CEEA 5: Neuromišićna blokada, regionalna anestezija i terapija bola

Farmakologija i farmakokinetika lokalnih anestetika

Date: 1-4.03.2018.

Language: Serbian

City: KOPAONIK

Country: Serbia

Speaker: Vojislava Nešković

Farmakologija i farmakokinetika lokalnih anestetika

Vojislava Nešković
Vojnomedicinska akademija
Beograd

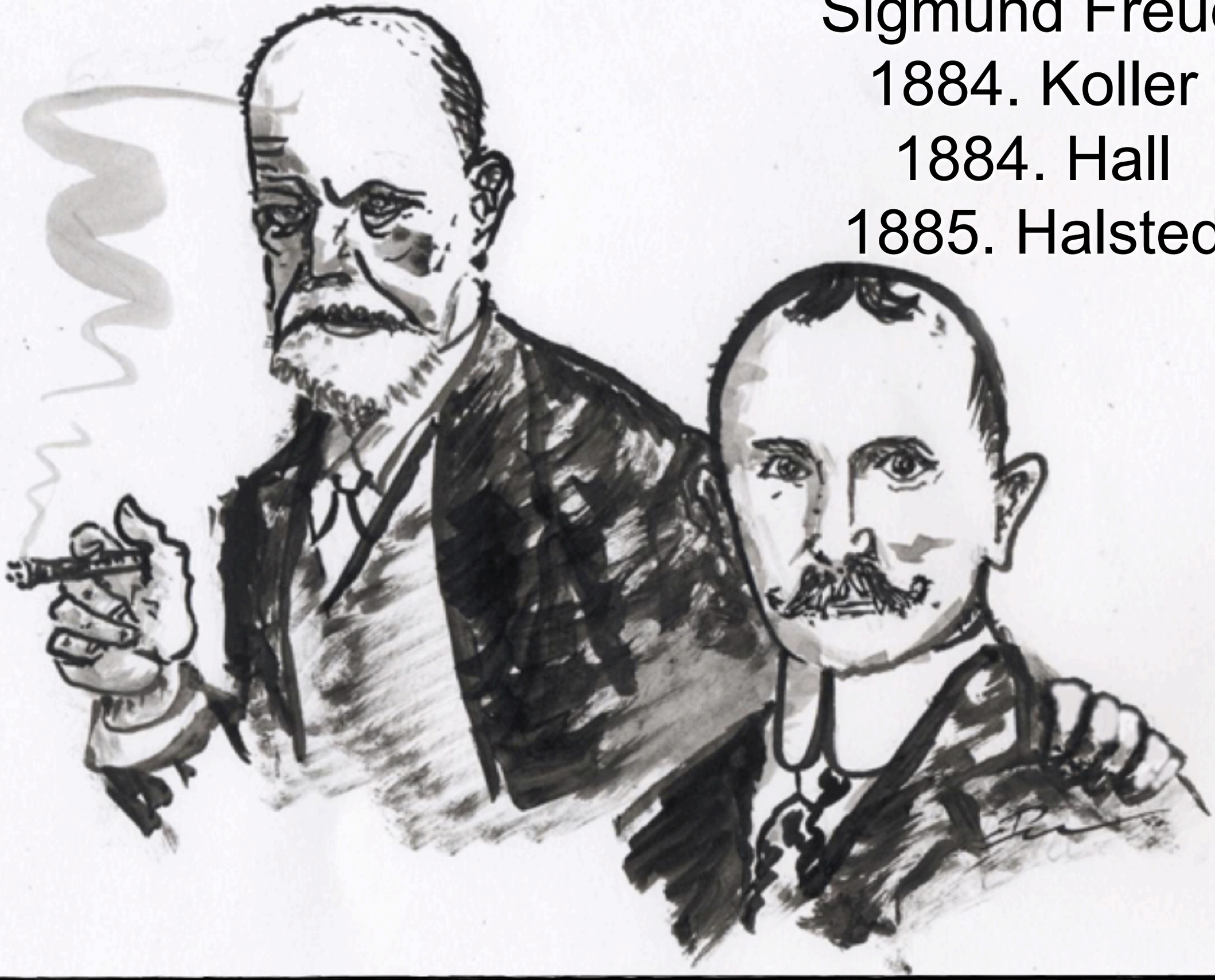
Istorija lokalnih anestetika

Listovi Koke

Amerigo Vespucci

Konkvistadori i Inke

Sigmund Freud
1884. Koller
1884. Hall
1885. Halsted



COCAINE TOOTHACHE DROPS

Instantaneous Cure!

PRICE 15 CENTS.

Prepared by the

LLOYD MANUFACTURING CO.

219 HUDSON AVE., ALBANY, N. Y.

For sale by all Druggists.

(Registered March 1885.)

See other side.

