

Τοπικά αναισθητικά

Local Anesthetics

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Τα τοπικά αναισθητικά είναι ουσίες που προκαλούν αναστρέψιμο αποκλεισμό της μετάδοσης των ώσεων κατά μήκος των κεντρικών και περιφερικών νευρικών οδών. Οι διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες εξηγούν τις διαφορές τους στις κλινικές δράσεις. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ισχύ, τη διάρκεια και την έναρξη δράσης είναι η λιποδιαλυτότητα, η pKa και η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Εξωγενείς παράγοντες που επηρεάζουν τον αποκλεισμό είναι ο όγκος και η συγκέντρωση του αναισθητικού, η προσθήκη αγγειοσυσπαστικών ουσιών, η θέση της έγχυσης, το pH του αναισθητικού, η θερμοκρασία, η εγκυμοσύνη και τυχόν συνδυασμός φαρμάκων. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να οφείλονται σε τοπική ή συστηματική τοξικότητα, τοξικότητα από το ΚΝΣ ή από το καρδιαγγειακό σύστημα. Η καθημερινή χρήση της τοπικής αναισθησίας από το δερματολόγο απαιτεί άριστη γνώση της θεωρίας, πρώιμης αναγνώρισης ανεπιθύμητων ενεργειών και αντιμετώπισής τους.

Λέξεις κλειδιά: Τοπικά αναισθητικά, τοπική αναισθησία, ξυλοκαΐνη, αδρεναλίνη, δερματοχειρουργικές επεμβάσεις.

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ:

ΣΤΑΜΑΤΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ¹
ΔΡ. ΣΤΑΜΑΤΟΠΟΥΛΟΣ ΣΤΑΥΡΟΣ²
ΣΤΑΜΑΤΟΠΟΥΛΟΥ ΠΗΝΕΛΟΠΗ³
ΓΙΑΖΙΤΖΟΓΛΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ¹
ΠΟΛΥΖΩΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ³

¹Ιατρός

²Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος

³Φοιτ. Ιατρικής

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τοπικά αναισθητικά είναι ουσίες που προκαλούν αναστρέψιμο αποκλεισμό της μετάδοσης των ώσεων κατά μήκος των κεντρικών και περιφερικών νευρικών οδών¹.

Τοπική αναισθησία είναι η κατάσταση² 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.

Η τοπική αναισθησία² αποτελεί εξαίρετη μέθοδο αναλγησίας. Πλεονέκτημα αποτελεί η διατήρηση της συνείδησης, οι ελάχιστες επιπτώσεις

και η χρήση ελάχιστων φαρμάκων, ενώ μειονέκτημα αποτελεί η βραχεία διάρκεια, οι αντιδράσεις που οφείλονται σε υπερδοσολογία και η πιθανότητα αλλεργικής αντίδρασης.

Η χρήση της τοπικής αναισθησίας και η επίτευξη πλήρους αναλγησίας είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την εκτέλεση μιας δερματοχειρουργικής πράξης. Ασθενής ο οποίος πονά κατά τη διάρκεια μιας τέτοιας πράξης είναι σίγουρα ένας αγχωμένος, μη ικανοποιημένος ασθενής και ίσως αυτό αποτελεί αιτία δημιουργίας ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο ιατρός, μπροστά σε μια τέτοια κατάσταση, είναι επίσης αγχωμένος, βιαστικός και μάλλον δεν αποδίδει τα μέγιστα.

Η καλή γνώση της θεωρίας των τοπικών αναισθητικών προφυλάσσει από δυσάρεστες εκπλήξεις (ανεπιθύμητες ενέργειες), δημιουργεί άριστες συνθήκες δερματοχειρουργικής πράξης και εξασφαλίζει έναν ικανοποιημένο ασθενή.

Παρατίθενται στοιχεία της θεωρίας αυτής. Τα συγγράμματα φαρμακολογίας, αναισθησιολογίας και δερματοχειρουργικής, καθώς επίσης και πλήθος δημοσιεύσεων, παρέχουν πληθώρα γνώσεων στις οποίες μπορεί ο ιατρός να ανατρέξει.

Κάθε κλινικός που χρησιμοποιεί τα τοπικά αναισθητικά πρέπει να είναι σε θέση άμεσα να αναγνωρίσει τα συμπτώματα επερχόμενης τοξικής δράσης των φαρμάκων αυτών, αλλήλ και να τις αντιμετωπίσει³.

ΧΗΜΕΙΑ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Τα τοπικά αναισθητικά απαντώνται σε δύο μορφές από άποψη χημείας: τα αμινοαμίδια και τους αμινοεστέρες. Οι αμινοεστέρες είναι εστερικά παράγωγα του παρα-αμινοβενζοϊκού οξέος και ο μεταβολισμός τους γίνεται στο πλάσμα από τη χολινεστεράση. Παραπροϊόν της μεταβολικής αυτής αντίδρασης είναι το παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ, που είναι γνωστό αλλεργιογόνο. Για το λόγο αυτό, οι αλλεργικές αντιδράσεις δεν είναι σπάνιες στην ομάδα αυτή.

Τα αμινοαμίδια μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ. Έτσι, η πιθανότητα πρόκλησης αλλεργικής αντίδρασης είναι σπάνια.

Οι διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες^{3,4} εξηγούν τις διαφορές στις κλινικές δράσεις ανάμεσα στα διαφορετικά αναισθητικά. Κάθε μεταβολή στη χημική δομή ενός τοπικού αναισθητικού μεταβάλλει τις φαρμακολογικές του ιδιότητες (δραστηκότητα, λιποδιαλυτότητα, διάρκεια δράσης, ρυθμό μεταβολισμού κ.λπ.)³. Στο μόριο των τοπικών αναισθητικών διακρίνεται ένα λιπόφιλο και ένα

υδρόφιλο άκρο, που συνδέονται μέσω μιας αλυσού. Το λιπόφιλο άκρο φέρει μια αρωματική ή ετεροκυκλική ομάδα. Ο αρωματικός δακτύλιος καθορίζει την αναισθητική δράση. Η διάμεση αλυσίδα καθορίζει την ταξινόμηση και τον τρόπο μεταβολισμού. Ανάλογα με το δεσμό (εστερικό ή αμιδικό) διαφοροποιούνται στις δύο κατηγορίες^{3,4}.

Τον δερματολόγο συνήθως απασχολεί η λιδοκαΐνη και η προκαΐνη. Η λιδοκαΐνη είναι μέσης δράσης και η προκαΐνη (χρήση της κυρίως στη μεσοθεραπεία) βραδείας δράσης.

ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ισχύ, τη διάρκεια, την έναρξη δράσης είναι η λιποδιαλυτότητα, η pKa και η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος⁴.

1. Λιποδιαλυτότητα

Όσο πιο λιποδιαλυτό είναι ένα τοπικό αναισθητικό, τόσο πιο ισχυρό είναι το αναισθητικό αποτέλεσμα. Όμως, η ισχύς της δράσης και η λιποδιαλυτότητα δεν έχουν γραμμική σχέση¹. Η λιπόφιλη ιδιότητα των τοπικών αναισθητικών είναι σημαντική, καθότι αυτά δρουν στη μεμβράνη των νευρικών κυττάρων, που είναι πλούσια σε λιπίδια.

Η ισχύς της δράσης, κλινικά, αυξάνει μέχρι ένα σημείο και μετά σταθεροποιείται. Η επιπέδωση αυτή θεωρείται ότι σχετίζεται με το λιπώδη ιστό και τα αιμοφόρα αγγεία που περιβάλλουν το νεύρο. Αυτά συμπεριφέρονται ως δεξαμενή «ρουφώντας» το αναισθητικό και έτσι το συνολικό ποσό του αναισθητικού που προσλαμβάνει το νεύρο μειώνεται.

