

Τοπικά Αναισθητικά

ΒΑΡΒΑΡΑ ΦΥΝΤΑΝΙΔΟΥ, ΦΩΤΕΙΝΗ ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΑΚΙΔΟΥ,
ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΙΑ ΓΚΑΒΑΛΙΖΟΥΔΗ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΡΥΣΤΑΛΛΗΣ, ANNA ΣΥΜΕΩΝΙΔΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρατήρηση της πρόκλησης μουδιάσματος στο στόμα μετά από μάσημα φύλλων κοκαΐνης από τους ιθαγενείς του Περού στη Νότιο Αμερική θεωρείται ότι αποτελεί την ανακάλυψη των τοπικών αναισθητικών (ΤΑ) και τη “γένεση” της τοποπεριοχικής αναισθησίας. Από τότε μέχρι σήμερα έχουν ανακαλυφθεί μία σειρά από νεότερα ΤΑ με ελκυστικότερο φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ.

ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ

Τα ΤΑ αποτελούνται από ένα λιπόφιλο αρωματικό δακτύλιο συνδεδεμένο με μία υδρόφιλη αμίνη. Η συνδετική άλυσος καθορίζει και τις βασικές φαρμακολογικές ιδιότητες του κάθε ΤΑ και σε αυτή βασίζεται η ταξινόμηση τους σε εστέρες και αμίδια. Στους εστέρες περιλαμβάνονται η κοκαΐνη, η προκαΐνη, η 2-χλωροπροκαΐνη, η τετρακαΐνη και η βενζοκαΐνη, ενώ στα αμίδια η λιδοκαΐνη, η βουπιβακαΐνη, η μεπιβακαΐνη, η ετιδοκαΐνη, η πριλοκαΐνη και η αρτικάΐνη.

ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Οι κλινικές επιδράσεις των ΤΑ όπως η ισχύς, η ταχύτητα έναρξης και η διάρκεια δράσης εξαρτώνται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες των ΤΑ και κυρίως από τη λιποδιαλυτότητα, το βαθμό ιονισμού και τη σύνδεσή τους με πρωτεΐνες.

Λιποδιαλυτότητα

Η λιποδιαλυτότητα ενός ΤΑ, δηλαδή η ικανότητά του να διαπερνά μέσω υδρόφοβου περιβάλλοντος, καθορίζει την ισχύ του ΤΑ.

pK_a

Τα περισσότερα ΤΑ είναι ασθενείς βάσεις και παρασκευάζονται ως υδατοδιαλυτά άλατα του υδροχλωρικού νατρίου. Στους ιστούς τα ΤΑ υφίστανται τόσο στη μη ιονισμένη λιποδιαλυτή, όσο και στην ιονισμένη υδατοδιαλυτή μορφή. Η σχετική αναλογία της μίας έναντι της άλλης μορφής εξαρτώνται από το pH του διαλύματος και την pK_a του ΤΑ. Ως pK_a ορίζεται το pH στο οποίο υπάρχει απόλυτη ισορροπία μεταξύ των δύο μορφών. Η pK_a έχει σημασία για τον καθορισμό της ταχύτητας έναρξης δράσης. Η μη ιονισμένη μορφή είναι αυτή που διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη, ενώ η ιονισμένη μορφή είναι αυτή που τελικά συνδέεται με τους διαύλους νατρίου. Επομένως και οι δύο μορφές είναι απαραίτητες για τη δράση των ΤΑ. Όσο πιο κοντά στο φυσιολογικό pH των ιστών είναι η pK_a του ΤΑ τόσο ταχύτερη η έναρξη της δράσης του ΤΑ, αφού αναπτύσσεται υψηλότερη συγκέντρωση της ουδέτερης μη ιονισμένης μορφής του. Μάλιστα, όσο πιο υψηλό το pH του διαλύματος των ΤΑ, τόσο μεγαλύτερη η περιεκτικότητά του σε μη ιονισμένα μόρια ΤΑ και επομένως τόσο ταχύτερη η έναρξη της δράσης του. Έτσι εξηγείται η βραδύτερη έναρξη της δράσης των ΤΑ όταν αυτά εγχέονται σε “όξι-νους” φλεγμαινόντες ιστούς, καθώς και όταν στο διάλυμα των ΤΑ προστίθενται όξινα σταθεροποιητικά μέσα, καθώς αυξάνεται το ποσοστό της ιονισμένης μορφής του ΤΑ. Η προσθήκη διττανθρακικών στα διαλύματα των ΤΑ αυξάνει τη μετατροπή στη μη ιονισμένη μορφή των ΤΑ, ευνοώντας την αποτελεσματικότητα του αποκλεισμού.

