

A helyi érzéstelenítők gyógyszertana

Dr. Szedlák Balázs

B-A-Z Megyei Kórház és Egyetemi
Oktató Kórház

Miskolc

*"Múlt éjjel ő és én fugut
ettünk, ma a temetőbe
vittem a koporsóját,*



(Senryu vers)

Helyi érzéstelenítők

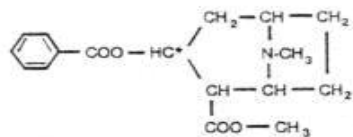
☞ olyan anyagok, amelyek reverzibilisen gátolják az ingerület vezetését az idegekben

I. Lokálanesztetikumok (LA)

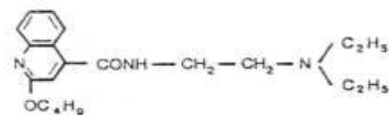
II. I. osztályú antiaritmikumok, β -blokkolók, antikonvulzánsok, opioidok (pethidin), tengeri biotoxinok (tetrodotoxin – *fugu*)

LA - kémiai szerkezet

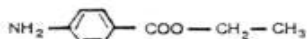
- hasonló méret
- hasonló szerkezet
- ☞ gyenge vízoldékonyság
 - gyenge bázisok
 - aromás aminok
 - amino-észter
 - amino-amid



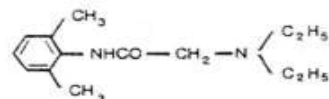
COCAINE



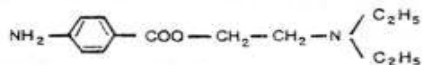
CINCHOCAINE



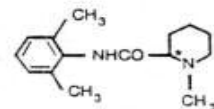
BENZOCAINE



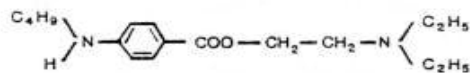
LIGNOCAINE



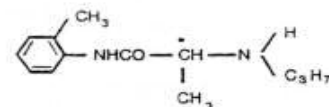
PROCAINE



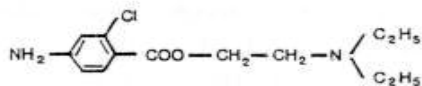
MEPIVACAINE



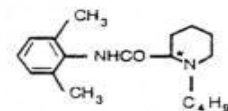
AMETHOCAINE



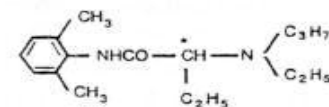
PRILOCAINE



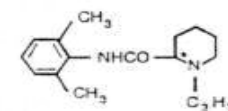
CHLOROPROCAINE



BUPIVACAINE



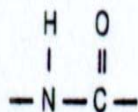
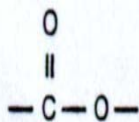
ETIDOCAINE