2. Σύνδεση με πρωτεΐνες

Είναι γνωστό ότι το ποσό της ελεύθερης κυκλοφορούσας ουσίας στο πλάσμα είναι και το δραστικό⁴ (π.χ. ορμόνες). Αυτό συμβαίνει και στα τοπικά αναισθητικά. Η κατανόηση της σύνδεσής τους με τις πρωτεΐνες είναι σημαντική.

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 δραστηκότητα, η τοξικότητα και ο μεταβολισμός τους.

Στο πλάσμα δύο πρωτεΐνες είναι δεσμευτικές: η αλβουμίνη και η α1-οξινογλυκοπρωτεΐνη^{3,4}. Η δεύτερη έχει υψηλή συγγένεια με τα τοπικά αναισθητικά, αλλήλ

μικρή δεξαμενή χωρητικότητας, ενώ η πρώτη έχει αντίστροφες ιδιότητες, δηλαδή χαμηλή συγγένεια και υψηλή χωρητικότητα.

Έτσι, πρώτα υφίσταται κορεσμός της γλυκοπρωτεΐνης και μετά τον πλήρη κορεσμό, η αλβουμίνη (χαμηλή συγγένεια) εξακολουθεί να δεσμεύει μεγάλες ποσότητες τοπικού αναισθητικού. Βέβαια, εξαρχής αρχίζει να δεσμεύει μαζί με τη γλυκοπρωτεΐνη.

Δηλαδή η πιθανότητα τοξικότητας αυξάνει ανάλογα με τις αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Έτσι, μέχρι ενός σημείου ποσότητας που χορηγείται, δεν υπάρχει σημείο τοξικότητας. Είναι δυνατόν, όμως, χορήγηση επιπλέον μικρής ποσότητας να δημιουργήσει υπερδοσολογία. Αυτό έχει σημαντική κλινική σημασία.

Το pH του πλάσματος παίζει σημαντικό ρόλο. Η μείωση του pH συνεπάγεται μείωση της δέσμησης με τις πρωτεΐνες. Έτσι, σε οξεωτικές καταστάσεις το ελεύθερο ενεργό (δραστικό) φάρμακο είναι μεγαλύτερο και επομένως αυξάνεται η τοξικότητα. Το ίδιο ισχύει και στους πρωτεϊνικούς υποδοχείς των διαύλων νατρίου, επομένως υφίσταται μείωση της δέσμησης και άρα μείωση της διάρκειας της αναισθησίας.

Η συγκέντρωση της $\alpha 1$ -οξιογλυκοπρωτεΐνης αυξάνεται³ σε περιπτώσεις καρκίνου, τραύματος, χρόνιας φλεγμονής, χρόνιου πόνου, ουραιμίας αλβία και μετεγχειρητικά. Αντίθετα, η πρωτεϊνική σύνδεση μειώνεται στην εγκυμοσύνη, στα νεογνά και σε περιπτώσεις χρήσης αντισυλληπτικού χαπιού.

3. Ιονισμός

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 (κατιονική) μορφή^{4,5}.

Η pKa έχει σημασία για τον καθορισμό της ταχύτητας έναρξης της δράσης. Η μη ιονισμένη μορφή θεωρείται ότι ευθύνεται για τη διάχυση του τοπικού αναισθητικού διαμέσου της νευρικής μεμβράνης, ενώ η ιονισμένη αναστέλλει τη διακίνηση ιόντων νατρίου διαμέσου των διαύλων νατρίου, μέσω δέσμησης στους πρωτεϊνικούς υποδοχείς.

Δηλαδή και οι δύο μορφές είναι σημαντικές για τη δράση του τοπικού αναισθητικού. Για την ξυλοκαΐνη η pKa είναι 7,7 δηλαδή σε ένα φυσιολογικό pH είναι κυρίως σε κατιονική μορφή.

Όσο μικρότερο το pKa, τόσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό της μη ιονικής μορφής που φτάνει στο σημείο δράσης³.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Όλα τα ζώντα κύτταρα^{3,4,6} εμφανίζουν ανάμεσα στις δυο επιφάνειες της μεμβράνης τους διαφορά δυναμικού (-70mV έως -90mV), το λεγόμενο δυναμικό μεμβράνης, με αρνητική την εσωτερική και θετική την εξωτερική τους επιφάνεια. Πρόκειται για το αθροιστικό αποτέλεσμα της παθητικής και ενεργητικής μεταφοράς Na^+ , K^+ , Cl^- (πολυϊονικό δυναμικό) διαμέσου της μεμβράνης και οφείλεται σε ασύμμετρη κατανομή φορτίων γύρω από την κυτταρική μεμβράνη.

Παράγοντες ασυμμετρίας στην κατανομή των ιόντων είναι: α) για την παθητική μεταφορά, η διαφορετική διαπερατότητα της μεμβράνης για τα διάφορα είδη ιόντων και το φαινόμενο Donnan, β) για την ενεργητική μεταφορά, η ανισότητα στη διακίνηση των Na^+ και K^+ (3 προς 2) από τη λειτουργία της αντλίας Na/K.

Το φαινόμενο Donnan⁴

Πρόκειται για ένα φαινόμενο που δημιουργείται επειδή στο εσωτερικό των κυττάρων υπάρχουν αρνητικά ιόντα (πρωτεΐνες ενωμένες με διάφορες ρίζες) που δεν διέρχονται διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης του νεύρου είναι περίπου -90mV .

Καθώς η νευρική ώση εξαπλώνεται, προκύπτει είσοδος Na^+ μέσα στο κύτταρο, το δυναμικό της μεμβράνης γίνεται σταδιακά αρνητικότερο σε σχέση με το εσωτερικό του κυττάρου και η εκπόλωση προχωρά ηλεκτρικά σε παρακείμενες περιοχές της μεμβράνης.

Η εκροή ιόντων K^+ από το κύτταρο ξεκινά ταυτόχρονα και με βραδύτερο ρυθμό από την εισροή ιόντων Na^+ σε ρυθμό αντιστρόφως ανάλογο, δηλαδή η έξοδος K^+ είναι στο μέγιστο βαθμό όταν η είσοδος ιόντων Na^+ έχει σταματήσει. Έτσι, στο τέλος της εκπόλωσης, η μεμβράνη γίνεται λιγότερο διαπερατή για τα ιόντα Na^+ και αφού η αντλία Na, που εξαρτάται από το ATP, συνεχίζει να ανταλλάζει ιόντα, η μεμβράνη επιστρέφει σιγά-σιγά στο δυναμικό ηρεμίας.

Καθώς η ώση εξαπλώνεται κατά μήκος των νεύρων, η αλληλοουχία των γεγονότων γίνεται προοδευτικά. Θεωρείται ότι το δυναμικό ενέργειας προκαλεί αλλαγές δομής στη μεμβράνη (στις λιποπρωτεΐνες) που καταλήγουν σε πραγματικό άνοιγμα των πυλών των διαύλων Na^+ .

Οι πύλες αποτελούνται από δύο πρωτεΐνες, τις m και h. Οι διαύλοι έχουν συγκεκριμένο μέγεθος και φορτίο, ειδικά για τα ιόντα Na^+ .

Τα τοπικά αναισθητικά δρουν στη μεμβράνη μετατρέποντας την ικανότητά της να υφίσταται τις ειδικές αλλαγές

που δημιουργούν τη μεταβαλλόμενη διαπερατότητα στο Na^+ . Έτσι αυξάνουν τον ουδό για την ηλεκτρική διέγερση του νεύρου, επιβραδύνουν την ενίσχυση της ώσης, μειώνουν το ρυθμό αύξησης του δυναμικού ενέργειας και τελικά αποκλείουν την αγωγή^{3-5,7,8}.

Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί για τον ακριβή τρόπο δράσης των τοπικών αναισθητικών.

Ο συνδυασμός της θεωρίας του υποδοχέα και της διαστολής της μεμβράνης είναι ο επικρατέστερος.

Θεωρία του υποδοχέα⁴

Η ουσία ενώνεται με υποδοχείς της μεμβράνης και εμποδίζει τη διάνοιξη των διαύλων για τη δίοδο ιόντων.

Θεωρία της διαστολής της μεμβράνης^{3,4}

Η ουσία στη μη ιονισμένη βασική της μορφή διαλύεται μέσα στη νευρική μεμβράνη, με αποτέλεσμα τη διαστολή της. Αυτό συνεπάγεται δομικές αλλαγές ανάμεσα στις πρωτεΐνες και τις συνδέσεις τους με τα λιπίδια της μεμβράνης και καταλήγει σε μερική σύμπτωση αυτών των ιοντικών διαύλων, με τελικό αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της διακίνησης ιόντων Na^+ . Πιστεύεται, δηλαδή, ότι τα τοπικά αναισθητικά διαχέονται δια της λιπιδικής διηλεκτροστατικής υπό τη μη ιονισμένη βασική τους μορφή. Ακολούθως, μέσα στο αξονόπλάσμα του νεύρου εξισορροπούν τη φορτισμένη (κατιονική) με τη μη φορτισμένη μορφή σύμφωνα με την pK_a του φαρμάκου και το pH του περιβάλλοντος (αξονόπλάσμα). Η κατιονική μορφή ακολούθως εισέρχεται στο δίαυλο Na από την ενδοκυττάρια πλευρά, συνδέεται με την ανιονική θέση του διαύλου και αποκλείει τη διακίνηση ιόντων Na .

Δηλαδή το τοπικό αναισθητικό παρεμποδίζει την ανάπτυξη δυναμικού ενεργείας, αναστέλλοντας την είσοδο ιόντων Na^+ ενδοκυττάρια. Το τελικό αποτέλεσμα είναι ένας αποκλεισμός μη αποπολωτικός τύπου κουμαρίου στη νευρομυϊκή σύναψη.

ΜΕΓΕΘΟΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΙΚΩΝ ΙΝΩΝ

Διαφορικός αποκλεισμός^{2,4} ονομάζεται το ποικίλο αποτέλεσμα επί της νευρικής αγωγής. Αυτό οφείλεται σε ποικιλία παραγόντων, στις ιδιότητες του κάθε τοπικού αναισθητικού (υδροφιλικές ή υδροφοβικές), στη διάμετρο της νευρικής ίνας και στην παρουσία ή μη μυελίνης.

Οι νευρικές ίνες ταξινομούνται σε τρεις μεγάλες α-

νατομικές ομάδες «Α ίνες»: εμμέληλα σωματικά νεύρα, «Β ίνες»: εμμέληλα προγαγγλιακά αυτόνομα νεύρα, «C ίνες»: αμύελοι άξονες.

Οι Α υποδιαιρούνται σε Alpha (μέγιστη διάμετρος), Beta, Gamma, Delta (ελάχιστη διάμετρος).

Οι C υποδιαιρούνται σε SC (μεταγαγγλιακές συμπαθητικού) και drC (αισθητικές ρίζες και απαγωγικά περιφερικά νεύρα).

Κάθε ομάδα ινών έχει και την ανάλογη λειτουργία. Οι νευρικές ίνες $C^{3,5}$ είναι αμύελες, ενώ όλες οι υπόλοιπες διαθέτουν έλυτρο μυελίνης. Το έλυτρο αυτό αποτελείται από κύτταρα Schwann, τα οποία συντίθενται κυρίως από φωσφολιπίδια που σχηματίζουν μορφολογικά έναν τύπο σωλήνα. Στις εμμέλες ίνες τα ερεθίσματα άγονται γρηγορότερα απ' ό,τι στις αμύελες.

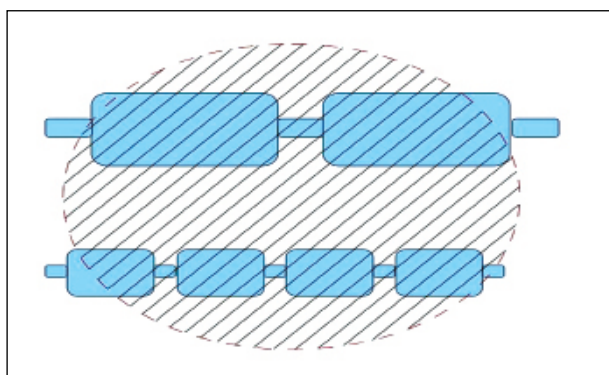
Γενικά, όσο παχύτερο το νεύρο (Αα, Αβ, C), που συνδέεται με την αφή, πίεση, κινητικότητα, τόσο μεγαλύτερη ποσότητα και υψηλότερη συγκέντρωση τοπικού αναισθητικού απαιτείται για τον αποκλεισμό του³ (εξαιρούνται οι Β ίνες που αποκλείονται ευκολότερα). Μετά τη χορήγηση τοπικού αναισθητικού³, διακόπτεται διαδοχικά πρώτα η αγωγιμότητα στις προγαγγλιακές ίνες (B), ακολούθως στις ίνες αγωγιμότητας πόνου και θερμότητας (C, Αδ) και τέλος, η αγωγιμότητα κινητικότητας, αφής, πίεσης (Αα, Αβ, Αγ). Στη γλώσσα, πρώτα καταργείται η αίσθηση του πικρού και τελευταία του αλμυρού⁵.

Επίσης, η διάταξη των νευρικών ινών μέσα στο περιφερικό νεύρο είναι αυτονόητο ότι παίζει ρόλο. Οι περιφερικές ίνες είναι και περισσότερο, αλλά και πιο πρώιμα εκτεθειμένες στο τοπικό αναισθητικό και αποκλείονται ταχύτερα από τις εσωτερικές.

Παράδειγμα: αποκλεισμός βραχιονίου πλέγματος. Αρχικά αποκλείονται οι περιφερικές ίνες στα περιφερικά τμήματα που νευρώνουν το εγγύς τμήμα του άνω άκρου, ενώ οι κεντρικές ίνες νευρώνουν το άπω τμήμα του άνω άκρου. Έτσι, η έναρξη αναισθητικού αποτελέσματος είναι με σειρά από το εγγύς προς τα άπω τμήματα.

Είναι γνωστό ότι η απόσταση μεταξύ των κομβίων του Ranvier αυξάνει καθώς αυξάνει το μέγεθος (πάχος) των εμμέλων νευρικών ινών. Θεωρείται ότι πρέπει να εκτεθούν στο τοπικό αναισθητικό τουλάχιστον 3 κομβία Ranvier για να σταματήσει η ώση (εικόνα 1). Έτσι, η έγχυση ισοδύναμης ποσότητας τοπικού αναισθητικού μπορεί να προκαλέσει αποκλεισμό σε ένα λεπτό νευράξονα, αλλά όχι και σε παρακείμενο παχύ άξονα⁴.

Άλλοι παράγοντες που παίζουν ρόλο στη δράση



Εικόνα 1. Αποκλεισμός νευρικών ίνων διαφορετικού μεγέθους (παχύς και λεπτός άξονας).

του τοπικού αναισθητικού είναι η συγκέντρωση^{3,4} ενός συγκεκριμένου τοπικού αναισθητικού, ο βαθμός μυελινοποίησης του νεύρου, οι τοπικές κλίσεις συγκέντρωσης των ιόντων, το pH, η μερική τάση του CO₂, ο βαθμός δραστηριότητας των ώσεων.