Σύνδεση με πρωτεΐνες

Ο βαθμός σύνδεσης των ΤΑ με πρωτεΐνες επηρεάζει κυρίως τη διάρκεια δράσης τους. ΤΑ με χαμηλή σύνδεση με πρωτεΐνες συσχετίζονται με ταχεία έναρξη και βραχεία διάρκεια δράσης. Αντίθετα, ΤΑ με υψηλό ποσοστό σύνδε-

σης με πρωτεΐνες χαρακτηρίζονται από πιο καθυστερημένη έναρξη, αλλά μακρύτερη διάρκεια δράσης. Είναι σαφές ότι η διάρκεια δράσης κλινικά καθορίζεται σε σημαντικό βαθμό και από το σημείο έγχυσης του ΤΑ και τις ανατομικές ιδιαιτερότητες της περιοχής, τη διαφορετική συστηματική απορρόφηση ανάλογα με την αιμάτωση της περιοχής και διαφορές στη δοσολογία των ΤΑ.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Τα ΤΑ προκαλούν αναστρέψιμη αναστολή της νευρικής αγωγιμότητας, μέσω σύνδεσής τους με την περιοχή D4-S6 της α-υπομονάδας των διαύλων νατρίου στην κυτταρική μεμβράνη των νευρικών ινών. Η σύνδεση των ΤΑ με το συγκεκριμένο υποδοχέα προϋποθέτει τη διόδό τους διά της λιπόφιλης λιποπρωτεϊνικής κυτταρικής μεμβράνης. Τα διαλύματα ΤΑ είναι όξινα και η μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου είναι σε ιονισμένη μορφή. Η έγχυσή τους μέσα στους ιστούς έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή τους στην ουδέτερη μη ιονισμένη μορφή και στη διόδό τους μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Η ποσότητα μετατροπής τους σε αυτή τη μορφή εξαρτάται από την pK_a του ΤΑ και από το pH των ιστών, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω. Αμέσως μετά τη διόδο του ΤΑ διά της κυτταρικής μεμβράνης

το χαμηλό ενδοκυττάριο pH έχει ως αποτέλεσμα τη μετατροπή του ΤΑ στην ιονισμένη μορφή, που είναι και αυτή που συνδέεται με το διαύλο νατρίου. Αυτή η σύνδεση μειώνει την ενδοκυττάρια ροή νατρίου και αναστέλλει την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης. Εάν αποκλειστεί ένα ικανός αριθμός διαύλων νατρίου τότε δεν επιτυγχάνεται το κρίσιμο δυναμικό και διακόπτεται η μετάδοση του δυναμικού ενεργείας. Επιπρόσθετα της δράσης της ιονισμένης μορφής του ΤΑ στο εσωτερικό των διαύλων νατρίου, φαίνεται ότι και η μη ιονισμένη μορφή του ΤΑ έχει κάποια επίδραση προκαλώντας διόγκωση, παραμόρφωση και "διάσπαση" του ενδοκυττάρου τμήματος των διαύλων νατρίου. Αυτή η θεωρία εξηγεί και τη δράση κάποιων ΤΑ όπως η βενζοκαΐνη, η οποία δεν ιονίζεται καθόλου. Τέλος, η δράση των ΤΑ ευνοείται και από τον αποκλεισμό διαύλων καλίου, ασβεστίου και των G πρωτεϊνικών υποδοχέων.

Ο βαθμός του προκαλούμενου αποκλεισμού εξαρτάται και από παράγοντες όπως η διάμετρος και ο ανατομικός τύπος της νευρικής ίνας. Σαφώς, οι μικρότερες διαμέτρου νευρικές ίνες αποκλείονται πιο εύκολα από τις μεγαλύτερες, ωστόσο και η παρουσία μυελίνης περί της νευρικής ίνας παίζει σημαντικό ρόλο και φαίνεται ότι διευκολύνει

Τύπος	Διάμετρος (μm)	Ταχύτητα Αγωγής (m/s)	Λειτουργία	Μυελίνη
Aα	2-20	30-120	Κίνηση Ιδιοδεκτικότητα	+++
Aβ	5-12	30-120	Αφή Πίεση	++
Aγ	5-12	15-35	Μυϊκός τόνος	++
Aδ	1-4	5-25	Πόνος Θερμοκρασία Αφή	++
B	1-3	3-15	Διάφορες λειτουργίες ANΣ	+
sC	0,3-1,3	0,7-1,3	Διάφορες λειτουργίες ANΣ	-
dγ°C	0,4-1,2	0,1-2,0	Διάφορες λειτουργίες ANΣ Πόνος Θερμοκρασία Αφή	-

