vasoconstrictoare-contraindicații

- Hipertiroidism netratat
- Feocromocitom
- Tahicardie, aritmie
- Antidepresive triciclice : amitriptilina (Elavil), desipramina(Norpramin), trimipramina, trazodone, clomipramina, doxepin (Sinequan), nortriptilina (Aventil)
- Hipertensiune
- Sarcina prudență
- Boli coronariene

Alți aditivi

- **Alcalinizare** soluție prin adaos de bicarbonat de sodiu.
- Ionul amoniu disociază și crește concentrația extracelulară de formă bazică. Intrare bioxid de carbon intracelular, crește aciditatea și favorizează disocierea.
- Hidroxid de sodiu-crește pH-ul extracelular, deci fracțiunea lipofilă, pătrunde mai ușor în axon
- Bioxid de carbon- intră în celulă și favorizează disocierea/bloc mai rapid

Alți aditivi

- Dextran
- Hialuronidaza
- Glucoza
- Opioizi: fentanyl, tramadol, morfină, buprenorfină
- Agoniști α_2 adrenergici: clonidină, dexmedetomidină
- Ketamină, midazolam, magneziu, adenozină, neostigmină

Distribuția și eliminarea

- Ajung în circulația sanguină, apoi la țesuturi bine vascularizate
- Solubile în grăsimi
- **Plămâni** -absorbție protectivă.
- 10-40% poate fi fixat în plămân

Clearance

- **Aminoamidele** sunt eliminate din plasmă prin metabolism hepatic;
- **Aminoesterii** sunt metabolizați de colinesteraza plasmatică și hepatică.

Metabolismul - factori fiziologici și patologici

- Scăderea debitului cardiac: afectează îndepărtarea anestezicului local din plasmă
- Afecțiunile hepatice: prelungesc eliminarea lidocainei și a aminoamidelor.
- Vârsta: atenție doze repetate.
- pH-ul mediului: acidoza fetală duce la transferul marcat de anestezic de la mamă la făt.

Anestezice locale: interacțiune

- Agenții anestezici volatili, cimetidina, propranololul reduc metabolismul anestezicelor locale prin inhibarea oxidazelor hepatice sau reducerea fluxului hepatic.
- Combinarea anestezicelor locale(ex. xilină + bupivacaină) pentru a combina avantajele acestora nu și-a dovedit eficiența.

Metabolismul -recomandări

- Scăderea debitului cardiac: insuficiență cardiacă usoară- nu.
- Reducere doze la administrare continuă
- Afecțiunile hepatice: doze repetate sau administrare continuă: reducere doze cu 10-50%
- Afecțiuni renale: reducere doze inițiale 10-15% la blocuri ce folosesc cantitate mare de anestezic și în cazul administrării continue (10-20%)
- Vârsta: peste 70 de ani scădere doze cu 10-20%;
- Scădere cu 15% sub 4 luni la blocuri
- graviditate: atenție injectare intravasculară

Legarea de proteine.

- Anestezicele locale pot circula în sânge în formă liberă sau în forma legată de proteine plasmatică. Capacitatea de legare de proteine este diferită între diferite anestezice locale.
- Diferite proteine plasmatică care leagă anestezicele locale își modifică această capacitate și în funcție de pH (modifică atât ionizarea anestezicului local cât și conformația proteinelor) și de concentrația plasmatică a anestezicului local

Legarea de proteine:

- determină cantitatea de anestezic local care va fi farmacologic activă

Liposolubilitatea.

- Datorită liposolubilității anestezicele locale trec prin membrana neuronală (structură lipoproteică).
- Coeficient de partiție octanol
- Liposolubilitatea ropivacainei este mai ridicată față de cea a lidocainei, potența ropivacainei este crescută. Anestezicele locale de tip amidic au liposolubilitate ridicată.
- Pe această proprietate se bazează tratamentul reacțiilor toxice grave cu emulsii lipidice.