Για κάθε τοπικό αναισθητικό υπάρχει μια ελάχιστη συγκέντρωση (Cm) που φαίνεται πως είναι ικανή να αναστείλει τη νευρική ώση για 10 λεπτά.

Το σημαντικότερο ρόλο κλινικά παίζει η θέση (περιβάλλοντες ιστοί και το είδος της νευρικής ίνας).

Ο πόνος που άγεται διαμέσου νεύρων με δυναμικά δράσης υψηλής συχνότητας (νεύρα μετά από τραυματισμό: νευροπαθητικός πόνος) σταματά με χαμηλότερες δόσεις ουσίας. Αντίθετα, τα κινητικά νεύρα που άγουν ώσεις με χαμηλότερες συχνότητες φαίνεται να μην αποκλείονται από αυτές τις μικρές συγκεντρώσεις της ουσίας³.

Σε ηρεμία οι νευρικές ίνες είναι λιγότερο ευαίσθητες απ' ό,τι εν διεγέρσει, αφού η ηλεκτρική αγωγή ευνοεί την είσοδο του τοπικού αναισθητικού στο νευρικό κύτταρο.

ΕΞΩΓΕΝΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟΝ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ

1. Ο όγκος και η συγκέντρωση

Τα mg της δραστικής ουσίας τοπικού αναισθητικού που χρησιμοποιούνται είναι δεδομένο ότι είναι συνυφασμένα με την έναρξη δράσης, διάρκεια αποκλεισμού, περιοχή αποκλεισμού, συγκέντρωση στο πλάσμα και ποιότητα δράσης⁴.

Επομένως αυξημένες δόσεις τοπικού αναισθητικού σημαίνει ταχύτερη έναρξη δράσης και μεγαλύτερη

διάρκεια δράσης. Έχει αποδειχθεί ότι χρήση διαλύματος διαφορετικού όγκου και συγκέντρωσης (αλλά με σταθερή δόση δραστικής ουσίας) δεν αλλάζει την έναρξη, διάρκεια και ποιότητα του αποκλεισμού. Όμως, παρατηρείται μεγαλύτερη εξάπλωση του αποκλεισμού όταν γίνεται χρήση μεγαλύτερων όγκων. Προσοχή, όμως, στο αυτονόητο, ότι δηλαδή υψηλές δόσεις σημαίνουν και αυξημένο κίνδυνο αύξησης των επιπέδων στο ορό και άρα της τοξικότητας.

Η ελάχιστη συγκέντρωση τοπικού αναισθητικού που αναστέλλει την αγωγιμότητα in vitro σε καθορισμένο νεύρο (Cm) εξαρτάται από:

- Τον τύπο της νευρικής ίνας: στις μεγάλες εμμύελιες η Cm αυξάνει, ενώ μειώνεται στις μικρές αισθητικές ίνες που άγουν τον πόνο.
- Τη συχνότητα διεγέρσης της νευρικής ίνας. Η σύνδεση ενός τοπικού αναισθητικού με τον υποδοχέα του διαύλου Na⁺ διευκολύνεται από την επαναλαμβανόμενη διάνοιξη του διαύλου.
- Το pH των ιστών: το όξινο pH ανταγωνίζεται το νευρικό αποκλεισμό.
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές: η υποκαλιαιμία και η υπερασβεστιαιμία ανταγωνίζονται τον αποκλεισμό.

2. Προσθήκη αγγειοσυσπαστικών ουσιών

Ο δερματολόγος χρησιμοποιεί την αδρεναλίνη σε έτοιμο διάλυμα ή σε διάλυμα Klein. Η χρήση της αδρεναλίνης αποσκοπεί στην επιμήκυνση της διάρκειας του αποτελέσματος, αλλά και στην επιτάχυνση της έναρξης, ώστε να πετύχει καλύτερη αναλγησία. Η αδρεναλίνη αναστρέφει την ενδογενή αγγειοδιασταλτική ιδιότητα των τοπικών αναισθητικών. Έτσι, υφίσταται τοπικά μεγαλύτερη ποσότητα ουσίας για τον επιχειρούμενο αποκλεισμό και παράταση της δράσης τους³.

Στα αναισθητικά διαλύματα η αδρεναλίνη διασπάται^{1,5} από τη ζέση, UV, O₂ και το αλκαλικό pH. Το έτοιμο διάλυμα ξυλοκαΐνης - αδρεναλίνης έχει pH 3,3-5,5 δηλαδή όξινο, ενώ η απλή ξυλοκαΐνη 5-7. Η ένεση δε όξινου διαλύματος προκαλεί τοπικά οξέωση και πόνο (αίσθημα το οποίο βιώνει ο ασθενής κατά την έγχυση τοπικού αναισθητικού). Το αναισθητικό αποτέλεσμα είναι σχεδόν άμεσο, ενώ η αγγειοσυσπαστική δράση απαιτεί χρόνο 7-11 λεπτά. Μετά την παρέλευση της δράσης της αδρεναλίνης όμως, προκαλείται αντιδραστική αγγειοδιαστολή (υπ' όψιν στα χειρουργικά τραύματα για αιμορραγία).

Ένα πολυσυζητημένο θέμα είναι η χρήση αναισθητικού διαλύματος με αδρεναλίνη σε περιφερειακές

θέσεις (δάχτυλα, ρίνα, ώτα, πέος), διότι η αγγειοσπασση μπορεί να προκαλέσει τοπική ισχαιμία. Σχεδόν σε όλα τα ανάλογα συγγράμματα συνιστάται η μη χρήση αγγειοσπαστικού. Στην πράξη, όμως, δε φαίνεται να υπάρχει πρόβλημα σε έναν υγιή ασθενή. Δε χρησιμοποιούμε αγγειοσπαστικό σε πάσχοντες από μικροαγγειοπάθεια (σακχαρώδης διαβήτης, βαρύς καπνιστής) και αποφεύγουμε έγχυση μεγάλου όγκου υγρού.

3. Θέση της έγχυσης

Η θέση της έγχυσης⁴ του αναισθητικού υγρού σε σχέση με την υπό αναισθησία περιοχή επηρεάζει την έναρξη, τη διάρκεια του αποτελέσματος και τα μέγιστα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό. Σημαντικό ρόλο παίζουν οι παρακείμενοι ιστοί (π.χ. μύες). Το μέγεθος της αιματικής ροής στη θέση της έγχυσης έχει ως αποτέλεσμα την πιθανότητα αυξημένων επιπέδων του φαρμάκου στον ορό και μειωμένη διάρκεια του αποτελέσματος.

4. Αλκαλοποίηση και ανθρακοποίηση των τοπικών αναισθητικών

Για την ταχύτερη έναρξη δράσης του τοπικού αναισθητικού και την εξάπλωση του αποκλεισμού, προστίθενται διττανθρακικά στο τοπικό αναισθητικό. Αυτά συχνά διατηρούνται σε χαμηλό pH ώστε να αυξηθεί ο χρόνος ζωής τους. Η προσθήκη διττανθρακικού αυξάνει το pH του διαλύματος και τελικά αυξάνεται ποσοστό % της μη ιονισμένης μορφής, η οποία έχει τη μέγιστη σημασία για τη διάχυση δια της νευρικής μεμβράνης (π.χ. στο διάλυμα Klein).

Ως ταχυφυλαξία³ ορίζεται η μείωση της αποτελεσματικότητας του τοπικού αναισθητικού μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις. Αυτή δικαιολογείται με την εξάντληση των ιστικών ρυθμιστικών διαλυμάτων από το όξινο pH του τοπικού αναισθητικού. Αυτό προκαλεί μείωση της ποσότητας της μη ιονισμένης μορφής του τοπικού αναισθητικού που φτάνει στους διαύλους νατρίου.