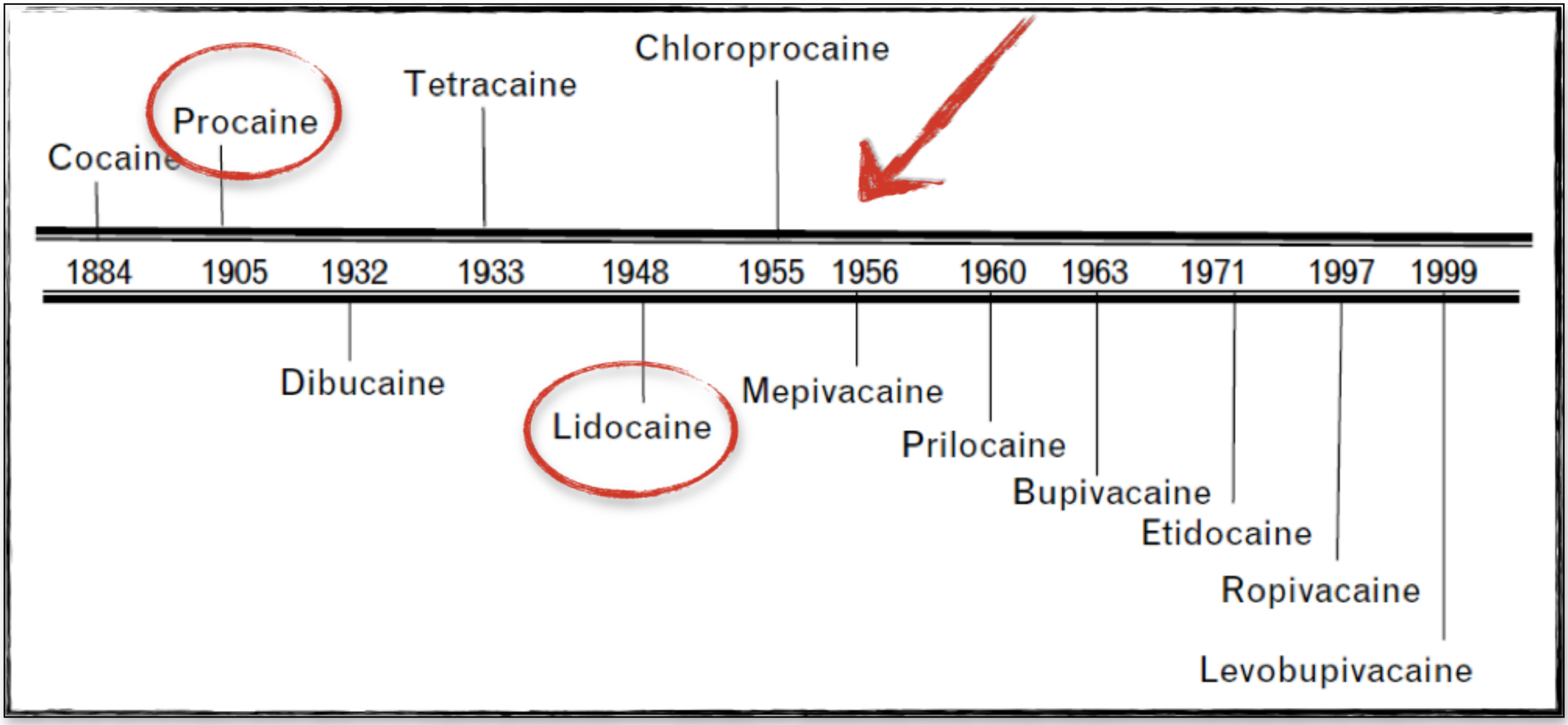
Sistemska toksičnost LA = LAST

Mattison JB. Cocaine poisoning. Med Surg Rep **1891**;60:645–650.

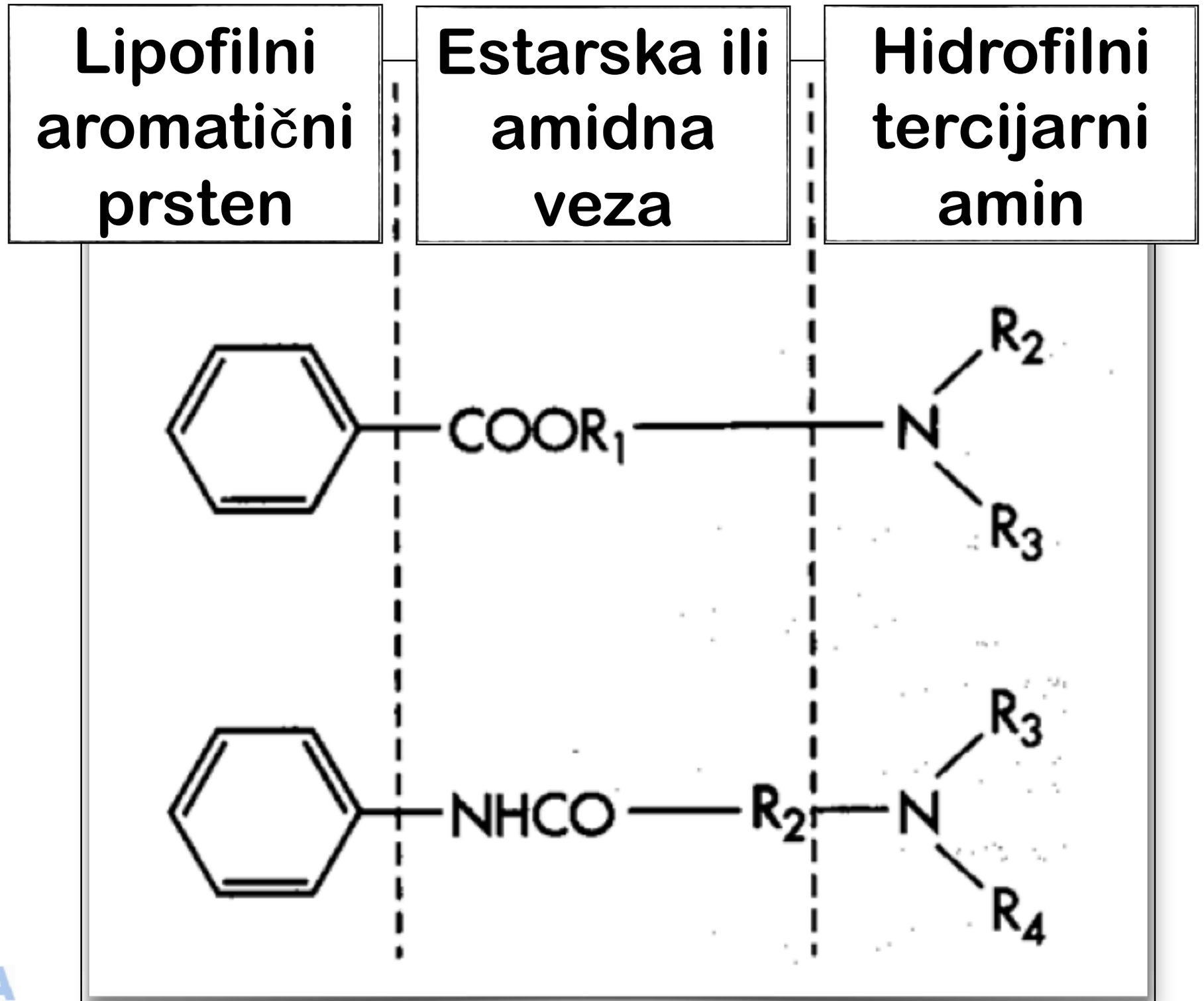
- 125 slučajeva intoksikacije, 7 smrtnih ishoda
- Velika koncentracija, visoka doza
- Max. doza 30 mg

1970. Bupivakain: 1:900 smrti u paracervikalnom bloku
Srčani zastoj kod zdravih ljudi

2010.-2014. 67 registrovanih slučajeva LAST


Chloroprocaine
Tetracaine
Procaine
Cocaine
1884
1905
1932
1933
1948
1955
1956
1960
1963
1971
1997
1999
Dibucaine
Lidocaine
Mepivacaine
Prilocaine
Bupivacaine
Etidocaine
Ropivacaine
Levobupivacaine