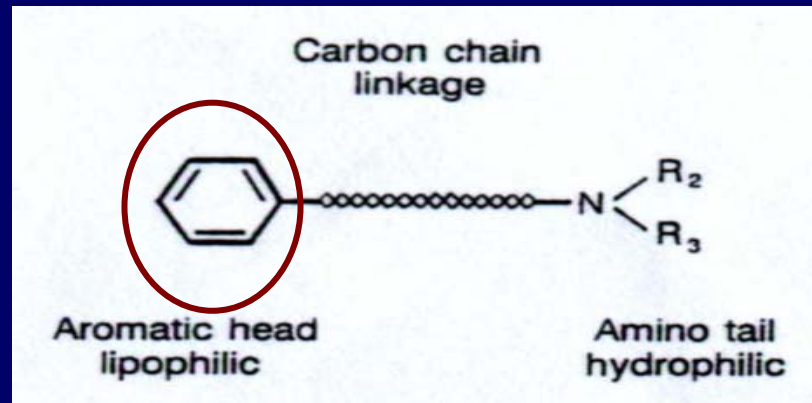


ROPIVACAINE

ESTER

AMIDE





- aromás „fej”: ciklikus benzon-gyűrű
~ zsíroldékonyság

a, észter csoport

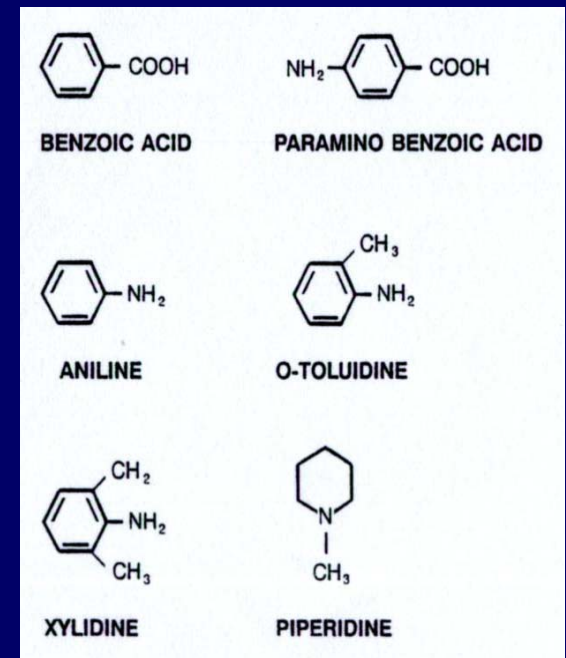
benzoésav → cocain

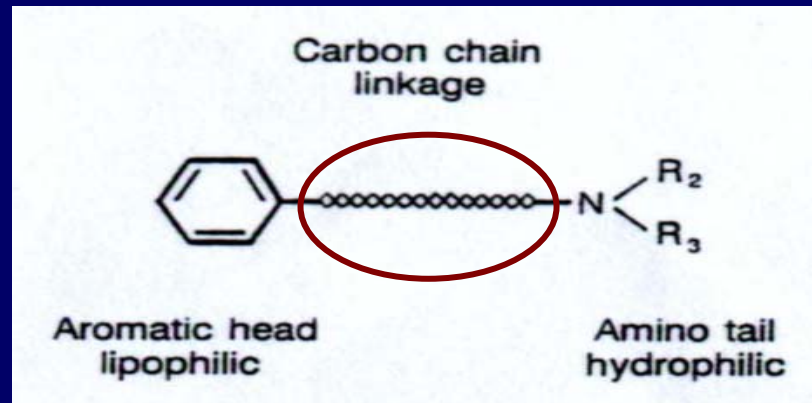
PABA → többi észter

b, amid csoport

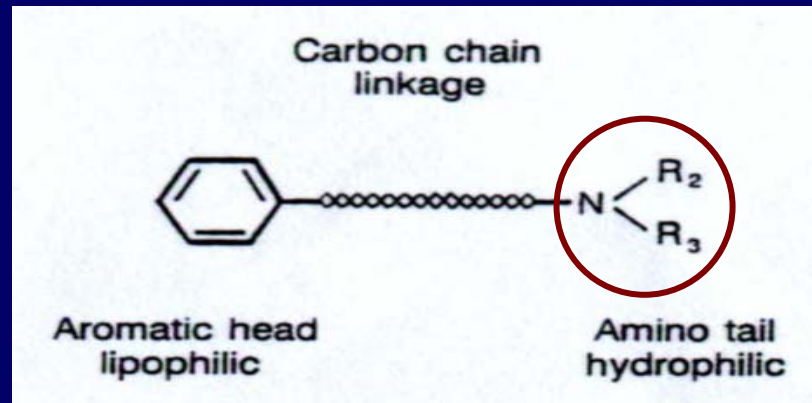
anilin

o-toluidin → prilocain

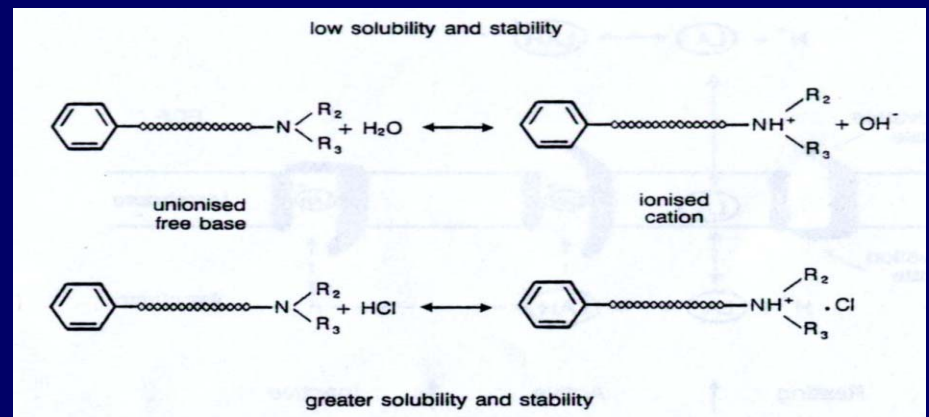




- középső szénlánc: 1-3 szén atom
kapocs a „fej” és a „farok” között
 - ↳ $-\text{COO}-$ észter
 - ↳ $-\text{NHCO}-$ amid
- a besorolás alapja
- metabolizmus:
 - észter: gyors hidrolízis, $T_{1/2}$: 1–2 perc
 - amid: hepatikus, $T_{1/2}$: 1.5–3 óra

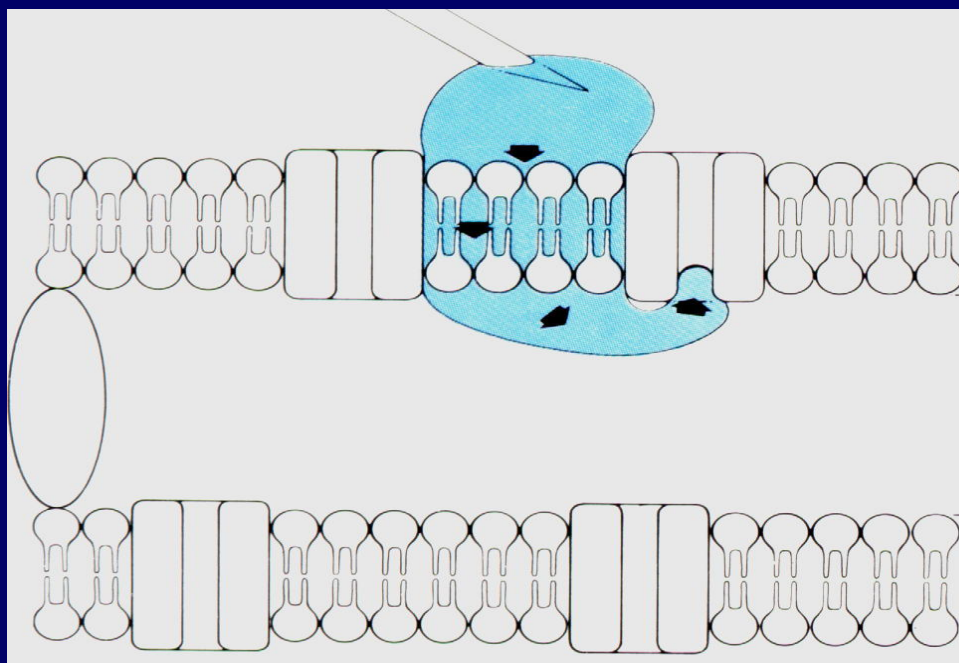


- amino „farok”: terciér amin
 ~ vízoldékonyság
- oldatban a terciér (nem-ionizált) és a quaterner (ionizált) forma dinamikus egyensúlyban van



LA: alifás tulajdonság

- zsírodékonyság → transzmembrán penetráció
- vízdékonyság → ionizáció ~ hatás



Fizio-kémiai tulajdonságok

Agent	Dissociation constant (pK _a)	Molecular weight	Protein binding (%)	Relative lipid solubility	Relative potency	Toxicity
<i>Esters</i>						
Cocaine	8.8	303	91	—	—	High
Benzocaine	3.5	165	—	—	—	Low
Procaine	8.9	236	6	<0.1	0.5	Low
Amethocaine	8.5	264	76	5	4	High
Chloroprocaine	9.1	271	—	0.2	?	Low
<i>Amides</i>						
Cinchocaine	8.5	343	—	—	—	High
Lignocaine	7.9	234	64	1	1	Med
Mepivacaine	7.6	246	78	0.5	1	Med
Prilocaine	7.9	220	55	0.6	1	Low
Bupivacaine	8.1	288	95	8	4	Med
Etidocaine	7.9	276	95	19	3	Med
Ropivacaine	8.1	274	95	3	3	Med