Πίνακας 1: Ταξινόμηση των νευρικών ινών

τον αποκλεισμό και αυτό εξηγεί γιατί οι προγαγγλιακές συμπαθητικές Β-ίνες είναι πιο ευαίσθητες στα ΤΑ από τις πιο λεπτές αμύελες C. Αναλυτικά, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και η λειτουργία των επιμέρους νευρικών ινών παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Επιπρόσθετα, έχει διαπιστωθεί ότι εκτός από τους διαύλους νατρίου και άλλοι διαύλοι (π.χ. οι ανθεκτικοί στην τετροδοτοξίνη διαύλοι νατρίου) επηρεάζουν τον αποκλεισμό. Επίσης, η κατανομή των νευρικών ινών στο νεύρο επηρεάζει κλινικά τη σειρά αποκλεισμού τους. Για παράδειγμα, κατά τον αποκλεισμό του βραχιονίου πλέγματος αποκλείονται αρχικά τα πιο κεφαλικά τμήματα του άνω άκρου (που νευρώνονται από περιφερικότερα κείμενες νευρικές ίνες) και στη συνέχεια τα πιο ουραία τμήματα του άνω άκρου (που νευρώνονται από κεντρικότερες νευρικές ίνες). Τέλος, η φάση στην οποία βρίσκονται οι διαύλοι νατρίου κατά την είσοδο των ΤΑ ενδοκυττάρια έχει επίδραση στο βαθμό προσκόλλησης τους. Έτσι, η προσκόλληση είναι μεγαλύτερη, όταν οι διαύλοι είναι ανοιχτοί και μικρότερη όταν αυτοί είναι κλειστοί. Ένα νεύρο σε κατάσταση ηρεμίας είναι πολύ λιγότερο ευαίσθητο σε ένα ΤΑ, σε σχέση με το νεύρο που έχει διεγερθεί και μάλιστα επανειλημμένα.

ΤΑΧΥΦΥΛΑΞΙΑ

Ταχυφυλαξία είναι η μείωση της αποτελεσματικότητας των ΤΑ μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις και αποδίδεται στην εξάντληση της ρυθμιστικής ικανότητας των διάμεσων ιστών με αποτέλεσμα τη μείωση της μη ιονισμένης μορφής του ΤΑ, η οποία είναι αυτή που διαπερνά μέσω της κυτταρικής μεμβράνης.

ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΤΑ

Η ελάχιστη συγκέντρωση ΤΑ (C_m) αντιπροσωπεύει την ελάχιστη συγκέντρωση ενός ΤΑ που είναι απαραίτητο, ώστε να προκληθεί αναστολή της νευρικής αγωγιμότητας μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, συνήθως 10min. Συνοψίζοντας η C_m ενός ΤΑ, όπως έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω επηρεάζεται από: **i**) το μέγεθος και τον τύπο των νευρικών ινών, **ii**) το pH (όσο πιο όξινο το pH τόσο μεγαλύτερη η απαραίτητη C_m), **iii**) τη συχνότητα νευρικής διέγερσης (υψηλής συχνότητας επαναλαμβανόμενη διέγερση διευκολύνει τη σύνδεση του ΤΑ με τον υποδοχέα νατρίου και επομένως τον αποκλεισμό) και **iv**) ηλεκτρολυτικές διαταραχές (π.χ. η υποκαλιαιμία και η υπερσβεστιαμία ανταγωνίζονται τον αποκλεισμό).

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Ειδικά στα ΤΑ θα πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ τοπικής

και συστηματικής φαρμακοκινητικής, καθώς τα ΤΑ σε ένα βαθμό διαχέονται τοπικά στους ιστούς και στα νεύρα στο χώρο έγχυσης, ενώ σε ένα ποσοστό απορροφούνται από τη συστηματική κυκλοφορία και μπορεί να προκαλέσουν και ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η τοπική διαθεσιμότητα ενός ΤΑ καθορίζεται βασικά από την “εξάπλωση” του ΤΑ στο χώρο έγχυσης αλλά και από τη διάχυση του στα νεύρα και στους πέριξ ιστούς.

Η συστηματική απορρόφηση των ΤΑ εξαρτάται από τη συγκέντρωση της ελεύθερης ουσίας στους ιστούς και την αιμάτωση της περιοχής. Ο βαθμός απορρόφησης επηρεάζεται από: **i**) το σημείο έγχυσης, **ii**) τις φυσικοχημικές ιδιότητες του ΤΑ, **iii**) τη συνολικά χορηγούμενη δόση, **iv**) το συνολικό αριθμό επαναληπτικών δόσεων και το χρονικό διάστημα ανάμεσά τους και **v**) την προσθήκη αγγειοσπαστικού παράγοντα.

Η κατανομή των ΤΑ εξαρτάται από τη λιποδιαλυτότητά τους και το βαθμό σύνδεσής τους με πρωτεΐνες. Κατά την αρχική φάση (α-φάση) τα ΤΑ κατανέμονται στους ιστούς με πλούσια αιμάτωση (εγκέφαλος, καρδιά, πνεύμονες, νεφροί, ήπαρ), στην αργή φάση (β-φάση) στους ιστούς με φτωχότερη αιμάτωση (σκελετικοί μύες) και τέλος στην φάση κάθαρσης (γ-φάση) πραγματοποιείται ο μεταβολισμός και η απέκκρισή τους από τον οργανισμό.

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι η τοξικότητα των ΤΑ καθορίζεται από τη συγκέντρωση του ελεύθερου φαρμάκου και όχι τη συνολική ποσότητά του. Η σύνδεση του ΤΑ με τις πρωτεΐνες μειώνει τη συγκέντρωση της ελεύθερης ποσότητας στο πλάσμα και επομένως και την τοξικότητά.