Potența

- Liposolubilitatea
- s-enantiomerii mai potenți decât r-enantiomers.
- Totuși diferențele de potență pot fi în legătură cu diferențele de proprietăți vasoconstrictive și farmacocinetice.
- Cu cât anestezicul local este depozitat mai aproape de fibra nervoasă, cu atât va pătrunde mai ușor în nerv pentru exercitarea acțiunii. De asemenea, fibrele cu diametru mai redus sunt mai ușor de blocate de către anestezicul local- blocate primele, la concentrații sau doze mai mici decât fibrele groase.

Potența anestezicelor locale

- Relativă față de procaină
- 1 – procaina
- 2 – prilocaina, **lidocaina**, **mepivacaina**, **articaina**
- 6 – etidocaina
- 8 – tetracaina, bupivacaina, ropivacaina, levobupivacaina

Doze maxime recomandate

- Orientative
- Depind de individ, adaosul de vasoconstrictoare
 - Lidocaina: 3-7 mg/kg
 - Mepivacaina: 5-7 mg/kg
 - Bupivacaina: 2 mg/kg
 - Ropivacaina: 3,5 mg/kg

Comparison of commonly infiltrated local anesthetics

Infiltration anesthetic	Concentration (percent)	Physiochemical properties				Maximum allowable dose*		Maximum total dose*
		Lipid:water solubility	Relative potency	Onset of action (min)	Duration (min)	mg/kg	mL/kg	mg equivalent solution volume
Lidocaine								
Without epinephrine	1	2.9	2	2-5	50-120	4-5	0.4-0.5	300 30 mL of 1 percent
With epinephrine (1:200,000)	1	2.9	2	2-5	60-180	5-7	0.5-0.7	500 50 mL of 1 percent
Mepivacaine								
Without epinephrine	1	0.8	2	2-5	50-120	5	0.5	300 30 mL of 1 percent
With epinephrine¶ (1:200,000)	1	0.8	2	2-5	60-180	5-7	0.5-0.7	500 50 mL of 1 percent
Bupivacaine								
Without epinephrine	0.25	27.5	8	5-10	240-480	2	0.8	175 70 mL of 0.25 percent
With epinephrine (1:200,000)	0.25	27.5	8	5-10	240-480	3	1.2	225 90 mL of 0.25 percent
Procaine ^Δ	1	0.6	1	5-10	60-90	7-10	0.7-1	500 50 mL of 1 percent

Anestezice locale

Copil

- Lidocaina 2% +/- adrenalina 1:50.000, 1:100.000
- Mepivacaina 3% sau 2% cu adrenalina 1: 100.000 , levonorderfin 1:20.000
- Articaina 4% cu adrenalina 1:100.000
- Prilocaina 4% +/- adrenalina 1:200.000
- Bupivacaina 0,5% cu adrenalina 1:200.000

Gravida

- Lidocaina cu adrenalina 1:100.000
- Lidocaina, prilocaina, etidocaina
- Mepivacaina, bupivacaina
- ? procaina

Efecte toxice sistemice

- Același mecanism de acțiune în alte țesuturi electric active: sistem nervos central, miocard
- Există o descriere clasică a acestor efecte
- Concentrația plasmatică a anestezicului local în relație cu tabloul clinic
- Remanența tisulară

Concentrație plasmatică lidocaină	Efecte toxice sistemice
0-5 µg/ml	Tinitus Senzație de cap gol Parestezii limbă Parestezii periorale
5-10 µg/ml	Pierdere cunoștință Tulburări vizuale Contracții musculare
10-15 µg/ml	Convulsii
15-20 µg/ml	Coma. Depresie contractilitate
20-25 µg/ml	Stop respirator. Aritmii cardiace
25-30 µg/ml	Oprire cardiacă