Η συγχορήγηση αλκαλικών διαλυμάτων^{3,4} αυξάνει την ταχύτητα έναρξης με τον αντίθετο μηχανισμό.

Η προσθήκη CO₂ (700mmHg) στο τοπικό αναισθητικό επιταχύνει την έναρξη δράσης. Το CO₂ διαχέεται εύκολα δια της μεμβράνης του νευράξονα και μειώνει το ενδοκυττάριο pH.

Έτσι, προκαλείται αύξηση της συγκέντρωσης της

ιονισμένης μορφής του τοπικού αναισθητικού, που έχει σημασία για τη δέσμευση με τους υποδοχείς και το νευρικό αποκλεισμό. Ο δερματολόγος δε χρησιμοποιεί προσθήκη CO₂.

Τίθεται υπ' όψιν (με πρακτική σημασία) ότι η φλεγμονή των ιστών που μεταβάλλει και καθιστά το περιβάλλον όξινο, μειώνει ουσιαστικά το σχηματισμό ελεύθερης βάσης αναισθητικού και άρα την τοπική αναισθησία⁷. Επομένως, απαιτείται έγχυση μεγαλύτερης πυκνότητας ή όγκου αναισθητικού υγρού.

5. Η θερμοκρασία

Η θέρμανση του τοπικού αναισθητικού μειώνει την ταχύτητα έναρξης του αποκλεισμού, επειδή μειώνει την pKa του φαρμάκου⁴.

6. Εγκυμοσύνη

Έχει παρατηρηθεί ότι οι εγκυμονούσες γυναίκες απαιτούν μικρότερη ποσότητα τοπικού αναισθητικού⁴ σε σχέση με μη εγκυμονούσες, ίδιων λοιπών χαρακτηριστικών (βάρος, ηλικία, κ.λπ.). Η έναρξη είναι ταχύτερη ιδίως σε περιφερικούς αποκλεισμούς και στην επισκληρίδιο αναισθησία. Ο λόγος πιθανώς να είναι η προγεστερόνη.

Η ξυλοκαΐνη⁵ ανήκει στην κατηγορία Β για την κύηση, δηλαδή «μη τερατογόνος δράση σε πειραματόζωα»⁹. Πάντως διέρχεται δια του πλακούντα και απεκκρίνεται από το μητρικό γάλα¹⁰.

7. Συνδυασμός φαρμάκων

Ο συνδυασμός φαρμάκων χρησιμοποιείται για ταχύτερη έναρξη και βελτίωση της ποιότητας του αποκλεισμού από τους αναισθησιολόγους, πιθανώς όμως η διάρκεια της δράσης να είναι βραχύτερη⁴. Στη δερματολογία είναι ασυνήθης η χρήση κοκτέιλ αναισθητικών ουσιών.

ΤΑ ΤΟΠΙΚΑ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ

Εστέρες^{2,4}

Εδώ υπάγονται η κοκαΐνη, η προκαΐνη (νοβοκαΐνη), η 2-χλωροπροκαΐνη (νεσακαΐνη), η τετρακαΐνη, η βενζοκαΐνη. Συνήθως ο δερματολόγος δεν ασχολείται με τις ουσίες αυτές, πλην της προκαΐνης που χρησιμοποιείται στα κοκτέιλ μεσοθεραπείας και μάλιστα του τριχωτού της κεφαλής. Η προκαΐνη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Αμινο-αμίδια^{2,3,8}

Εδώ υπάγονται η λιδοκαΐνη (ξυλοκαΐνη, λινοκαΐνη), η ετιδοκαΐνη (durane), η μεπιβακαΐνη (καρβοκαΐνη), η πριλοκαΐνη (citanest, προπιτοκαΐνη), η ροπιβακαΐνη.

Ο δερματολόγος χρησιμοποιεί κατά κόρον και σχεδόν αποκλειστικά την ξυλοκαΐνη.

Ξυλοκαΐνη^{3,4}

Έχει ταχεία έναρξη, ισχυρή δράση, μέτρια διάρκεια. Χρησιμοποιείται για όλους τους τύπους των αναισθησιών, από την τοπική διήθηση έως την επισκληρίδιο αναισθησία. Η συνιστώμενη μέγιστη εφάπαξ δόση είναι 300mg, ενώ με επινεφρίνη 500mg. Χρησιμοποιείται από το 1948 έως σήμερα ευρέως³. Δίνεται και ενδοφλεβίως, οπότε δρα ως συστηματικό αναισθητικό «αμβλύνοντας την απάντηση στην ενδοτραχειακή διασωλήνωση στο χειρουργείο»⁴.

Η δράση της διαρκεί 1-3 ώρες, η δε προσθήκη αδρεναλίνης αυξάνει την έναρξη και τη διάρκεια δράσης, ενώ μειώνοντας τα μέγιστα επίπεδα στον ορό, μειώνει την τοξικότητα της ξυλοκαΐνης. Μεταβολίζεται στο ήπαρ, αλίφα μικρό ποσοστό αποβάλλεται αμετάβλητο στα ούρα.

Το pKa³ ανέρχεται στο 7,7, το pH των διαλυμάτων μεταξύ 5 και 6, ενώ με αδρεναλίνη το pH είναι μεταξύ 2 και 3. Η μέγιστη δόση για ενήλικες είναι 4,5mg/kg, ενώ με αδρεναλίνη 7mg/kg. Στο σημείο έγχυσης προκαλεί αγγειοδιαστολή, που οδηγεί σε αυξημένη απορρόφησή της. Η ενδαγγειακή ποσότητά της δεσμεύεται ταχέως σε ποσοστό 60-80% από τους πνεύμονες. Δηλαδή μικρές ποσότητές της σε ενδαγγειακή χορήγηση κυκλοφορούν συστηματικά. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και μετά την υδρόλυσή της σε γλυκίνη-ξυλιδίνη απεκκρίνεται κατά 75% από τα ούρα. 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.

Η μέση δόση^{3-5,11} ενήλικου υπολογίζεται αναλόγως του σωματικού βάρους. Ασθενής 70kg έχει max mg 70 x 4,5=245mg, ενώ με αδρεναλίνη 70 x 7mg=470mg.

Δηλαδή διάλυμα ξυλοκαΐνης 1% δίνει 10mg/cc, οπότε δόση 30cc είναι ασφαλής.

Πάντα τίθεται υπ' όψιν ότι οι μέγιστες δόσεις που αναφέρονται δεν είναι απόλυτα ασφαλείς.

Κανόνας του Kerm¹¹

Ποσοστό φαρμάκου x 10 = mg φαρμάκου/cc (π.χ. διάλυμα ξυλοκαΐνης 2%: 2 x 10 = 20mg/cc διαλύματος)

Για τους βληνογόνους, η max δόση είναι 200mg ξυλοκαΐνης¹¹.

Στα παιδιά^{5,11} η max δόση ξυλοκαΐνης είναι 1,5-2mg/kg ενώ με αδρεναλίνη 3-4,5mg/kg.

Υπ' όψιν, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η χρήση αδρεναλίνης πρέπει να αποφεύγεται⁵, καθώς εξυδατώνεται η αιματική ροή στη μήτρα (κατηγορία C).

Συχνά στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι οι συνιστώμενοι πίνακες δεν παρέχουν πλήρη ασφάλεια και επομένως ο θεράπων ιατρός καθορίζει τη δόση και είναι υπεύθυνος για την ασφάλεια χορήγησης.