Ο μεταβολισμός των αμινοεστέρων πραγματοποιείται μέσω υδρόλυσης στο πλάσμα (κυρίως από την ψευδοχολινεστεράση) και σε μικρότερο βαθμό στο ήπαρ και στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η διαδικασία του μεταβολισμού είναι τόσο ταχεία που οι αμινοεστέρες σχεδόν δεν ανιχνεύονται στο αίμα μετά π.χ. από μία τοποπεριοχική τεχνική και έτσι ο κίνδυνος συστηματικής τοξικότητας είναι ελάχιστος.

Τα αμίδια μεταβολίζονται στο ήπαρ και υφίστανται αρχικά Ν-αποκετυλίωση και στη συνέχεια υδρόλυση. Μόνο στην περίπτωση της πριλοκαΐνης πραγματοποιείται αρχικά υδρόλυση. Η ηπατική αποβολή των αμιδίων εξαρτάται από την ηπατική αιματική ροή. Παράγοντες όπως ηπατοπάθειες και καρδιακή ανεπάρκεια συσχετίζονται με ελάττωση της κάθαρσης των αμιδίων και επομένως οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να είναι αυξημένες και να εμφανιστούν συστηματικές τοξικές επιδράσεις. Σε νεφρική νόσο μειώνεται η αποβολή των ιονισμένων μεταβολιτών.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΑ

Τα ΤΑ μπορεί να προκαλέσουν διάφορες συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες και επιπλοκές. Η τοξικότητά τους εξαρτάται από τη συγκέντρωσή τους στη συστηματική κυκλοφορία και αποδίδεται σε υπερδοσολογία ή ατυχηματική ενδοαγγειακή έγχυση. Η κλινική εικόνα της τοξικότητας εκδηλώνεται κυρίως με συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και το καρδιαγγειακό, με τις εκδηλώσεις από το ΚΝΣ να προηγούνται των καρδιαγγειακών.

Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Κατά σειρά εκδήλωσης ανάλογα με τη συγκέντρωση του ΤΑ στο πλάσμα, τα συμπτώματα από το ΚΝΣ είναι: αιμωδίες της γλώσσας και των χειλέων, ίλιγγος-ζάλη, διαταραχές όρασης και ακοής, τρόμος, απώλεια συνείδησης, σπασμοί, κώμα και άπνοια. Κλινικό σημείο με παθολογική σημασία είναι οι αιμωδίες της γλώσσας και των χειλέων, ενώ τα υπόλοιπα σημεία είναι μη ειδικά.

Γενικά ισχύει ότι όσο μεγαλύτερη η συγκέντρωση του ΤΑ στο πλάσμα και όσο ταχύτερη η ταχύτητα αύξησής της, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος εμφάνισης συμπτωμάτων από το ΚΝΣ και τόσο πιο εκτεταμένη η βαρύτητα των συμπτωμάτων.

Η προνάρκωση με μία βενζοδιαζεπίνη του ασθενούς που πρόκειται να λάβει μεγάλες ποσότητες ΤΑ φαίνεται ότι λειτουργεί προφυλακτικά έναντι της εμφάνισης σπασμών, καθώς αυξάνει τον ουδό πρόκλησης σπασμών. Σε περίπτωση εμφάνισης σπασμών θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση ΤΑ (εάν αυτή δεν έχει ήδη ολοκληρωθεί), να χορηγηθεί οξυγόνο και να υποβοηθηθεί ο αερισμός, εάν αυτός δεν επαρκεί, με όποιο τρόπο κρίνεται κατάλληλος, να χορηγηθούν βενζοδιαζεπίνες και ενδεχομένως και βαρβιτουρικά (θειοπεντάλη) και φυσικά σε περίπτωση καρδιακής ανακοπής ενδείκνυται η εξειδικευμένη αναζωογόνηση σύμφωνα με τις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες.

Επομένως, είναι κατανοητό ότι θα πρέπει να υπάρχει ετοιμότητα από τον αναισθησιολόγο και το νοσηλευτή αναισθησιολογικού σε φάρμακα και εξοπλισμό κάθε φορά που πρόκειται να χορηγηθούν μεγάλες ποσότητες ΤΑ.

Καρδιαγγειακό Σύστημα

Τα ΤΑ χαρακτηρίζονται από άμεση καρδιοτοξική δράση (μέσω των ηλεκτροφυσιολογικών διαταραχών και της αρνητικής τους επίδρασης στη συσταλτικότητα της καρδιάς) και προκαλούν αγγειοδιαστολή και αποκλεισμό αυτόνομων νευρικών ινών. Σε γενικές γραμμές το καρδιαγγειακό είναι λιγότερο ευαίσθητο στα ΤΑ από τον εγκέφαλο και έτσι συνήθως προηγούνται τα νευρολογικά συμπτώματα των καρδιαγγειακών. Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι

αυτή η συσχέτιση δεν ισχύει για τη βουπιβακαΐνη, η οποία μπορεί να προκαλέσει καρδιοτοξικές επιδράσεις χωρίς να έχουν προηγηθεί συμπτώματα από το ΚΝΣ. Η σειρά εμφάνισης των συμπτωμάτων από το καρδιαγγειακό παρουσιάζεται στο Πίνακα 2.