Efecte toxice

- Apariția lor depinde de mai mulți factori: locul administrării, **viteza** de injectare, prezența de **vasoconstrictor**, **doza** administrată
 - Dacă sunt absorbite sistemic și ating valori sanguine mari
 - Injecții repetate, doze crescute
 - Scădere metabolism sau eliminare
 - Injectare unică intravasculară
- Atenție la soluțiile mai concentrate: articaina, prilocaina; soluții fără adrenalină, la injectarea simultană în 4 cadrane

Factori ce influențează concentrația plasmatică

- Greutate
- Concentrația și doza administrată
- Proprietăți anestezic: legarea de proteine, pK_a , coeficient de partiție
- Locul injectării: vascularizație, anestezia intravenoasă regională (blocul Bier)
- Administrare intravasculară (administrarea accidentală intraarterială sau intravenoasă)
- Adjuvanți: vasoconstrictoare, modificatori de pH
- pH-ul tisular și plasmatic

T. Smith. Toxicitatea anestezicelor locale. Regional anesthesia, Anaesthesia and Intensive Care Medicine 8:4, pag. 155-58.

Absorbția sanguină a anestezicelor locale

- Subcutan/Spinal
- Caudal/epidural/plex brahial
- intercostal



**Crește
absorbția
sanguină**

Efecte toxice sistemice-faza I

- Stimulare SNC:
 - Neliniște, agitație, tremor, spasme musculare, acufene, amețeli, gust metalic,
 - Greață, vărsături, tulburări de vorbire, somnolență, respirație adâncă, neregulată, convulsii
- Stimulare cardiovasculară: tahicardie, hipertensiune

parestezii periorale sau linguale = semn patognomonic,

Faza I- tratament

- Opreire imediată injectare anestezic
- Oxigen, diazepam 2,5-5 mg i.v.
- Dihidrobenzperidol – Droperidol : 1 - 2,5 mg i.v. în caz de grețuri, vărsături
- Convulsii – oxigen, diazepam- până la 20 mg i.v., midazolam , tiopental 25-100 mg și **resuscitare AB**

Efecte toxice sistemice-faza II

- Depresie SNC și cardiovasculară
 - comă
 - oprire respiratorie
 - bradicardie, bloc atrioventricular
 - hipotensiune
 - asistolie

Faza II - tratament

- Oxigen, intubație, ventilație
- Poziționare – Trendelenburg, lichide, vasoconstrictoare
- Atropina, izoprenalina, orciprenalina
- Reanimare cardiocirculatorie

Resuscitarea în caz de stop cardiac prin intoxicație cu anestezice locale

- Protocolul obișnuit cu câteva particularități
- Cât de repede: control cale aeriană
- Antiaritmice: amiodarona.
- Nu: xilina, procainamida
- Resuscitarea de lungă durată, în special la anestezicele cu liposolubilitate crescută
- Reducere doze de adrenalină

Terapia cu emulsii lipidice

- imediat după securizarea căii aeriene
- reducerea nivelului sanguin al anesteziei
- 1.5 ml/kg în bolus apoi 0.25 ml/kg/min până la stabilitate circulatorie și încă 10 min după obținerea stabilității circulatorii
- Încă un bolus sau două, viteza de perfuzie poate fi dublată, dacă nu există efect.
- Doza maximă totală: 10 ml/kg în primele 30 minute.
- Dacă nu are succes terapia cu emulsii lipidice sau vasopresoare este indicat să se instituie by passul cardiopulmonar.

Reacții toxice- observații

- 99% din incidente
- Nivelele plasmaticice la care apar nu sunt bine definite
- Cel mai frecvent prin injectare intravasculară accidentală
- Injectare intravasculară accidentală = supradozare relativă - 1min stimulare, apoi deprimare severă
- Supradozare absolută – între 5 - 30 min, nivel plasmatic crescut
- Accentuate de hipoxie, acidoză, hiperpotasemie
- Concentrația plasmatică dar și viteza de creștere a nivelului plasmatic