Hemijska struktura LA



Podela LA

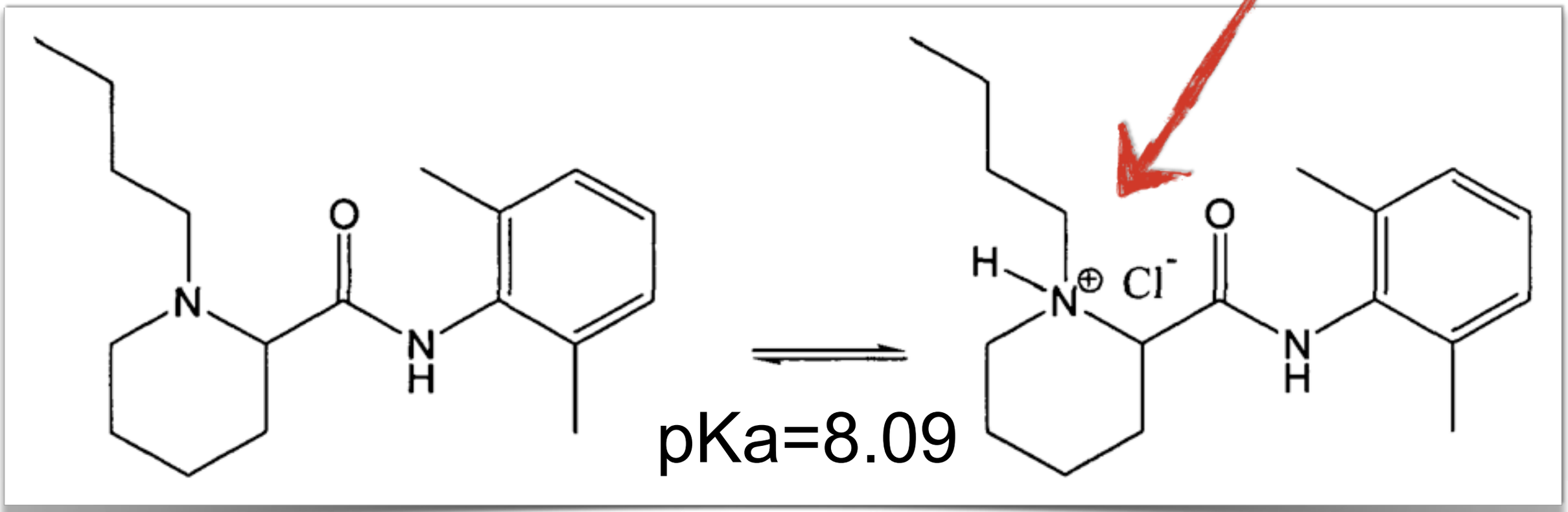
Estarski

- Kokain
- Ametokain
- Benzokain
- Hlorprokain
- **Prokain**

Amidni

- Lidokain
- **Bupivakain**
- **Levobupivakain**
- Ropivakain
- **Prilokain**
- Mepivakain