Αρχική αντίδραση (λόγω της διέγερσης του ΚΝΣ)
Υπέρταση
Ταχυκαρδία
Πρωτοπαθές στάδιο
Αρνητική ινότροπη δράση
↓ ΚΛΟΑ*
Ελαφριά προς μέτρια υπόταση
Δευτεροπαθές στάδιο
↓↓ ΚΛΟΑ*
Περιφερική αγγειοδιαστολή
Εκσημασμένη υπόταση
Τελικό στάδιο
Βραδυκαρδία
Διαταραχές αγωγιμότητας
Αρρυθμίες
Καρδιακή Ανακοπή

*: ΚΛΟΑ: Κατά λεπτό όγκος αίματος

Πίνακας 2: Καρδιοτοξικότητα από ΤΑ

Η αντιμετώπιση των καρδιοτοξικών συμπτωμάτων των ΤΑ είναι κυρίως συμπτωματική και συνίσταται σε διακοπή της χορήγησης των ΤΑ, στην ανύψωση των κάτω άκρων, στην έγχυση υγρών, στη χορήγηση οξυγόνου, ινοτρόπων ή/και αγγειοσυσπαστικών ή ακόμη και αντιαρρυθμικών και εφόσον χρειαστεί ακόμη και στην εφαρμογή καρδιομετατροπής σε σοβαρές αρρυθμίες. Στο σημείο αυτό να σημειωθεί ότι αντενδείκνυται η χορήγηση αποκλειστών διαύλων ασβεστίου, β-αποκλειστών, τοπικών αναισθητικών καθώς και βαζοπρεσίνης στους συγκεκριμένους ασθενείς για την αντιμετώπιση των αρρυθμιών.

Η ειδική αντιμετώπιση της συστηματικής τοξικότητας από ΤΑ, εκτός από τα συμπτωματικά θεραπευτικά μέτρα που αναφέρθηκαν παραπάνω για το κεντρικό νευρικό και καρδιαγγειακό σύστημα, περιλαμβάνει και τη χορήγηση του

“γαλακτώματος λιπιδίων” (Lipid Emulsion 20%). Το πρωτόκολλο χορήγησης του Lipid Emulsion (LE) συνίσταται στη χορήγηση αρχικά μίας bolus δόσης 1.5ml/kg LE 20% ακολουθούμενη από έγχυση 0.25ml/kg/min, η οποία συνεχίζεται ακόμη και όταν αποκατασταθεί η καρδιαγγειακή σταθερότητα για τουλάχιστον 10min. Εάν δεν επιτευχθεί καρδιαγγειακή σταθερότητα μπορεί να χορηγηθεί άλλη μία bolus δόση και να αυξηθεί η συνεχής έγχυση σε 0.5ml/kg/min. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 10ml/kg/min σε 30min.

Η καρδιακή ανακοπή λόγω τοξικότητας από ΤΑ είναι ευτυχώς μία σπάνια επιπλοκή, η οποία σχετίζεται κυρίως με υπερδοσολογία και ατυχηματική ενδοαγγειακή έγχυση, αλλά μπορεί να οφείλεται και σε παράγοντες όπως η υποξυγοναιμία και η οξέωση, λόγω αναποτελεσματικής αντιμετώπισης προβλημάτων που σχετίζονται με τον αεραγωγό και το ΚΝΣ (π.χ. σπασμοί). Σε περίπτωση καρδιακής ανακοπής ενδείκνυται φυσικά η εφαρμογή εξειδικευμένης καρδιοπνευμονικής αναζωογόνησης σύμφωνα με τις επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες. Μάλιστα, η προσπάθεια αναζωογόνησης έχει ένδειξη να παραταθεί λόγω των ιδιαίτερων φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών ορισμένων ΤΑ και της βραδείας ανακατανομής τους (π.χ. βουπιβακαΐνη). Ως έσχατο θεραπευτικό μέσο σε περιπτώσεις καρδιακής ανακοπής λόγω τοξικότητας από ΤΑ προτείνεται και η εφαρμογή εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Αλλεργική αντίδραση

Η πρόκληση αλλεργικής αντίδρασης από ΤΑ είναι εξαιρετικά σπάνια και συνήθως συσχετίζεται με τους εστέρες. Βέβαια, έχουν περιγραφεί και αλλεργικές αντιδράσεις μετά από χορήγηση ΤΑ αμιδικού τύπου, οι οποίες όμως αποδίδονται στα συντηρητικά που εμπεριέχονται στα διαλύματα των ΤΑ.