- zsíroldékonyság
- (vízoldékonyság)
- pK_a
- fehérjekötődés
- (sztereoizoméria)
- toxicitás

Zsírdékonyság

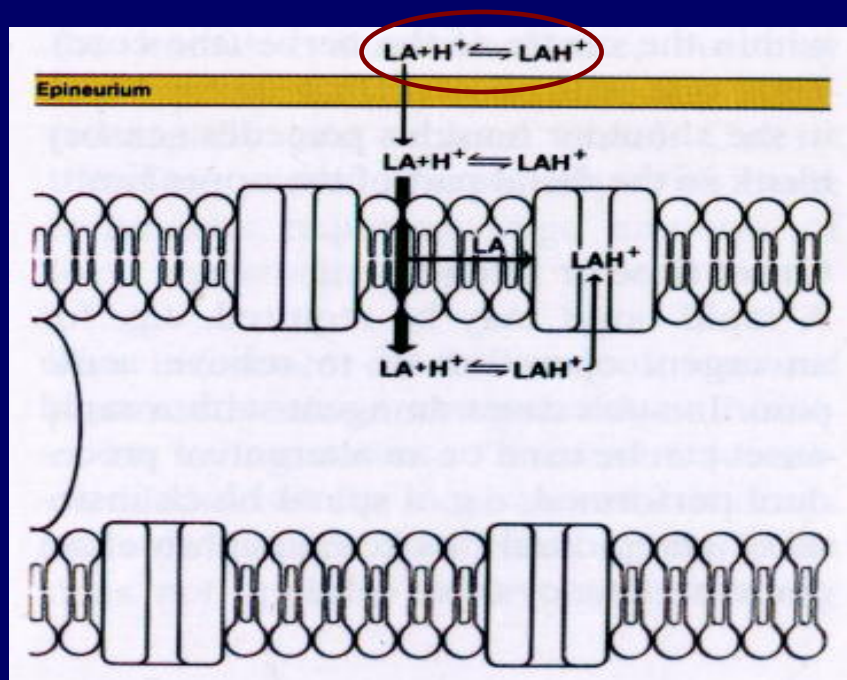
- fordítottan arányos a vízdékonysággal
- ~ lassú hatásbeállítás
- ~ **tartós hatás**
 - ↳ nagy affinitás a perineurális nem-specifikus lipidhelyekhez
(rezervoár – Schwann)

Vízoldékonyság

- LA – gyenge vízoldékonyság
- erős savval (HCl) alkotott sósavas sóik stabilak vizes oldatban (pH: 3-5)
- szöveti pH-n felszabadul a nem-ionizált, szabad bázis



penetráció



pK_a – disszociációs konstans

- dinamikus egyensúly: ionizált ↔ nem-ionizált
- pK_a : az a pH, amelyen 50–50%-ban van jelen mindkét forma
- nem-ionizált: diffúzibilis forma
- IC ionizáció → ionizált, hatásos forma

☞ Henderson–Hasselbach egyenlet:

$$\text{pH} - \text{pK}_a = \log \left(\frac{[\text{LA}]}{[\text{LAH}^+]} \right)$$

pl: lidocain

$$7.4 - 7.9 = -0.5$$

$$\Rightarrow 0.33 \text{ (1/3} \rightarrow \mathbf{25/75\%})$$

Tissue pH	Drug pK _a					
	9.1	8.8	8.5	8.1	7.9	7.6
7.6	3	5	11	24	34	50
7.4	2	3	7	17	24	38
7.2	1	2	5	11	17	29 %

Gyakorlati vonatkozások

- nem-ionizált, szabad bázis \uparrow – **pK_a** \downarrow
 - pH \uparrow
 - T °C \uparrow
- ↳ hatásbeállási sebesség (HB) \uparrow