$$pH = pKa - \log_{10}\left(\frac{[Acid]}{[Base]}\right)$$

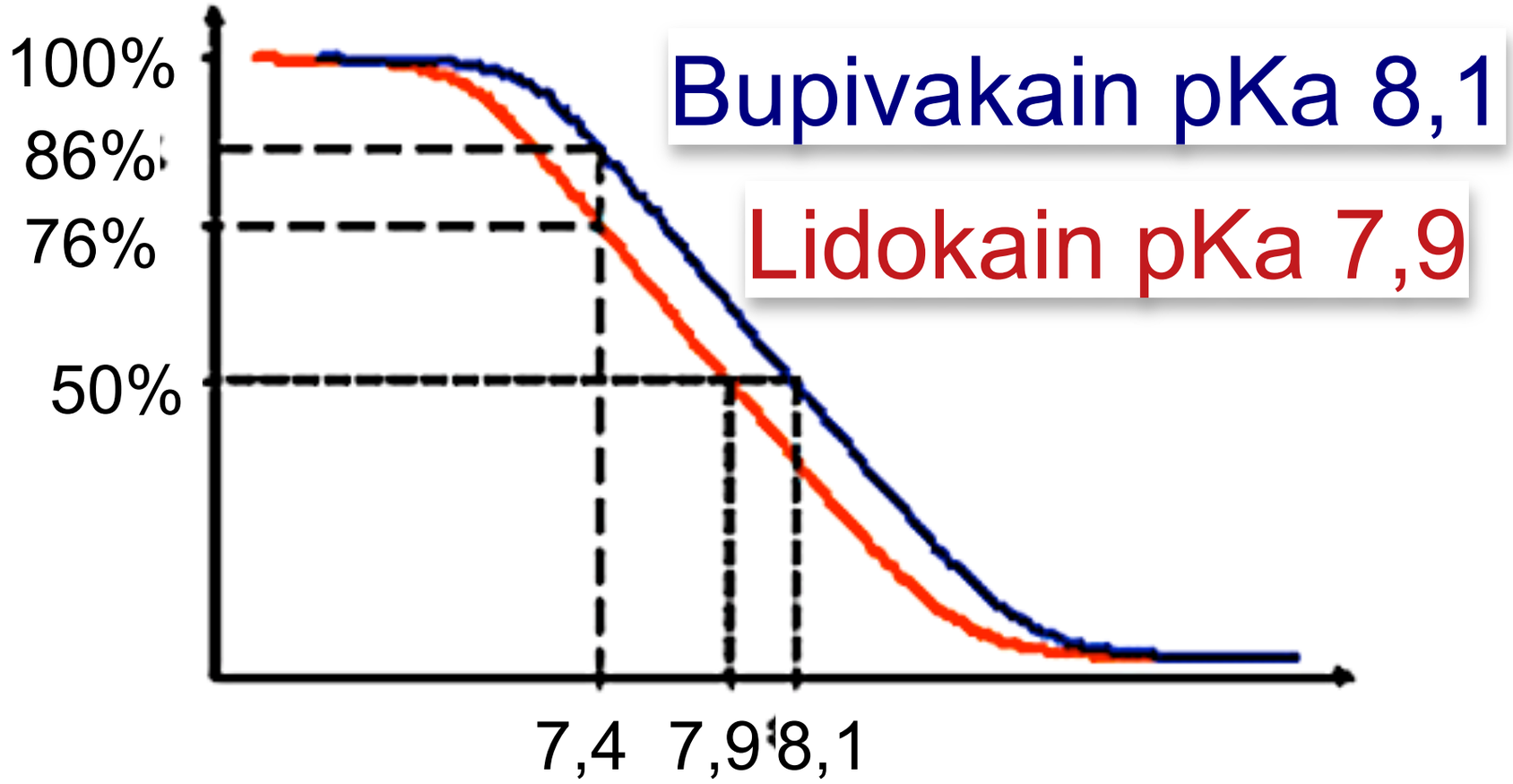


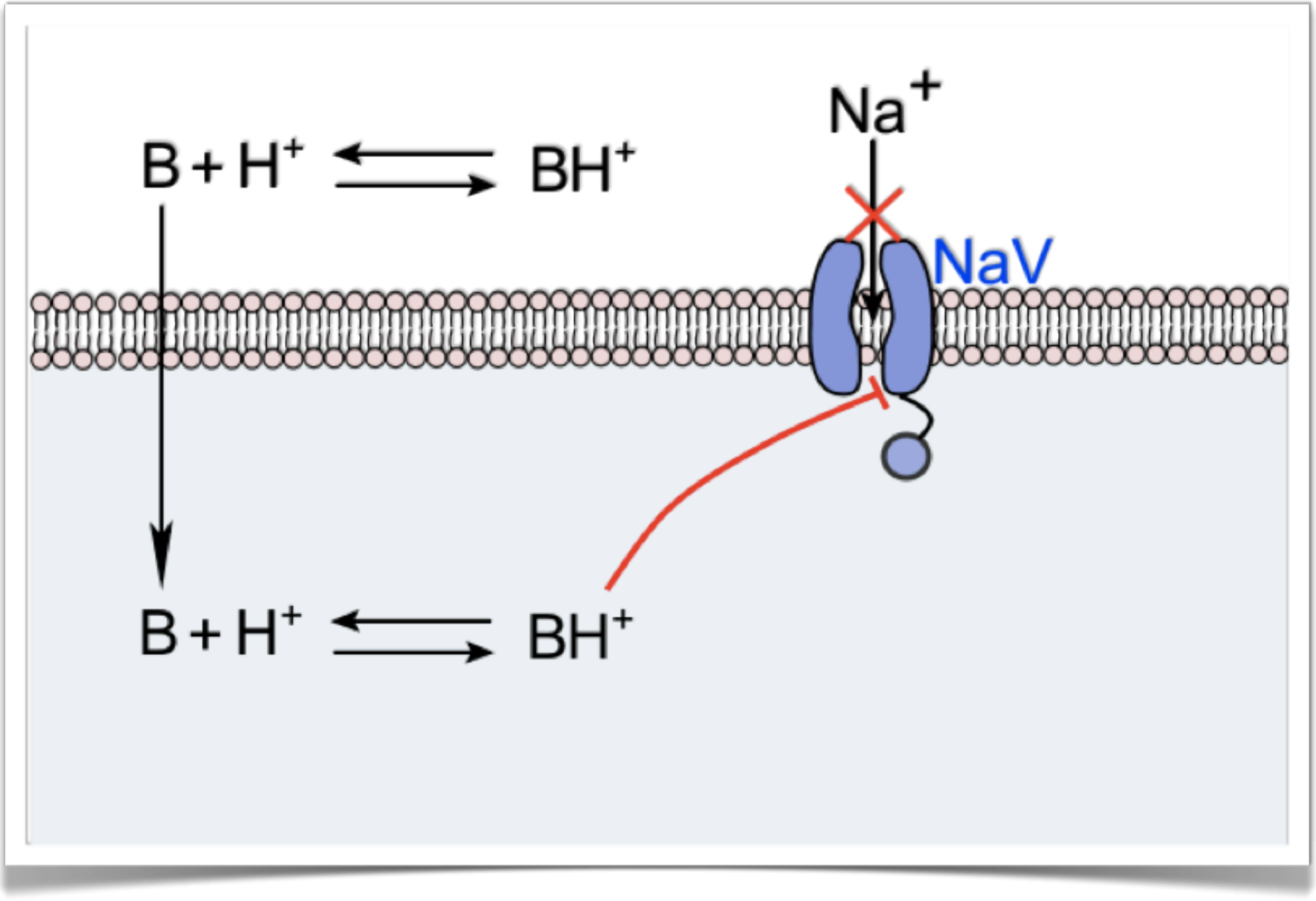
pKa=8.09

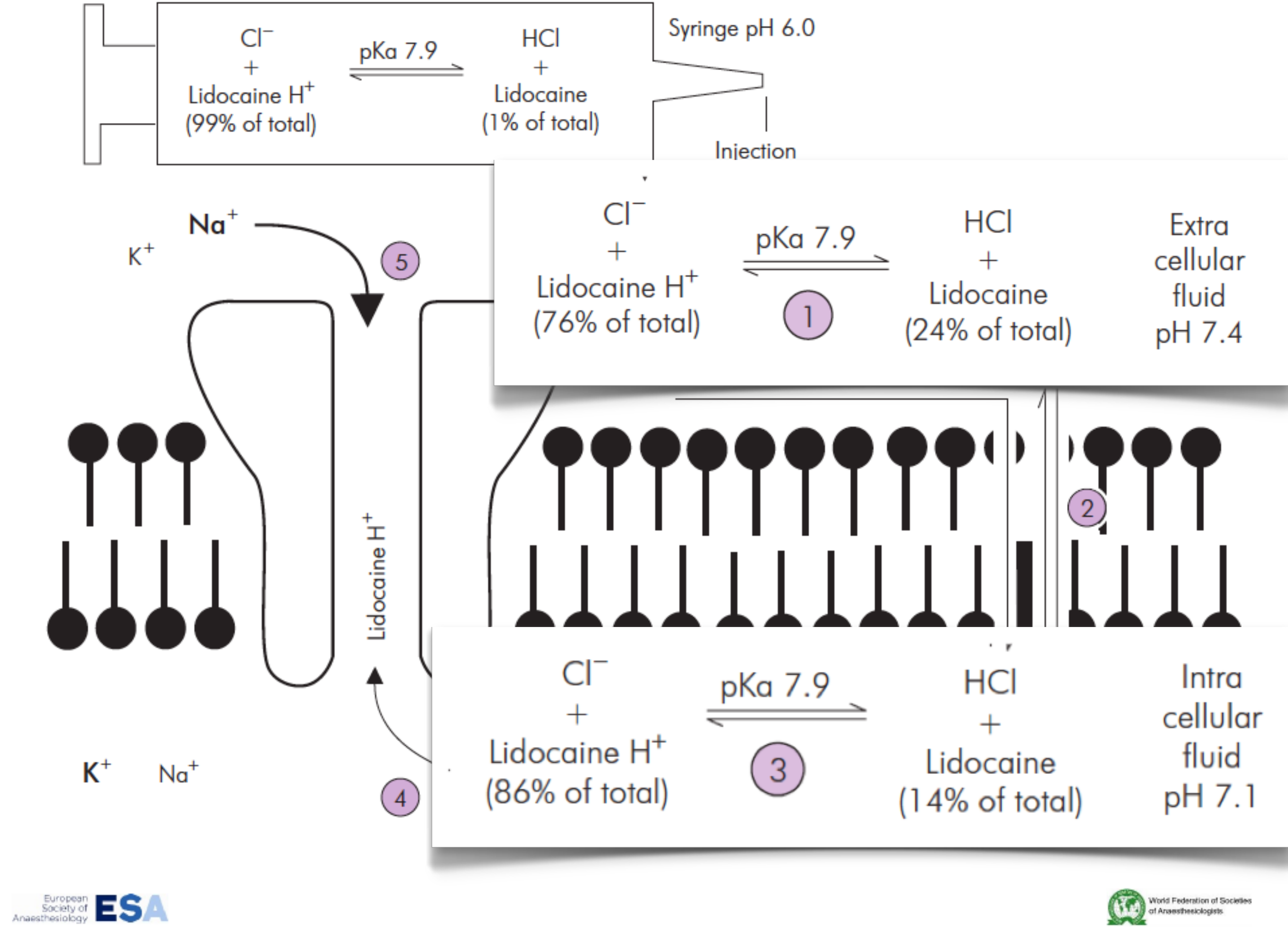
Nejonizovani = **Lipofilni**

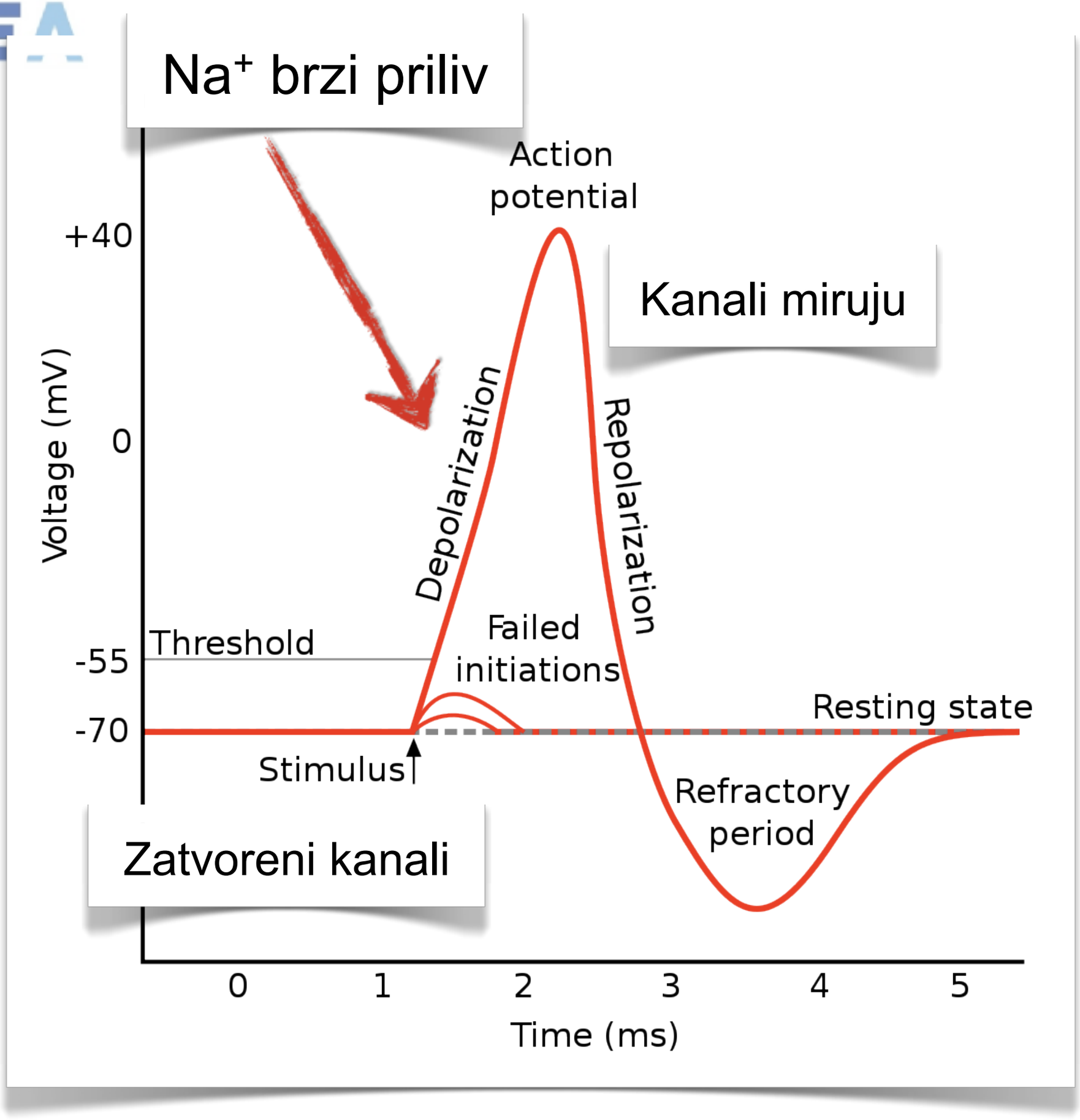
Jonizovani = **Hidrofilni**

Jonizacija




B + H+
BH+
Na+
NaV
B + H+
BH+


Cl⁻
+
Lidocaine H⁺
(99% of total)
pKa 7.9
HCl
+
Lidocaine
(1% of total)
Syringe pH 6.0
Injection
Cl⁻
+
Lidocaine H⁺
(76% of total)
pKa 7.9
1
HCl
+
Lidocaine
(24% of total)
Extra cellular fluid pH 7.4
Na⁺
K⁺
5
2
Lidocaine H⁺
K⁺
Na⁺
4
Cl⁻
+
Lidocaine H⁺
(86% of total)
pKa 7.9
3
HCl
+
Lidocaine
(14% of total)
Intra cellular fluid pH 7.1