Νευροτοξικότητα

Σε πειραματικές μελέτες έχουν αναφερθεί περιπτώσεις πρόκλησης νευρικής βλάβης από πολύ υψηλές ποσότητες ΤΑ. Ωστόσο, αυτό αποτελεί ένα μάλλον θεωρητικό κίνδυνο όταν χορηγούνται οι συνήθεις κλινικές συγκεντρώσεις ΤΑ. Οι μεμονωμένες περιπτώσεις νευροτοξικότητας που περιγράφονται στη βιβλιογραφία αφορούν ενδονευρική χορήγηση ΤΑ, συνεχή υπαραχνοειδή αναισθησία με υπερβαρές διάλυμα λιδοκαΐνης και υπαραχνοειδή έγχυση χλωροπροκαΐνης.

Μεθαιμοσφαιριναμία

Η πρόκληση μεθαιμοσφαιριναμίας συσχετίζεται με τη χορήγηση πολύ μεγάλων δόσεων πριλοκαΐνης (>600mg ή 8mg/kg). Η μεθαιμοσφαιριναμία οφείλεται στο μεταβολί-

τη της πριλοκαΐνης, την ο-τολουϊδίνη, η οποία προκαλεί οξείδωση της αιμοσφαιρίνης σε μεθαιμοσφαιρίνη. Ειδική αντιμετώπιση της μεθαιμοσφαιριναμίας σε περιπτώσεις κύανωσης είναι η χορήγηση κυανού του μεθυλενίου (1-5mg/kg). Λόγω της πιθανότητας πρόκλησης μεθαιμοσφαιριναμίας συστήνεται η αποφυγή της πριλοκαΐνης στη μαιευτική αναισθησία και σε άτομα με γνωστή ανεπάρκεια G-6-PD.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Η χορήγηση ΤΑ βρίσκει εφαρμογή κατά την εκτέλεση της τοποπεριοχικής αναισθησίας. Η τοποπεριοχική αναισθησία περιλαμβάνει τους κεντρικούς και περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς, την ενδοφλέβια περιοχική, την τοπική διήθηση (ενδοδερμική, υποδόρια ή ενδομυϊκή) καθώς και την τοπική επάλειψη συγκεκριμένων περιοχών με ειδικά σκευάσματα ΤΑ (π.χ. μύτη, οφθαλμός, τραχειοβρογχικό δέντρο κ.λ.π.).

Στην καθημερινή κλινική πρακτική χρησιμοποιούνται συχνότερα ΤΑ αμιδικού τύπου. Όσον αφορά στη μέγιστη δόση, δεν υπάρχουν απόλυτα και σαφώς ορισμένα ανώτατα όρια, τα οποία να μπορούν χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια. Αυτό που σίγουρα ισχύει είναι ότι δεν υπάρχει συσχέτιση της μέγιστης δόσης και του σωματικού βάρους, επομένως ο υπολογισμός των μέγιστων δόσεων με βάση το σωματικό βάρος στερείται επιστημονικού υπόβαθρου. Αντίθετα, η μέγιστη δόση ΤΑ στο πλάσμα εξαρτάται απόλυτα από την τεχνική τοποπεριοχικής αναισθησίας που έχει επιλεγεί και κυρίως από τη θέση έγχυσης των ΤΑ. Επομένως, αυτό που ισχύει για τα ΤΑ είναι μόνο προτεινόμενες μέγιστες δόσεις ως κατευθυντήριες τιμές και στην κλινική καθημερινότητα διαπιστώνεται μεγάλη εξατομικευμένη διακύμανση της ανοχής προς τα πάνω ή προς τα κάτω.

Η επιλογή κάθε φορά του κατάλληλου ΤΑ εξαρτάται από επιμέρους κριτήρια όπως: **i)** τοποπεριοχική τεχνική, **ii)** τύπος και διάρκεια επέμβασης, **iii)** ποιότητα επιθυμητού αποκλεισμού (π.χ. μόνο αισθητικός αποκλεισμός) και **iv)** συστηματική τοξικότητα.

Λιδοκαΐνη

Η λιδοκαΐνη αποτελεί το πρώτο ΤΑ της ομάδας των αμιδίων. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες και βασικά στοιχεία από την κλινική πρακτική της λιδοκαΐνης παρουσιάζονται στους Πίνακες 3 και 4 αντίστοιχα. Μετά από έγχυση μίας μέγιστης δόσης λιδοκαΐνης επιτρέπεται η χορήγηση επαναληπτικής δόσης μόνο μετά από 90min, η οποία δε θα πρέπει να ξεπερνά το μισό της αρχικής δόσης, για την αποφυγή υψηλών επιπέδων στο πλάσμα.

Ο μεταβολισμός της λιδοκαΐνης πραγματοποιείται κυρίως στο ήπαρ και λιγότερο από 3% της λιδοκαΐνης αποβάλλονται αμετάβλητα από τους νεφρούς. Σε ηπατοπάθειες ή σοβαρά επηρεασμένη αιμάτωση του ήπατος ενδέχεται να παρατηρηθούν υψηλές συγκεντρώσεις λιδοκαΐνης στο πλάσμα. Επίσης, ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται κατά τη συνεχή έγχυση λιδοκαΐνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια λόγω της ενδεχόμενης συσσώρευσης του μεταβολίτη της, γλυκίνη-ξυλιδίνη, που απεκκρίνεται κατά 75% από τους νεφρούς.