Τοπικά αναισθητικά υπό μορφή τοπικής εφαρμογής

Η τοπική αναλγησία με διαλύματα λιδοκαΐνης σε ανέπαφο δέρμα υπό μορφή επάλειψης βοηθά ελάχιστα.

Υπάρχουν βέβαια τρόποι «εκβίασης» της εισόδου και επίτευξης ικανοποιητικού αποτελέσματος (κλειστή περιδέση, επανειλημμένη εφαρμογή κ.λπ.). Είναι γνωστό ότι η λιδοκαΐνη από μόνη της δεν διαπερνά το ανέπαφο δέρμα. Η λιδοκαΐνη υπό μορφή γέλης ή σπρέι σε εκτεθειμένους βληνογόνους, ιδίως όταν έχει επέλθει λύση της συνέχειας προκαλεί άριστο αναλγητικό αποτέλεσμα⁴.

Κυκλοφορούν σκευάσματα ειδικά για τοπική χρήση:

- μείγμα λιδοκαΐνης, tetracain base, HCl tetracain σε μορφή gel (κυκλοφόρησε πρόσφατα),
- EMLA cream/patch (lidocaine 2,5% / prilocaine 2,5%),
- Anestop: amethacaine, propitocaine, lignocaine.
- Για οφθαλμολογική αναισθησία χρησιμοποιείται:
- HCl tetracain 1-2 σταγόνες (tetracaine Hydr. Eyedrops 0,5%),
- Proxymetacaine Hydr. 1-2 σταγόνες (alcaine eyedrops 0,5%).

Προσοχή στη χρήση κρέμας EMLA^{1,6}:

- στα βρέφη (κίνδυνος μεθαιμοσφαιριναιμίας) και
- περιοφθαλμικά (βλάβη στον κερατοειδή).

EMLA: η συνιστώμενη μέγιστη επιφάνεια εφαρμογής εξαρτάται από το σωματικό βάρος¹¹ και φαίνεται στον πίνακα 1. Η διάρκεια δράσης της EMLA είναι 1-2 ώρες^{1,5,11} υπό κλειστή περιδέση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΜΕΓΙΣΤΗ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΕΜΛΑ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ	
Σωματικό βάρος (kg)	Μέγιστη επιφάνεια εφαρμογής (cm²)
Έως 10	100
10 - 20	600
Άνω των 20	2000

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Η συννηθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια των τοπικών αναισθητικών είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις, κυρίως της ομάδας των αμινοεστέρων (ιδίως με την προκαϊνη). Όμως παρατηρείται και διασταυρούμενη υπερευαισθησία και με τα υπόλοιπα της ίδιας ομάδας. Αυτό μάλλον συμβαίνει λόγω της διασταυρούμενης ευαισθησίας προς το παρααμινοβενζοϊκό οξύ.

Αληθείς αλλεργικές αντιδράσεις στα αμινο-αμιδικά αναισθητικά είναι ιδιαίτερα σπάνιες και συνήθως σχετίζονται όχι με το φάρμακο, αλλά με το συντηρητικό methylparaben.

Οι εστέρες του paraben διαθέτουν άριστες αντιβακτηριδιακές και αντιμυκητιασικές ιδιότητες και χρησιμοποιούνται στα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων. Το συντηρητικό methylparaben έχει παρόμοια χημική δομή με εκείνη του παρα-αμινοβενζοϊκού οξέος.

Διασταυρούμενη ευαισθησία μεταξύ δυο ομάδων τοπικών αναισθητικών δεν υπάρχει. Έτσι, γνωστή αλλεργία σε τοπικό αναισθητικό μιας ομάδας σημαίνει ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί τοπικό αναισθητικό της άλλης κατηγορίας³.

Οι δερματικές δοκιμασίες μάλλον δεν προφυλάσσουν από το ενδεχόμενο εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης, καθότι μπορεί να απαιτείται η ένωση του φαρμάκου με ένα μόριο-μεταφορέα πριν εμφανιστεί η αλλεργική αντίδραση.

Η απορρόφηση του τοπικού αναισθητικού στη συστηματική κυκλοφορία εξαρτάται από⁴:

- τη θέση χορήγησης (max ενδοφλέβια - min υποδόρια),
- την τάση σύνδεσης του τοπικού αναισθητικού με τους ιστούς,
- τη δράση τους στον αγγειακό τόνο (υψηλές δόσεις προκαλούν αγγειοδιαστολή),
- την προσθήκη αδρεναλίνης (5μgr/ml). Η αγγειοσύσπαση επιβραδύνει την απορρόφηση και άρα μειώνει τη συγκέντρωση στο αίμα.

Η κατανομή των τοπικών αναισθητικών^{3,6} στους διάφορους ιστούς εξαρτάται από τη λιποδιαλυτότητά τους και το βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες. Αρχικά εμποτίζονται οι ιστοί με πλούσια αιμάτωση (εγκέφαλος, καρδιά, νεφροί) και ακολούθως ιστοί με πτωχότερη αιμάτωση (μύες και λίπος). Η τοπική απορρόφηση στα όργανα αυτά εξαρτάται από το pKa, την πρωτεϊνική σύνδεση, τη λιποδιαλυτότητα, την αποβολή, την καρδιακή παροχή, το μεταβολισμό κ.ά. Η λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος παίζει σημαντικό ρόλο στην αποβολή.

Η μεταφορά των τοπικών αναισθητικών τύπου εστέρων μέσω του π्लाκούντα είναι ασήμαντη, ενώ τα αμιδικού τύπου διαπερνούν τον π्लाκούντα.

Μεταβολισμός - απέκκριση^{3-6,8}

Τα αμιδικού τύπου μεταβολίζονται από τα μικροσωματικά ηπατικά ένζυμα (CYP 450). Η συνήθης διάρκεια αναισθησίας είναι 1-2 ώρες. Λιγότερο από 5% αποβάλλονται αμετάβλητα από τα ούρα.

Τα εστερικού τύπου μεταβολίζονται με υδρόλυση από την ψευδοχολινεστεράση του πλάσματος και λιγότερο στο ήπαρ. Επομένως ο έλεγχός της πριν τη χρήση των φαρμάκων είναι επιβεβλημένος.

A) Τοπική τοξικότητα των ιστών

Είναι σπάνια όταν εφαρμόζεται η σωστή τεχνική και συγκέντρωση των τοπικών αναισθητικών²⁻⁵. Η νευροτοξικότητα, και μάλιστα σοβαρή, μπορεί να συμβεί από ενδονευρική έγχυση (τραυματισμός του νεύρου), έγχυση μεγάλου όγκου ή συγκέντρωσης, χημική επιμόλυνση και ισχαιμία του νεύρου από τοπική νευρική συμπίεση από μεγάλο όγκο υγρού ή συστηματική υπόταση.