Na+ brzi priliv
Action potential
Kanali miruju
+40
0
-55
-70
Voltage (mV)
Depolarization
Repolarization
Threshold
Failed initiations
Resting state
Stimulus
Refractory period
Zatvoreni kanali
0
1
2
3
4
5
Time (ms)

Efekti LA na akcioni potencijal

- Ne menjaju potencijal u mirovanju

Akcioni potencijal:

- Prag za okidanje ↑
- Visina promene ↓
- Sprovođenje impulsa ↓
- Refrakterni period ↑

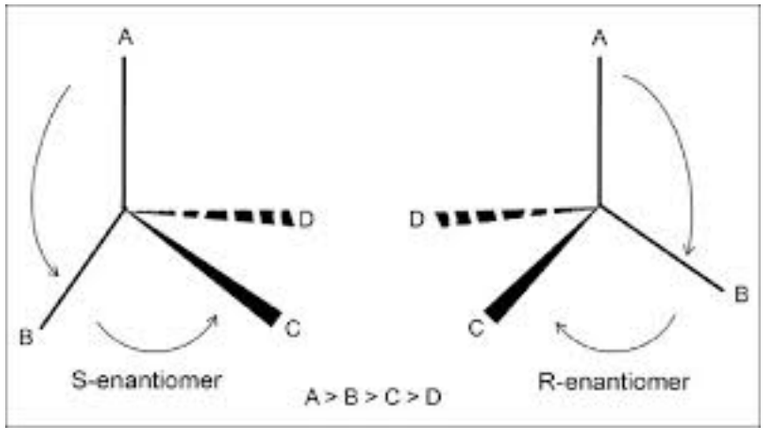
Farmakokinetska svojstva LA

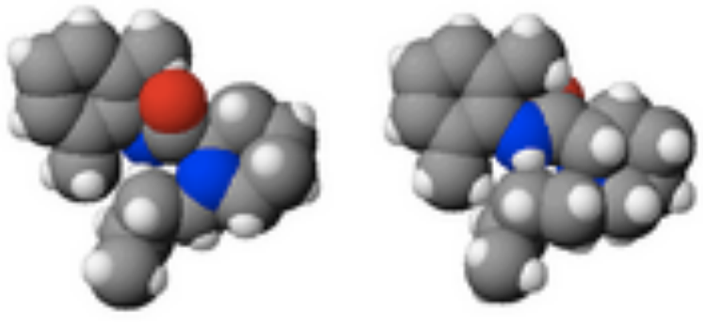
- Deluju na mestu primene - **lokalno**
- Lipofilnost - rastvorljivost u mastima
- Potentnost LA
- Koncentracija
- pKa i pH
- Vezivanje za proteine