Πριλοκαΐνη

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες και βασικά στοιχεία από την κλινική πρακτική της πριλοκαΐνης παρουσιάζονται στους Πίνακες 3 και 4 αντίστοιχα. Η πριλοκαΐνη παρουσιάζει παρόμοια αναισθητική δράση με τη λιδοκαΐνη, αλλά είναι λιγότερο τοξική. Επιβάλλεται αποφυγή χορήγησης μεγάλων δόσεων λόγω του κινδύνου πρόκληση μεθαιμοσφαιριναμίας (βλέπε παραπάνω). Ο μεταβολισμός της πριλοκαΐνης πραγματοποιείται κυρίως στο ήπαρ και βασικός μεταβολίτης είναι η ο-τολουϊδίνη.

Βουπιβακαΐνη

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες και βασικά στοιχεία από την κλινική πρακτική της βουπιβακαΐνης παρουσιάζονται στους Πίνακες 3 και 4 αντίστοιχα. Η βουπιβακαΐνη είναι 4 φορές περίπου πιο ισχυρή (και πιο τοξική) από τη λιδοκαΐνη. Η βουπιβακαΐνη έχει ένδειξη κυρίως κατά την εφαρμογή υπαραχνοειδούς ή επισκληριδίου αναισθησίας, ενώ έχει απόλυτη αντένδειξη κατά την εφαρμογή ενδοφλέβιας περιοχικής λόγω της καρδιοτοξικότητάς της. Βασικότερος λόγος της εκσημασμένης καρδιοτοξικής δράσης της, είναι η ταχεία και παρατεταμένη σύνδεσή της με τους διαύλους νατρίου ("fast in – slow out"). Η βουπιβακαΐνη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ μέσω απαλκυλίωσης σε πιπεκολοξυλιδίδη.

L-Βουπιβακαΐνη (Λεβοβουπιβακαΐνη)

Η λεβοβουπιβακαΐνη αποτελεί το καθαρό διάλυμα του αριστερόστροφου εναντιομερούς της βουπιβακαΐνης. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες και βασικά στοιχεία από την κλινική πρακτική της λεβοβουπιβακαΐνης παρουσιάζονται στους Πίνακες 3 και 4 αντίστοιχα. Βασικότερη διαφορά με τη βουπιβακαΐνη είναι η μικρότερη νεύρο- και καρδιοτοξικότητά της. Όπως και η βουπιβακαΐνη έτσι και η λεβοβουπιβακαΐνη αντενδείκνυται για την εφαρμογή ενδοφλέβιας περιοχικής αναισθησίας. Η λεβοβουπιβακαΐνη υφίσταται μεταβολισμό στο μεγαλύτερο ποσοστό και μόνο μία πολύ μικρή ποσότητα λεβοβουπιβακαΐνης αποβάλλεται αμετάβλητη στα ούρα. Ο κύριος μεταβολίτης της είναι η 3-υδροξυ-λεβοβουπιβακαΐνη.

Ροπιβακαΐνη

Η ροπιβακαΐνη μοιάζει χημικά με τη βουπιβακαΐνη και τη μεπιβακαΐνη. Στο εμπόριο διατίθεται ως διάλυμα του αριστερόστροφου εναντιομερούς και χαρακτηρίζεται από "fast in – intermediate out" σύνδεση με τους διαύλους νατρίου, χαρακτηριστικό που ενδεχομένως εξηγεί τη μικρότερη καρδιοτοξικότητα που παρουσιάζει σε σχέση με τη βουπιβακαΐνη. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες και βασικά στοιχεία από την κλινική πρακτική της ροπιβακαΐνης παρουσιάζονται στους Πίνακες 3 και 4 αντίστοιχα. Μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω οξειδωτικής απαλκυλίωσης και ο κύριος μεταβολίτης της είναι η 2-6-πιπεκολοξυλιδίδη.

Η αύξηση της δημοτικότητας των τεχνικών τοποπεριοχικής αναισθησίας έχει οδηγήσει στη χορήγηση όλο και συχνότερα στην καθημερινή κλινική πρακτική μεγάλων δόσεων ΤΑ. Η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση των ΤΑ, όπως και όλων βέβαια των φαρμακευτικών παραγόντων, προϋποθέτει την ουσιαστική γνώση της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής τους, καθώς και ετοιμότητα από τον αναισθησιολόγο και το νοσηλευτή αναισθησιολογικού για την άμεση αναγνώριση και ενδεδειγμένη αντιμετώπιση της συστηματικής τοξικότητας που μπορεί αυτά να προκαλέσουν.