? bikarbonát hozzákeverése – EC alkalózis

→ nem vált be

? CO₂ dúsítás – IC acidózis („ion trapping”)

→ nem vált be

Fehérjekötődés

- szöveti fehérjékhez → lassú beállítás
tartós hatás
lassabb szisztémás
abszorpció
- plazmafehérjékhez → lassabb clearance
☞ ~ zsíroldékonyság
~ Na⁺-csatorna affinitás (?) – elektrosztatikus hatás

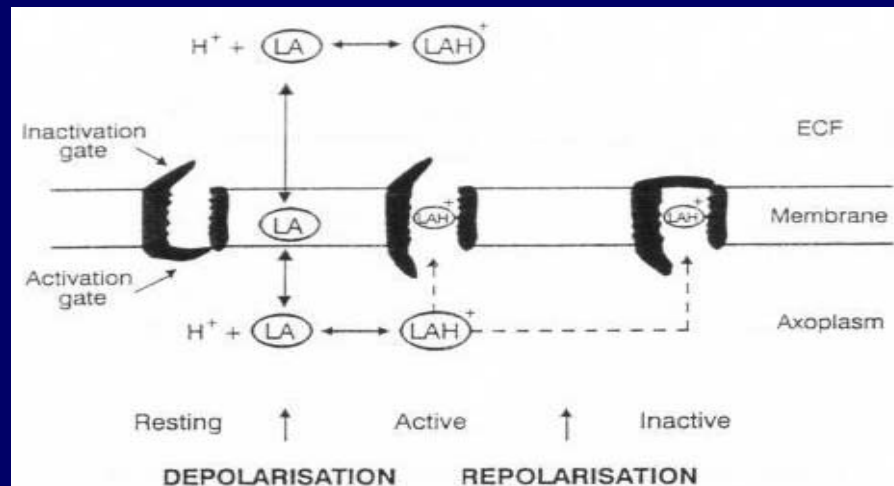
Sztereoizoméria

LA racém keverékek [S(-)/R(+) izomer]

S izomer: eltérő hatásereőség, vazoaktivitás, toxicitás↓

S: ropivacain S(-), levobupivacain [S(-) bupivacain]

Hatásmechanizmus



- külső hatáshely: tengeri toxinok (tetrodotoxin)
- intramembrán: LA – membránexpánzió → Na⁺-csatorna konformációváltozás (benzocain!)
- belső hatáshely: LA – nem-depolarizáló Na⁺-csatorna blokkoló

Farmakokinetika I.

- helyi eloszlás:
 - a beadott LA kiterjedése
(IDA, EDA, intrapleurális)
 - diffúzió: zsíroldékonyság
barrierék: IDA \leftrightarrow EDA, plexus
pH – szepszis, **tachyphilaxis**

Farmakokinetika II.

- felszívódás: két fázisú (I. gyors → II. lassú)

függ: – diffúzibilis forma mennyisége

– szöveti vascularizáltság

LA vérszint: ipl, icost > caudal > ED > plexus > ID

– LA: – fehérjekötődés, zsíroldékonyság

– vazoaktivitás

constrictor: cocain, ropivacain

dilatator: procain > lidocain > bupivacain > prilocain

– adjuváns használata (*icost + A → 50% ↓*)

Farmakokinetika III.

- szisztémás eloszlás

AAG

↓ – újszülött

↑ – tu., trauma, égés, uraemia, AMI, chr. fájdalom, postop. szöveti felvétel (tüdő – pH, lép, vese, zsír, agy)

- metabolizmus – elimináció

észter: rapid hidrolízis

cholineszteráz (vvt, máj) → PABA

amid: hepatikus biotranszformáció

cytochrome P-450, amidáz, oxidáz

lidocain → MEGX (monoethylglycinexylidide)

↳ CNS konvulzív!

	Lignocaine	Prilocaine	Bupivacaine	Ropivacaine
$t_{1/2}$ (h)	1.6	1.6	2.7	1.9
V_{ss} (l)	91	191	73	59
$V_{d,ss}$ (l)	253	320	1028	742
Cl (l min ⁻¹)	0.95	2.37	0.58	0.73
E_H	0.65	—	0.38	0.49

Adverz hatások I.