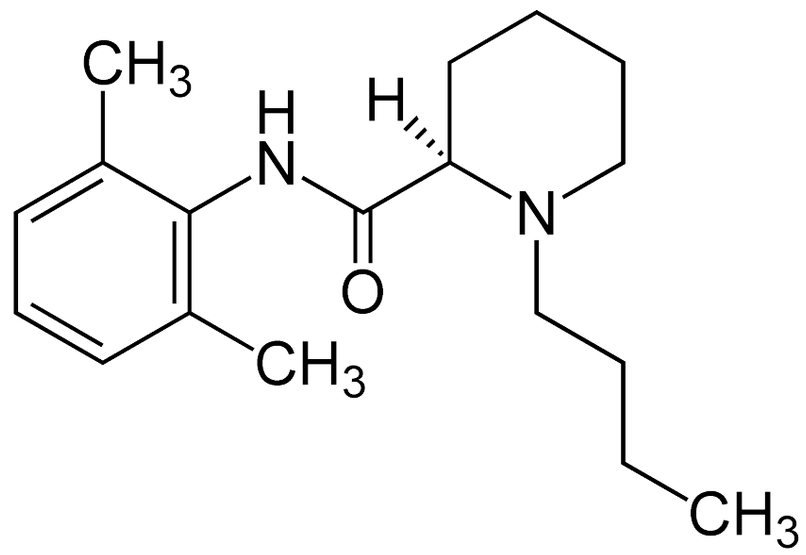
Anestetik	pKa	% jonizacije (pH 7,4)	Rastvorljivost u lipidima	% vezivanja za proteine
Bupivakain	8,1	83	3420	95
Lidokain	7,9	76	366	64
Ropivakain	8,1	83	775	94
Hlorprokain	8,7	95	810	N/A
Prokain	8,9	97	100	6

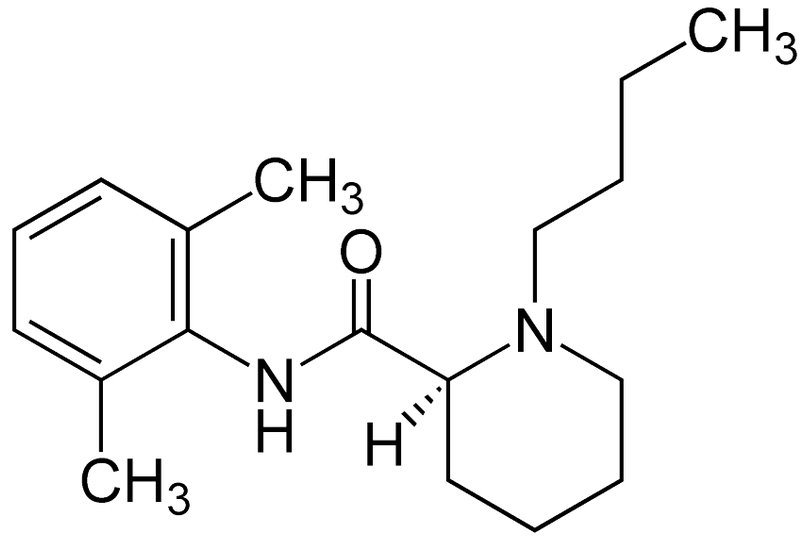
Stereoizomeri: razlike

Bupivakain i Levobupivakain









Aditivi

- Glukoza
- Adrenalin
- Fenilefrin
- Hijaluronidaza
- Opijati (analgetici)

Metabolizam LA

Estarski

- Brzo razlaganje
- Holinesteraza

- Spinalna anestezija!

- Toksičnost je retka

Amidni

- Hidroliza
- Dealkilacija

- Prilokain!

- Toksičnost
- Methemoglobin

Lokalni anestetici

Komplikacije vezane za njihovu primenu

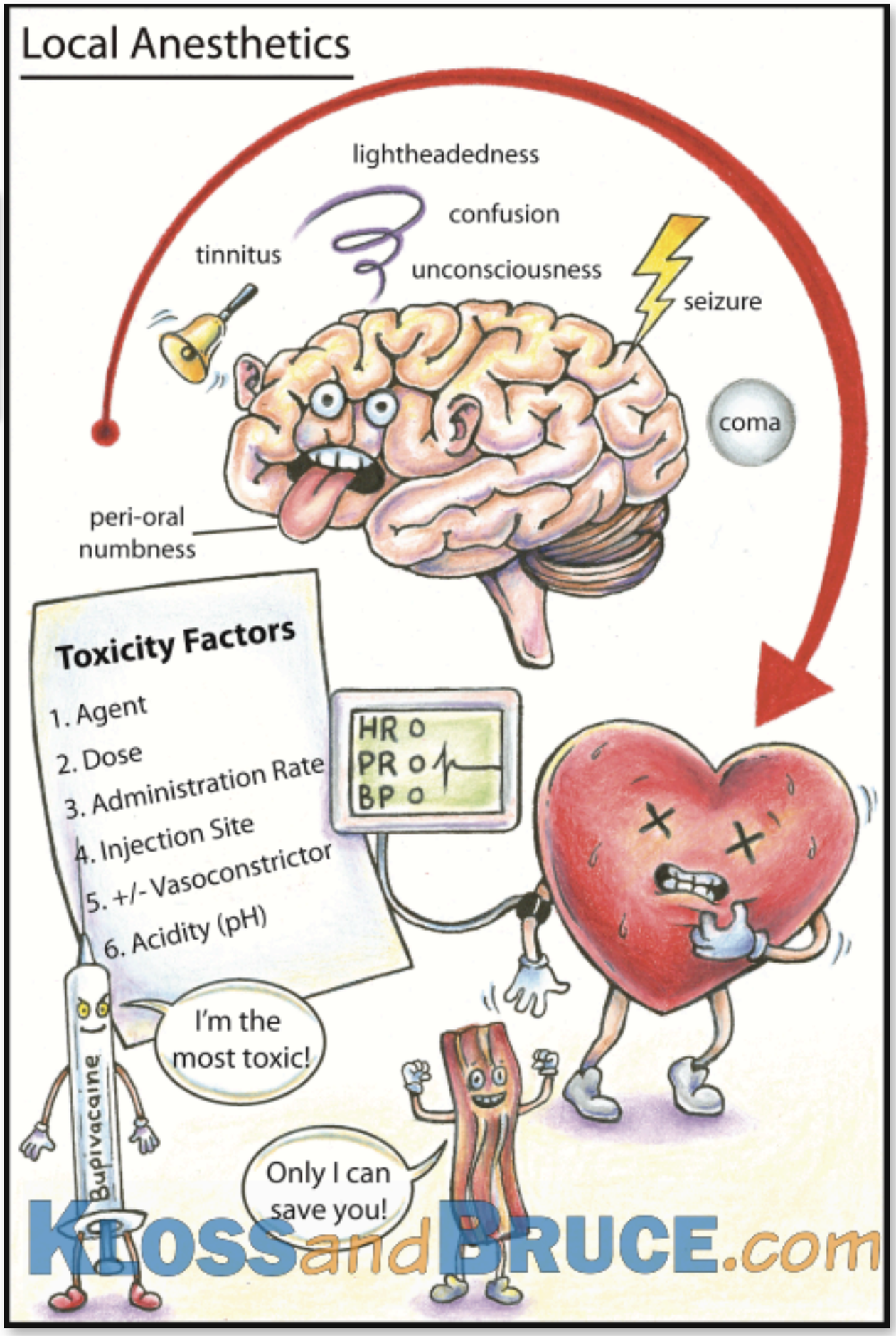
- Alergijske reakcije
- Neurotoksičnost (TNS)
- Mišićna toksičnost
- Sistemska toksičnost

Alergijske reakcije LA

- Vrlo su retke - češće su neželjene reakcije
- Amino-estri su derivati PABA-e
- PABA = alergen
- Metilparaben u amino-amidima?! bakteriostatik i fungicid
- Metilparaben: u kozmetici, lekovima, hrani...