Reacții toxice

- La nivele sanguine toxice scăzute - stimulare SNC
- nivele sanguine toxice crescute - depresie **SNC**, apoi **cardiovasculară**
- Bupivacaina, levo-bupivacaina și ropivacaina mai toxice decât lidocaina și prilocaina
- injectare intravasculară: bupivacaina sau etidocaina - potențial cardiotoxic crescut !!!
- Fibrilație ventriculară refractară sau asistolie refractară

Toxicitatea anestezicelor locale- susceptibilitate

- **Insuficiența cardiacă:** proporție mai mare din debitul cardiac spre organele vitale, scădere volum de distribuție și clearance
- **Insuficiență hepatică:** reducere clearance plasmatic și creștere timp de înjumătățire
- **Insuficiența renală:** absorbție crescută prin stare de debit cardiac crescut și acumulare produși de metabolism
- **nou-născuți:** creștere proporție nelegată prin scădere α 1- acid glicoproteina și reducerea clearance
- **Graviditate:** scăderea porțiunii legate a bupivacainei, stare de debit cardiac crescut, creștere sensibilitate țesut cardiac și nervos

Reacții alergice

- Incidența adevăratelor reacții alergice este redusă
- Rare la cele tip amidă
- Aminoesteri în legătură cu acidul p-aminobenzoic
- Aditivii :

Metilparaben – folosit la soluțiile multidoză

Natriumbisulfit - aditiv la soluțiile cu adrenalină. **Nu se administrează soluții cu adrenalină la cei cu alergii documentate la sulfiți**

Reactii alergice-simptome

- Eritem, urticarie, edem Quincke
- Tardiv- dermatita alergică, prurit
- Bronhospasm
- Hipotensiune
- Șoc anafilactic

Reacții vaso-vagale

- Transpirații
- Paloare
- Greață
- Hipotensiune
- Bradicardie

Alte reacții

- Toxicitate tisulară locală
- Methemoglobinemie- după administrarea de prilocaină, benzocaină,
- Injectarea intraneurală- durere “ascuțită” imediat de la începerea injectării de anestezic local
 - întreruperea imediată a injectării de anestezic local

Neurotoxicitatea directă

- după anestezia spinală
- Leziuni neurologice persistente nelegate de traumatismul prin ac.
- Lidocaină 5% administrată spinal, bupivacaină, ropivacaină
- Microcateterele spinale nu produc flux turbulent și lasă expusă coada de cal la concentrații mari de anestezic
- Nervi cu puțin țesut conjunctiv de protecție
- Mecanism necelar, posibil fără legătură cu canalele de sodiu, specific în funcție de agent:
- Leziuni mitocondriale prin depleție de ATP
- Lipsa cuplării fosforilării oxidative
- Radicali de oxigen.
- Interferență cu mesager de ordin 2 cu creșterea activității fosfolipazei C

Miototoxicitatea

- Dependentă de doză, interesează și musculatura netedă și cea striată
- Hipercontractie miocite datorită eliberării de calciu sarcoplasmatic prin creșterea influxului de calciu din spațiul extracelular
- Decuplare fosforilare oxidativă, scădere producție de ATP
- Degenerare reticul sarcoplasmatic, edem celular și necroză (Ropivacaina in vitro)-
- Bupivacaina crește permeabilitatea mitocondrială pentru proteine și radicali liberi- edem mitocondrial, eventual liză celulară

Methemoglobinemia

- Este un efect întâlnit în cazul administrării prilocainei. Datorită unui metabolit (orto-toluidina , fierul din molecula de hemoglobină se oxidează și nu mai transportă oxigenul . Când concentrația de methemoglobină depășește 15% apar simptome: alterare cunoștință, tahipnee, tahicardie, cianoza, insuficiență respiratorie
- Și alte anestezice locale pot produce methemoglobinemie: benzocaina- anestezic topic, tetracaina, lidocaina.
- Tratamentul se face prin administrarea de oxigen și albastru de metilen 1–2 mg/kg.

- 
- “The proper dose of any drug is enough.”

Dr.J.H.Drysdale