☞ oka: majdnem mindig túladagolás!!! abs. vagy rel.

• szisztémás toxicitás – általában enyhe, iv. adás!

függ: LA, dózis, beadás helye és üteme

CNS: nyelv, száj körüli zsibbadás, fémes íz/ 5 µg/ml

álmosság, látászavar, izomrángás/ 5–10 µg/ml

görcsök, kóma, légzésleállítás/ >10 µg/ml

↳ lido 9, bupi 2 µg/ml

☞ benzodiazepin premedikáció?

☞ a beteget beszéltesük, ne mi beszéljünk!

Th: obszerváció + O₂ → thiopental, lélegeztetés
(CC – lipidinfúzió?)

Convulsio és acidosis

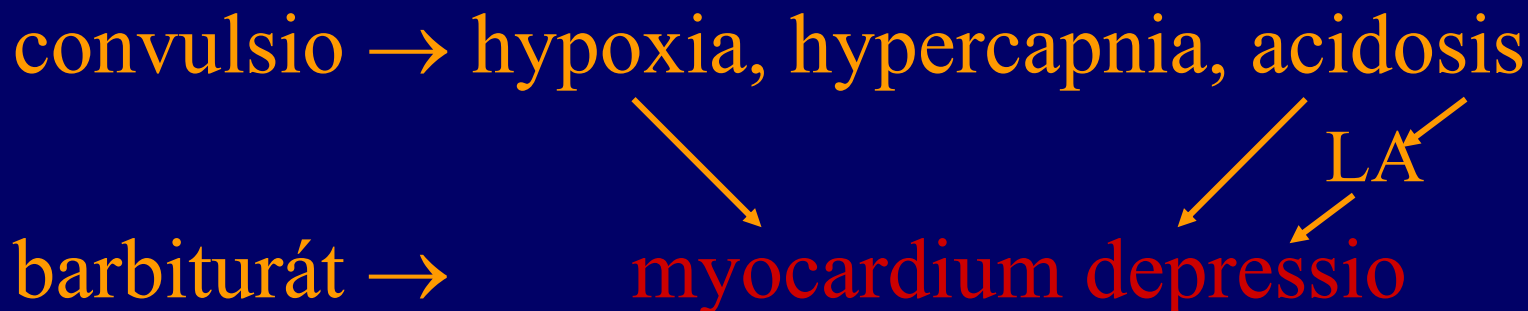
Table 2. Arterial Blood Levels of Bupivacaine and Results of Concomitant Blood-Gas Determinations During and After Convulsions

	Arterial Blood Levels			Blood-Gas Values				
	Time	Bupivacaine Base ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{O}_2\text{L/min}$	pH	P_{CO_2} (torr)	P_{O_2} (torr)	HCO_3^- (mEq/L)	BE mEq/L
Patient 1								
First convulsion	0950		10*					
Second convulsion	0950 plus 30 sec	3.2		7.27	48	48	21.5	-4
Third convulsion	0951							
Fourth convulsion	0953	2.97		7.09	59	33	17.2	-10
Convulsions ceased	0954							
	0955 plus 30 sec	2.98		7.01	71	210	17.2	-11
	1022	2.58	6†	7.25	48	99	20.5	-5
	1150	0.89	Room air	7.56	25	106	22.5	0
Patient 2								
First convulsion	0947		10*					
Second convulsion	0947 plus 30 sec	4.4		6.99	76	87	17.4	-10.2
Third convulsion	0948							
Convulsions ceased	0950							
	1003	3.0		7.16	54	140	18.5	-6.9
	1018	2.2	6†	7.26	42	141	18.4	-5.8

*Bag and mask with oral Guedel airway and artificial respirations.

†Nasal prongs.

Anesthesiology 1980;53: 259-260.



Adverz hatások II.

CC: automácia, vezetés; inotropia ↓ / >20 µg/ml

CC/CNS: lidocain 7:1, bupivacain 4:1

hypoxia, hypercapnia, acidózis – ion trapping!

- túlérzékenység – kiegészítők, tartósítók
amid: igen ritka!
lidocain + adrenalin
észter: PABA

- LA specifikus

cocain – dependencia

prilocain – methemoglobinaemia

lidocain 5% – cauda equina sy.