CEEA

LAST



European Society of Anaesthesiology ESA

World Federation of Societies of Anaesthesiologists

Sistemska toksičnost LA

- Intravaskularno ubrizgavanje
- Prekomerna doza primenjenog leka

- Pluća preuzimaju LA 90%
- CNS i KVS toksičnost

Ekscitacija → Depresija

Simptomi sistemske intoksikacije LA

Konc. lidokaina u plazmi Mcg/ml

30

25

5

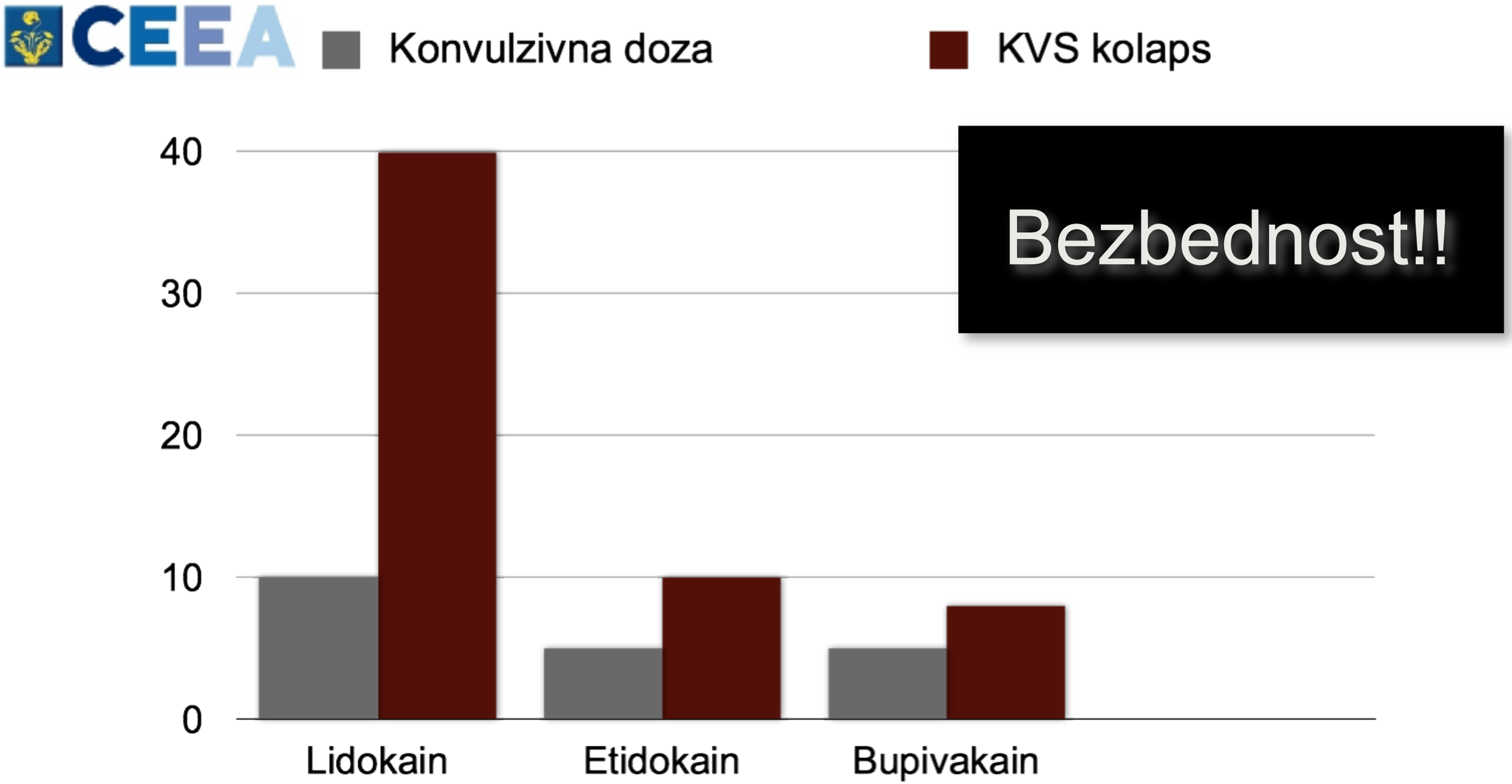
CNS depression

Muscular twitching
Visual disturbance
Light-headedness
Numbness of tongue

Depresija

Ekscitacija

Na ispoljavanje simptoma utiču lekovi sa depresivnim dejstvom na CNS, acidobazni status, Ph, PCO_2



- KVS je rezistentniji na dejstvo LA
- Circulatory collapse/CNS excitation ratio
- Dugodelujući potentni LA imaju niži odnos

KVS i LA

- Inhibicija Na-kanala na srčanom mišiću
- Dualni efekat na srcu: električna i mehanička aktivnost
- Hipertenzija, tahikardija
- Hipotenzija, vazodilatacija, poremećaj sprovođenja, bradikardija, aritmije, kolaps

Ekscitacija → Depresija

Preporučena doza ?

- Maksimalne doze nisu zasnovane na činjenicama
- Cilj: prevencija prekomerne doze
- **Intoksikacija: Intravaskularno ubrizgavanje**
- Različita resorpcija utiče na maksimalnu koncentraciju u plazmi
- Ukupna količina leka je vaznija od koncentracije

Maksimalna koncentracija LA u plazmi kod različitih regionalnih anestezija

Intraaartikularna N.femoralis-ishiadicus Epiduralna Interkostalna

Spinalna Subkutana Brahijalni pleksus Kaudalna Intrapleuralna

Adjuvansi - adrenalin

Doze i vreme opservacije bolesnika treba da budu indivudalizovani

Preporučena doza ?

Anestetik	čist (mg)	+ adrenalin (mg)	mg/kg	mg/kg + adrenalin
Bupivakain	150	150	2	2
Levobupivakain	150	150	2	2
Lidokain	200	500	3	7
Ropivakain	250	N/A	3,5	N/A

SPECIAL ARTICLE

ASRA Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity

Joseph M. Neal, MD, Christopher M. Bernards, MD,* John F. Butterworth, IV, MD,†*
Guido Di Gregorio, MD,‡ Kenneth Drasner, MD,§ Michael R. Hejtmanek, MD, Michael F. Mulroy, MD,**
Richard W. Rosenquist, MD,|| and Guy L. Weinberg, MD‡

- Prevencija
- Dijagnoza
- Terapija

Regional Anesthesia and Pain Medicine • Volume 35, Number 2, March-April 2010

Preporuke za prevenciju LAST-a

- **Ne postoji jedna univerzalna mera**
- Najmanja moguća doza LA (I:C)
- Postepeno uvećanje doze LA (3-5ml na 15-30 s) (I:C)
- Stalna aspiracija (2% lažno negativnih)(I:C)
- Velike doze - intravaskularni marker (IIa:B)
- **Primena ultrazvuka** (IIa:C)