B) Συστηματική τοξικότητα

Αυτές έχουν άμεση συσχέτιση με τα επίπεδα του

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ

Αιτιολογία	Κλινική εικόνα	Παρατηρήσεις
Ενδαγγειακή έγχυση	Εμφάνιση σπασμών άμεσα ή και καρδιοτοξικότητα	
Υπερδοσολογία	Ευερεθιστότητα που καταλήγει σε σπασμούς (σύντομα, περίπου σε 10 λεπτά)	
Αντίδραση σε αγγειοσπαστικό	Συμπαθητικομιμητικές αντιδράσεις (υπέρταση κ.λπ.)	
Παρασυμπαθητικοτονία	Παρασυμπαθητικομιμητικές αντιδράσεις (βραδυκαρδία κ.λπ.), ταχεία έναρξη	Ανύψωση κάτω άκρων βοηθά άμεσα
Άμεσες αλλεργικές αντιδράσεις	Αναφυλαξία	Σε αμίδια (σπάνια)
Αλλεργικές αντιδράσεις επιβραδυνόμενου τύπου	Κνίδωση	Πιθανώς διασταυρούμενη αλλεργία
Συμβάν άσχετο με την τοπική αναισθησία (π.χ. έμφραγμα, άσθμα κ.λπ.)	Μιμείται αντίδραση στο τοπικό αναισθητικό (τοξικότητα)	Προσοχή στο ιστορικό του ασθενούς

φαρμάκου στο αίμα²⁻⁴. Συνήθως οφείλεται σε 1) ενδαγγειακή έγχυση κατά λάθος και 2) χορήγηση πολύ μεγάλης δόσης. Τα κυριότερα συμπτώματα τοξικότητας είναι από το κεντρικό νευρικό και καρδιαγγειακό σύστημα. Το ΚΝΣ είναι 4-7 φορές πιο ευαίσθητο σε αυτές τις αντιδράσεις. Έτσι, εκδηλώσεις από το ΚΝΣ π.χ. σπασμοί μπορεί να εμφανιστούν με χαμηλότερες συγκεντρώσεις από αυτές που απαιτούνται για να προκαλέσουν κυκλοφορική καταπληξία.

Γ) Τοξικότητα ΚΝΣ

Η τοξικότητα αυτή^{3-5,8} έχει σχέση με τη συγκέντρωση του φαρμάκου, αλλά και με το ρυθμό με τον οποίο αυτό έρχεται σε επαφή με το ΚΝΣ. Δηλαδή και μικρές ποσότητες φαρμάκου μπορούν να προκαλέσουν εκδηλώσεις π.χ. σπασμούς εάν η επαφή του με το ΚΝΣ είναι στιγμιαία (ενδαρτηριακή, ακούσια έγχυση). Επομένως, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε θέσεις που γειτνιάζουν άμεσα νεύρα και μεγάλες αρτηρίες (στελεχειαία αναισθησία). Ακούσια ενδαγγειακή έγχυση προκαλεί άμεσα σπασμούς⁴. Αντιθέτως οι υψηλές συγκεντρώσεις φαρμάκου μπορεί να μην προκαλούν συμπτώματα εάν εφαρμόζονται στη διάρκεια μιας μακράς περιόδου με συνεχείς περινευρικές εγχύσεις.

Τα συμπτώματα από το ΚΝΣ είναι αποτέλεσμα ε-

κλεκτικής αναστολής ανασταλτικών ινών ή νεύρων εντός του ΚΝΣ, η οποία καταλήγει σε έντονη εισροή διεγερτικών ερεθισμάτων.

Τα πρώιμα σημεία τοξικότητας ποικίλλουν στις δυο ομάδες τοπικών αναισθητικών. Της εστερικής ομάδας προκαλούν διεγερτικά και ευφορικά συμπτώματα, ενώ της αμινικής ομάδας έχουν την τάση για καταστολή και αμνησία. Κοινά συμπτώματα στις δυο ομάδες με την αύξηση των επιπέδων στο αίμα είναι: κεφαλαλγία, ζάλη, αιμωδίες γλώσσας, διαξιφιστικός πόνος περιτοματικά ή περιφερειακά στα άκρα, εμβοές, υπνηλία, αίσθημα ψύχους ή ζέσσης, θάμβος όρασης ή δυσκολία στην εστίαση.

Αντικειμενικά παρατηρούνται σημεία καταστολής, σύγχυσης, ακατάληπτου λόγου, νυσταγμός, τρόμος. Είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται τα πρώιμα αυτά συμπτώματα, καθότι μπορεί να προηγούνται των σπασμών. Οι σπασμοί πιθανώς να προέρχονται από υποφλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου και μετά εξαπλώνονται για να προκαλέσουν σπασμούς τύπου Grand mal. Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη δράση των τοπικών αναισθητικών στο ΚΝΣ.

Η αύξηση της PCO₂ παίζει ρόλο αυξάνοντας την αιματική ροή και επομένως προκαλώντας αύξηση της παροχής του φαρμάκου στο ΚΝΣ, καθώς και ενίσχυση των διεγερτικών φαινομένων στον εγκεφαλικό ιστό.

Η μείωση του pH προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης της κατιονικής μορφής του φαρμάκου στα εγκεφαλικά κύτταρα.

Η σιμετιδίνη αυξάνει την τοξικότητα, επιβραδύνοντας την εξουδετέρωση των τοπικών αναισθητικών.

Τα βαρβιτουρικά, οι βενζοδιαζεπίνες, τα εισπνεόμενα αναισθητικά μειώνουν τις τοξικές αντιδράσεις των τοπικών αναισθητικών μέσω της αύξησης του ουδού των σπασμών στο ΚΝΣ.

Δ) Καρδιαγγειακή συστηματική τοξικότητα

Όπως προαναφέρθηκε, το καρδιαγγειακό είναι πιο ανθεκτικό στις τοξικές αντιδράσεις των τοπικών αναισθητικών. Όμως, όταν αυτές προκύψουν, είναι δυνατόν να είναι σοβαρές και αντιμετωπίζονται πολύ δύσκολα^{1-5,7,8}.

Ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, του ρυθμού αγωγής των καρδιακών ώσεων είναι δοσοεξαρτώμενες. Οι κατασταλτικές δράσεις των τοπικών αναισθητικών στο ΚΝΣ συμβάλλουν έμμεσα στην εμφάνιση καρδιακής τοξικότητας. Επίσης, έχουν δράση στον τόνο των λείων μυϊκών ινών προκαλώντας είτε αγγειοσυστολή είτε/και αγγειοσυστολή σε διάφορα τμήματα του αγγειακού δικτύου που είναι δοσοεξαρτώμενο.

Η καρδιακή τοξικότητα ενισχύεται από τη συνύπαρξη υποξίας, οξέωσης, υπερκαλιαιμίας και από την κίνηση. Ο χρόνος αποκατάστασης των διαύλων νατρίου σε κατάσταση ηρεμίας (πειραματικά) ήταν 0,2sec για τη λιδοκαΐνη. Αυτή εισέρχεται και εξέρχεται εξίσου ταχέως από τον υποδοχέα. Η λιδοκαΐνη δεν επηρεάζει τη σύνθεση ATP στα μιτοχόνδρια³.

Αντιμετώπιση της τοξικότητας^{3,4}

Η περαιτέρω χορήγηση διακόπτεται άμεσα. Καταρχήν αποφεύγεται η υποξυγοναιμία και η αναπνευστική οξέωση. Έτσι, χορηγείται άμεσα οξυγόνο.

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

Χορηγείται καταστολή για την αντιμετώπιση των σπασμών (βενζοδιαζεπίνες, θειοπεντάλη).

Η καρδιαγγειακή τοξικότητα αντιμετωπίζεται ανάλογα άμεσα από ειδικό (δύσκολα).

ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΤΟΠΙΚΩΝ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ^{1,3-5,7}

Καταρχάς, η εκτίμηση της γενικής κατάστασης του

ασθενή είναι απαραίτητη. Λαμβάνεται πλήρες ιστορικό. Από αυτό πληροφορούμαστε αν ο ασθενής έχει εμπειρία ανεπιθύμητης αντίδρασης σε κάποιο αναισθητικό. Είναι απαραίτητη πριν το νευρικό αποκλεισμό η αποχή από λήψη τροφής για μεγαλύτερο των 4 ωρών διάστημα, καθότι ο έμετος μπορεί να προκύψει είτε ως ψυχολογική είτε ως συστηματική αντίδραση.

Ο ασθενής πρέπει να συνοδεύεται και θα χρειαστεί μεταφορά στο σπίτι (δεν επιτρέπεται να οδηγήσει). Ο ασθενής ενημερώνεται για τη διαδικασία, τις αντιδράσεις κ.λπ., λύνονται όλες οι απορίες και λαμβάνεται η συγκατάθεσή του.