LA (cocain) – myotoxicitás

Gyógyszerkölcshatások

- LA clearance: ↑ barbiturát, phenytoin (enzim)
LA, adrenalin (hepatic flow)
↓ cimetidin, propranolol, halotan,
N₂O (enzim, hepatic flow)
- a lidocain megnyújtja a nem-depolarizáló izomrelaxánsok hatását, csökkenti a halotan és a N₂O MAC-értékét
- verapamil leszorítja a AAG-ről a lidocaint

Placentáris transzfer

- függ: placenta vérátáramlása
koncentrációgrádiens
zsíroldékonyság, molekulasúly
fehérjekötődés (AAG konc. – $F < M$)
pH – magzati 0.1 kisebb, mint az anyai
⇒ ion trapping
 - ☞ $F:M = 0.3$ bupivacain, ropivacain
0.6 lidocain – „floppy baby”
1 prilocain – methemoglobinaemia
- Magzati felezési idő: ~ 20 óra – éretlen máj!

Lidocain

- 1–2% (5% hyperbar), gyors HB, közepes HT
- max: 4.5 mg/kg, 200/300 mg
+A: 7 mg/kg, 500 mg
- infiltráció, perif. idegblokk, EDA, IVRA, IDA?
- ⊕ mh: Ib. antiaritmiás, antithrombotikus, antikonvulzív, antimikrobiális (bakteriosztatikus)
- szív: fast in – fast out
- EMLA 5%: eutectic mixture of local anaesthetics
2.5% prilocain + 2.5% lidocain
nagyrészt nem-ionizált formában
- tachyphilaxis!

Bupivacain

- 0.25–0.5–(0.75)%, lassú HB, hosszú HT
- max: 2 mg/kg 4 óránként (400 mg/nap)
- +A: 3 mg/kg
- infiltráció, perifériás idegblokk, IDA, EDA
- ⊕ mh: antithrombotikus (TxA₂)
- szív: fast in – slow out
 - ↳ szelektív cardiotoxicitás – kamrafibrillatio
 - Th: CPR, bretylium
 - gesztációs – ÖF↓, progeszteron szenzitizáció

Egyéb amidok

- prilocain: legkevésbé toxicus → IVRA!, 0.5–1%
~ lidocain, gyors HB, max: 600 mg ±A
methemoglobinaemia!
- ropivacain: kevésbé cardiotoxicus, EDA
0.75% ~ 0.5% bupivacain, max: 3–4 mg/kg
vagy 800 mg/nap, lassú HB, hosszú HT
0.2–1%, 0.2% – 100/200ml
- levobupivacain: 30%-kal kevésbé cardiotoxicus
~ bupivacain, EDA, (IDA)
lassú HB, hosszú HT
- articain: 4%+A, 5%, max: 7 mg/kg, jó penetráció
gyors HB, rövid HT,

Ajánlott dózisek I.

- nincsenek evidenciák – gyári ajánlások
- függ az alkalmazás helyétől?

lidocain:

		+A
300 mg	intercostal	} 20–30%↓
500 mg	epiduralis	
600 mg	pl. brachialis	
1000 mg	subcutan	50% ↓
	azonos plazmaszint	plazmaszint

- hatásereősségtől?

bupivacain 150 mg ↔ lidocain 200/300 mg
4x potensebb!

- kísérőbetegségektől??, kortól? – terhesség

Ajánlott dózisosok II.

- C_{max} : bronchus > száj/skalp > IntraPleur > IntraCost > TEA > LEA > interscal > axill > perif. idegblokk > húgycső (gél)

- | | | <u>ropivacain</u> (mg/kg) |
|------------------|----------|---------------------------|
| • pl. brachialis | 120–150% | 4 (300 mg) |
| LEA | 100% | 3 (200 mg) |
| TEA | 60–70% | 2 (113 mg) |
| szülészet | 60–70% | 150 mg |
- dóziscsökkentés: 10–20%
 - kísérobetegség (hepaticus, renalis, cardialis)
 - 70 év felett (idegek LA érzékenysége↑, CL↓)

Észterek

- cocain – orrnyálkahártya, nasalis intubáció
erős vasoconstrictor, toxicus
szimpatikus aktiváció
- benzocain – felszíni érzéstelenítés
- procain – „gold standard”, jelenleg Ø
alacsony toxicitás, lassú HB, rövid HT
- chloroprocain – USA – perif. idegblokk, EDA
alacsony toxicitás, gyors HB, rövid HT
- amethocain (tetracain) – helyi és felszíni, toxicus
lassú HB, hosszú HT, USA – IDA!