Regional Anesthesia and Pain Medicine • Volume 35, Number 2, March-April 2010

Preporuke za dijagnozu LAST-a

- Kombinacija simptoma:
  - Ekscitacija i depresija CNS+KVS
  - Simultano pojavljivanje svih simptoma
  - KVS simptomi kao prvi znak
    - Vigilnost anesteziologa (I:B)
- Vremenski sled (<60s; 1-5 min; >15 min)
  - Opservacija 30 minuta (I:B)
- Komorbiditet (IIa:B)
- Nizak prag za postavljanje dijagnoze (IIa:B)

Regional Anesthesia and Pain Medicine • Volume 35, Number 2, March-April 2010

Preporuke za terapiju LAST-a

- Disajni put (prevencija hipoksije i acidoze) (I:B)
- Konvulzije: benzodijazepini i lipidna emulzija (I:B)
- Srčani zastoj:
  - Male doze adrenalina (10-100mcg) (IIa:C)
  - Amiodaron za aritmije (III:C)
  - Vazopresin se ne preporučuje (III:B)
  - Izbegavati Ca antagoniste i β-blokatore (III:C)
  - Kontraindikovani lidokain i prokainamid (III:C)

Regional Anesthesia and Pain Medicine • Volume 35, Number 2, March-April 2010

ANESTHESIA & ANALGESIA® Infographic

Perioperative Cardiac Arrest:
Focus on Local Anesthetic Systemic Toxicity (LAST)

When compared to out-of-hospital cardiac arrests, such events that occur in the perioperative setting are unique with respect to their etiology, the fact that they are often witnessed firsthand and their significant departure from standard ACLS algorithms. A mnemonic device for the general approach to LAST is illustrated below.

Pacing (For bradycardia prior to arrest)

20% **L**ipid emulsion

Airway

CPR

Epinephrine

1.5 cc/kg
IV load, then...
0.25 cc/kg/min

SMALL
doses only!
10 - 100 mcg IV

Bicarbonate (To maintain pH >7.25)

ECMO

Amiodarone (For ventricular arrhythmias)

NO Vasopressin or Lidocaine

Seizure management (Benzodiazepines)

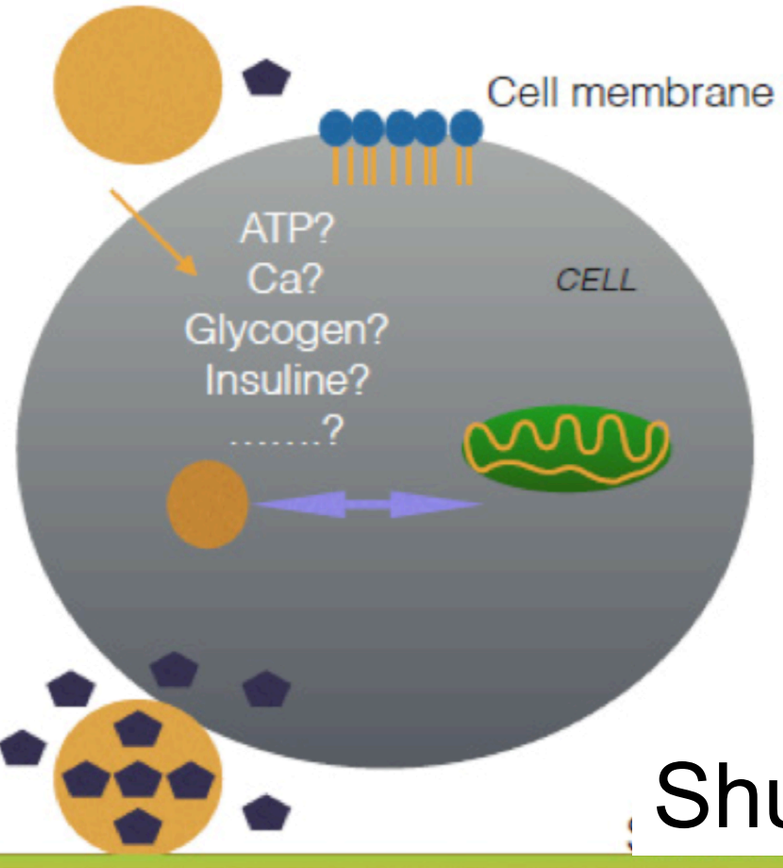
World Federation of Societies of Anaesthesiologists

Lipidna emulzija i LAST (IIa;B)

- Odmah posle intubacije:
  - Bolus 1,5 ml/kg 20% emulzije
  - 0,25 ml/kg/min u toku 10 minuta
  - Dodatni bolus po potrebi + infuzija uvećana na 0,5 ml/kg/min
  - Max doza 10 ml/kg u toku 30 minuta
- Propofol nije zamena (III:C)

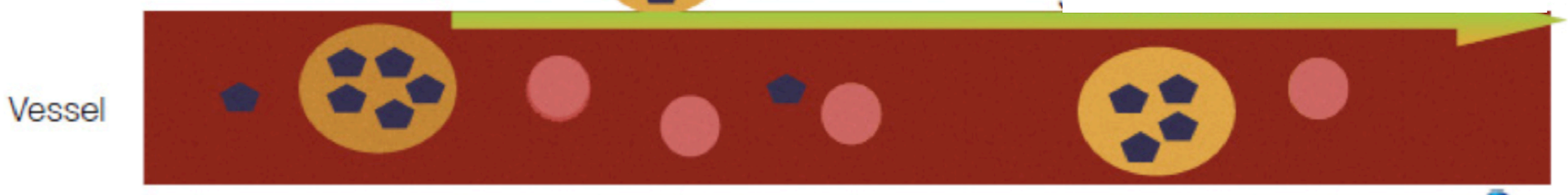
Regional Anesthesia and Pain Medicine • Volume 35, Number 2, March-April 2010

Direktni efekt



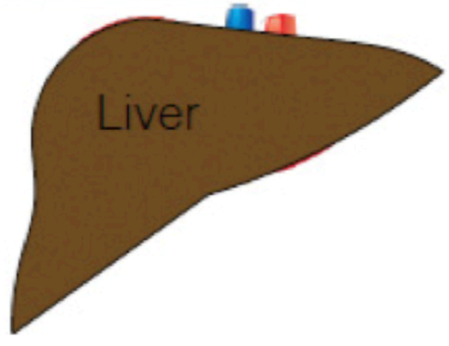
Lipid sink teorija

Shuttle efekat



Scavenging Effect

Redistribucija



Bupivacaine/Toxic agents

Intralipid

Mitochondria

Lipidna emulzija: **Kontroverze**

- Farmakokinetski i farmakodinamski efekti
- Neubedljivi dokazi u kliničkim slučajevima
- Efikasnost?
- Neželjeni efekti lipidne emulzije

Curr Opin Anesthesiol 2017, 30:632–638

Zaključci

- Lokalni anestetici imaju dugu istoriju
- Osnovni mehanizam dejstva jeste blokada naponom kontrolisanih natrijumskih kanala
- Ključno svojstvo LA je rastvorljivost u mastima
- Poznavanje farmakoliških svojstava je važno za razumevanje efekata i komplikacija

Zaključci

- Neželjeni efekti su retki
- Prevencija je ključni korak u izbegavanju LAST-a
- Oko primene lipidne emulzije dosta kontroverzi

Anaesthesia itself is a rare cause of bad outcome

SAFETY

IS

Everybody's Job