	Μοριακό Βάρος	pKa (25°C)	Συντελεστής κατανομής	Σύνδεση με πρωτεΐνες (%)
ΛΙΔΟΚΑΪΝΗ	234	7,9	43	64
ΠΡΙΛΟΚΑΪΝΗ	220	7,9	25	55
ΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗ	288	8,1	346	95
ΡΟΠΙΒΑΚΑΪΝΗ	274	8,2	115	94
ΛΕΒΟΒΟΥΠΙΒΑΚΑΪΝΗ	288	8,1	346	96

Πίνακας 3: Φυσικοχημικές ιδιότητες των συχνότερα χρησιμοποιούμενων ΤΑ

	Εφαρμογή	Συγκέντρωση (%)	Όγκος (ml)	Έναρξη Δράσης (min)	Διάρκεια Δράσης (min)	Μέγιστη δόση* (mg)
ΛΙΔΟΚΑΪΝΗ	Διήθηση	0,5-1	1-50		30-120	200 XA 500 MA
	ΠΝΑ	1-1,5	30-50	10-20	120-240	
	Επισκληρίδιος	1-2	15-30	15-30	30-90	
	Υπαραχνοειδής	5, υπέρβαρο	1-2		30-90	
ΠΡΙΛΟΚΑΪΝΗ	Διήθηση	0,5-1			30-90 XA 120-360 MA	400 XA 600 MA
	Επισκληρίδιος	1-2	30-50	10-20	180-360	
	Υπαραχνοειδής	1-2	15-30	5-15	150-600	
ΒΟΥΠΒΑΚΑΪΝΗ	Διήθηση	0,25-0,5	1-45		120-240 XA 180-420 MA	150
	ΠΝΑ	0,25-0,5	30-50	15-30	360-720	
	Επισκληρίδιος	0,25-0,75	15-30	10-20	180-300	
	Υπαραχνοειδής	0,5	2-4		75-150	
ΡΟΠΙΒΑΚΑΪΝΗ	Διήθηση	0,2-0,5	1-40	1-5	120-360	220
	ΠΝΑ	0,5-1	15-30	15-30	360-720	
	Επισκληρίδιος	0,2-1	15-30	10-20	180-360	
ΛΕΒΟΒΟΥΠΒΑΚΑΪΝΗ	Διήθηση	0,25-0,5	1-60		120-240 XA 180-420 MA	150
	ΠΝΑ	0,25-0,5	30-50	10-20	360-720	
	Επισκληρίδιος	0,25-0,75	15-30	5-15	180-300	
	Υπαραχνοειδής	0,5	2-4		75-150	

*: Η μέγιστη δόση εξαρτάται από την τεχνική που έχει επιλεγεί (θέση έγχυσης) και από τη συνολικά χορηγούμενη ποσότητα του ΤΑ.

Οι μέγιστες δόσεις που αναγράφονται ισχύουν αδρά για ενήλικες ασθενείς

XA: χωρίς αδρεναλίνη, MA: με αδρεναλίνη

Πίνακας 4: Κλινική συμπεριφορά των συχνότερα χρησιμοποιούμενων ΤΑ

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Nagelhout JJ. Regional Anesthesia: Upper and Lower Extremity Blocks. In Nagelhout JJ, Plaus KL (Eds): Nurse Anesthesia, 5th edition, Elsevier Saunders, 2014, pp 125-144.
- Zink W, Graf BM. Toxikologie der Lokalanästhetika: Pathomechanismen-Klinik-Therapie. Anaesthesist 2003; 52: 1102-1123.
- Dullenkopf A, Borgeat A. Lokalanästhetika: Unterschiede und Gemeinsamkeiten der "-caine". Anesthesist 2003; 52: 329-340
- Mc Lure HA, Rubin AP. Review of local anaesthetic agents. Minerva Anesthesiol 2005; 71: 59-74.
- Παπαδόπουλος Γ, Παναγιώτου Λ, Λαγός Ν, Φίλος Κ. Τοπικά αναισθητικά. Εκδότεις: Παπαδόπουλος Γ, Βαδαλούκα, Φίλος Κ: Περιοχική Αναισθησία, 1η έκδοση, ΕΦΥΡΑ, Ιωάννινα 2005, 45-84.
- Κελεπούρη-Παρλαπάνη Α. Τοπικά αναισθητικά. Εκδότεις: Γιαλά ΜΜ: Αναισθησιολογία, 2η έκδοση, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2006, 167-188.
- Χορταριά Γ. Τοπικά Αναισθητικά. Εκδότεις: Μπαλαμούτσος ΝΓ: Στοιχεία Περιεγχειρητικής Ιατρικής, 1η έκδοση, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2002, pp 223-232.
- Larsen R. Lokalanästhesie. In Larsen R (Ed): Anästhesie, 7. Auflage, Urban & Fischer, München 2001, pp 157-186.
- Mac Kenzie TA, Young ER. Local Anesthetics Update. Anesth Prog 1993; 40: 29-43.
- Becker DE, Reed KL. Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. Anesth Prog 2012; 59: 90-102.