Χορήγηση βενζοδιαζεπινών είναι επιθυμητή, καθώς χαλαρώνουν τον ασθενή και προστατεύουν από ανεπιθύμητες ενέργειες του ΚΝΣ.

Ο ιατρός δεν είναι ποτέ βιαστικός κατά την έγχυση.

Διενεργούνται πολλαπλές αναρροφήσεις, ιδίως σε κάθε αλλαγή κατεύθυνσης της βελόνας, για το ενδεχόμενο αναρρόφησης αίματος και για αποφυγή ενδαγγειακής έγχυσης.

Χορηγούνται τμηματικά μικρές δόσεις υγρού, ιδίως όταν απαιτούνται μεγάλες ποσότητες.

Η συνεχής ομιλία καθησυχάζει τον ασθενή. Είμαστε συνεχώς σε επαγρύπνηση για αναγνώριση πρώιμων συμπτωμάτων ανεπιθύμητων ενεργειών (οπότε σταματούμε άμεσα τη χορήγηση), αλλά και για καθυστερημένη εμφάνιση επιπλοκών.

Ο ασθενής παραμένει στο χώρο του ιατρείου για εύλογο χρονικό διάστημα και δε φεύγει αμέσως.

Ερωτάται για την εμπειρία αυτή και ενημερώνεται για τυχόν εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, ώστε να είναι ενήμερος για το μέλλον.

Η χρήση αδρεναλίνης περιλαμβάνει και κάποια μειονεκτήματα, τα οποία όμως στην καθημερινή κλινική πράξη σπάνια υφίστανται:

1. Αύξηση αιμορραγίας μετεπεμβατικά, αφού περάσει η δράση της (προσοχή σε κρημνούς και μοσχεύματα).
2. Μπορεί να εμφανιστούν ήπια ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, εφίδρωση, πόνος στο στήθος, τρόμος, νευρικότητα, κεφαλαλγία⁸. Αυτά συμβαίνουν στα πρώτα 5 λεπτά. Συνήθως τα συμπτώματα αυτά τα αποδίδουμε στο άγχος του ασθενή. Έτσι, σε ένα ήδη αγχωμένο ασθενή μπορεί να επιδεινωθούν. Δεν πρέπει να ξεπερνούμε το 1mg συνολικής δόσης.
3. Ασθενείς υπό αγωγή με προπρανολόλη και γενικά β-blockers^{1,7} μπορούν να εμφανίσουν αγγειοσπασμό, υπέρταση, ταχυκαρδία και τέλος ανακοπή. Οι

β υποδοχείς έχουν μπλοκαριστεί και η αδρεναλίνη δρα ανεξέλεγκτα στους α υποδοχείς.

4. Ο υπερθυρεοειδισμός: υφίσταται συνέργεια αδρεναλίνης και θυροξίνης¹.
5. Ιστορικό λήψης αναστολέων ΜΑΟ και τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (αμιτριπτιλίνη) αυξάνουν τη δράση της αδρεναλίνης στην καρδιά¹.

Πρέπει να είναι υπ' όψιν ότι η αγωγή ερεθισμάτων του άλγους είναι πιο ευαίσθητη απ' ό,τι της αφής⁷, επομένως το ότι ο ασθενής αισθάνεται π.χ. τη βελόνα ως πίεση δεν είναι ένδειξη χορήγησης επιπλέον ποσότητας αναισθητικού υγρού.

Τρόποι αναισθησίας

Συνεργάσιμοι ασθενείς είναι ιδανικοί υποψήφιοι για εκτέλεση τοπικής αναισθησίας¹¹. Αντιθέτως δεν είναι καλοί υποψήφιοι τα παιδιά, έντονα αγχώδεις - ανήσυχοι ασθενείς, νοσητικά διαταραγμένοι και ξενόγλωσσοι.

Η τοπική αναισθησία εκτελείται με:

- Τοπική διήθηση της περιοχής: παραμορφώνει την προς επέμβαση περιοχή και γι' αυτό σχεδιάζουμε εκ των προτέρων τα όρια τομής.
- Εξοιδηματική αναισθησία: εγχέεται μεγάλη ποσότητα αραιωμένου υγρού (διάλυμα Klein). Χρησιμοποιείται στη λιποαναρρόφηση, στη μεταμόσχευση μαλλιών και σε χειρουργικές επεμβάσεις. Αργεί να δράσει, αλλήλα έχει πλεονεκτήματα: αιμόσταση, βραδεία απορρόφηση, πλήρη αναισθησία, άριστη υποσκαφή ή απόξεση ιστών.
- Διήθηση νεύρων (στελεχειαία αναισθησία): απαιτεί καλή γνώση της ανατομίας της περιοχής. Προσοχή στην ενδαγγειακή έγχυση, καθότι συνήθως τα αγγεία γειτνιάζουν με τα νεύρα. Αν και συνιστάται από συγγραφείς η τρώση νεύρου, δεν πρέπει να γίνεται, για αποφυγή ενδονευρικής έγχυσης (νευροπάθεια).
- Περιφερική διήθηση: γίνεται όπου η νεύρωση είναι οριζόντια (π.χ. τριχωτό) και όχι κάθετα (π.χ. βλήφαρα)⁵.

SUMMARY

Local anesthetics are substances that cause reversible blockade of transmission of impulses along the central and peripheral nerve pathways. The different physicochemical properties explain the differences in clinical characteristics. The factors affecting the

strength, duration and onset of their action is the fat solubility, pKa and protein in plasma. External factors affecting the block is the volume and concentration of the anesthetic, the addition of vasoconstrictor substances, the site of injection, the pH of the anesthetic, temperature, pregnancy and drug combination. Possible side effects may be due to local or systemic toxicity, toxicity of the CNS or the cardiovascular system. Everyday use of local anesthesia by the dermatologists requires perfect knowledge of the theory, early identification of adverse reactions and the way to face them.

Keywords: Local anesthetics, local anesthesia, xylocain, adrenalin, dermosurgery.

Διεύθυνση αλληλεπικοινωνίας:

Σταύρος Σταματόπουλος
Κ. Μάση 14, 56121, Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 6947305694
Email: drstamatopoulos@gmail.com

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Εθνικό συνταγολόγιο, ΕΟΦ. Αθήνα, 2007.
2. Γκιάλα Μαρία. Αναισθησιολογία. Univ. Studio press, Θεσσαλονίκη, 1998.
3. Παπαδόπουλος Γ., Βαδαλιούκος Δ., Φίλος Α. Περιφερική Αναισθησία, εκδ. ΕΦΥΡΑ. Ιωανν., 2005.
4. Marc Hahn. Regional Anesthesia, Mosby, 2003.
5. Αναστασιάδης Γ. Τοπικά αναισθητικά και η εφαρμογή τους στη δερματολογία. Ελλ. Επ. Δερ. Αφρ., 17:4, 325-337, 2006.
6. Γκίμπα Οη. Φυσιολογία του ανθρώπου. εκδ. Ζυγός. Θεσσαλονίκη, 1999.
7. C Page, M Sutter, M Custis et al. Integrated Pharmacology. Mosby, 1997.
8. R Harvey, P Champe. Pharmacology. Lippincot Co, 2000.
9. Richards KA, Stask T. Dermatologic Surgery and the pregnant patient. Dermatologic surgery 2002, 28: 248-258.
10. Rujito M, Mann T. Surgical pearl: use of nerve block. Journal of American Acad. Of Dermatology, 2001; 45:584-589.
11. D Sherris, E Kerm. Mayo Foundation, Essential surgical skills. NY, 2004.