LA-ok keverése

- cél: gyorsabb hatásbeállítás
hosszabb hatástartam
kisebb toxicitás
- eredmény: nem megjósolható!, nem ~!
- ☞ nem javasolt
- ☞ LA és koncentrációjának megfelelő
megválasztása!

Minimális blokkoló koncentráció

- C_m – a LA és a rosttípus kombinációjára jellemző érték
- ☞ lidocain + közepes motoros rost: 0.1%

Frekvencia–dependens blokk

- ha a LA beadása az ideg stimulálása közben (Stimuplex) történik, a Na^+ -csatornák nyitva maradnak
 - ↳ gyorsabb hatásbeállítás
 - ↳ mélyebb blokk

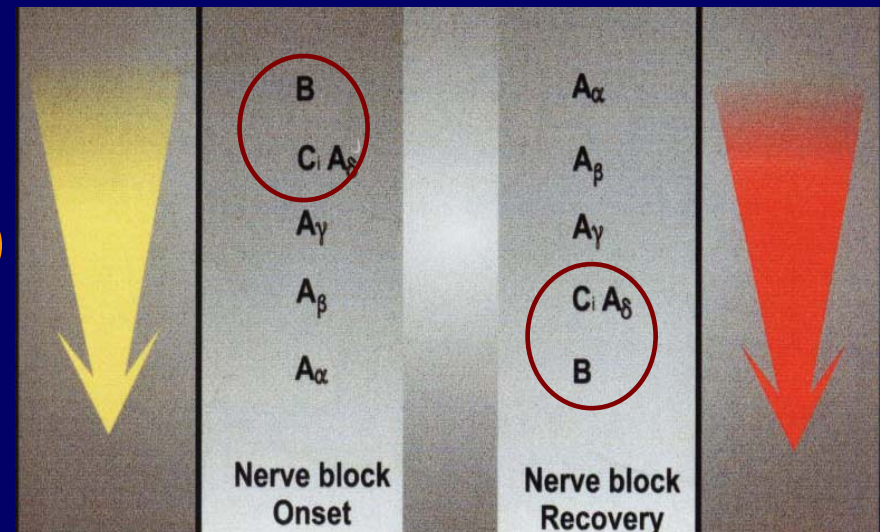
Differenciál blokk

- alapja: – az idegrostok LA érzékenysége különböző

ok: diffúziós barrier eltérő vastagsága (Schwann)

☞ kellően híg oldattal szelektív érző blokk hozható létre \Rightarrow „sétáló epidurál”

LA: amid, magas pK_a ,
 \downarrow zsíroldékonyság
(ropivacain, bupivacain)



Adjuvánsok

- ☞ analgetikus hatás megnyújtása
szisztémás abszorpció – toxicitás csökkentése
- adrenalin – 1-2-5 $\mu\text{g/ml}$, 1:200.000
max.: 200 μg
rövid hatású LA (lido, prilo) – +50–100% D
hosszú hatású LA (bupi, ropi) – nem javasolt
- clonidin – 2 $\mu\text{g/kg}$, 50–150 μg (IDA,EDA)
- opioidok – morfium 2-4 mg/8–12 óra (EDA)
fentanyl 50-100 μg (2 $\mu\text{g/ml}$)

Összefoglalás

- LA megfelelő megválasztása a HB és a HT igénye alapján – posztoperatív szak!
- HB↓ és a blokk mélysége↑ – LA cc.↑
- HT ~ összdózis (mg)
- adjuvánsok használata
- ne keverjük a LA-okat
- maximális dózis ismerete
- toxicitás jeleinek figyelése!